



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de Práctica Clínica

con evaluación económica para la
prevención, diagnóstico, tratamiento
y seguimiento del cáncer de piel no
melanoma: queratosis actínica

Guía completa para uso de profesionales de salud. 2014 - **Guía No. 31**



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



FUCS



Por el control del cáncer



INSTITUTO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Empresa Social del Estado

© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de Práctica Clínica con evaluación económica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: queratosis actínica. Para uso de profesionales de salud. 2014 - Guía No. 31

ISBN: 978-958-8903-00-2

Bogotá. Colombia

Septiembre de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimo segunda-propiedad intelectual “En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE

Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ

Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL

Secretario General

JOSÉ LUIS ORTIZ HOYOS

Jefe de la Oficina de Calidad



YANETH GIHA TOVAR

Directora General

ALICIA RÍOS HURTADO

Subdirectora General (e)

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE

Secretaria General

ALICIA RIOS HURTADO

Directora de Redes de Conocimiento

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA

Directora de Fomento a la Investigación

JAIME EDUARDO CASTELLANOS PARRA

Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud.

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN

Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO

Seguimiento técnico e interventoría



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO

Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAVIER HUMBERTO GUZMAN

Subdirección de Implantación y Diseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ

Subdirectora de Participación y Deliberación

Sandra Lucía Bernal

Subdirección de Difusión y Comunicación



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Leonardo Arregocés
Abel Ernesto Gonzalez
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Oscar Ariel Barragan Rios



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Laura Catalina Prieto
Angela Viviana Perez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA –GDC

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Guillermo Sánchez Vanegas

- Especialista en epidemiología general
- Magíster en epidemiología clínica
- Doctor en salud pública
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS-
- Director de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Diana Carolina Buitrago García

- Enfermera
- Especialista en epidemiología clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Coordinadora Administrativa de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

EQUIPO DESARROLLADOR

Expertos Temáticos

Álvaro Acosta Madiedo De Hart

- Especialista en dermatología
- Especialista en dermatología oncológica
- Coordinador dermatología - Instituto Nacional de Cancerología
- Investigador Principal
- Líder Clínico de la Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Xavier Rueda Cadena

- Especialista en dermatología
- Especialista en dermatología oncológica
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigador Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular
- Coordinador clínico de las Guías de Carcinoma Escamocelular - Queratosis Actínica

John Alexander Nova Villanueva

- Especialista en dermatología
- Magíster en epidemiología clínica
- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
- Co-investigador de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica
- Coordinador Clínico Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular

Martha Cecilia Valbuena Mesa

- Especialista en dermatología
- Especialista en foto-dermatología
- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
- Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Hugo Eduardo Herrera Nossa

- Especialista en dermatología
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
- Co-investigador de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Ana Francisca Ramírez Escobar

- Especialista en dermatología
- Especialista en dermatología oncológica
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
- Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Victoria Eugenia Franco Correa

- Especialista en dermatología
- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
- Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Guillermo Jiménez Calfat

- Especialista en dermatología
- Especialista en dermatología Oncológica y Cirugía Dermatológica
- Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
- Co-investigador de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Mariam Carolina Rolón Cadena

- Especialista en dermatopatología
- Patóloga Oncóloga
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Enrique Cadena Piñeros

- Especialista en cirugía de cabeza y cuello
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigador de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Equipo Metodológico

Guillermo Sánchez Vanegas

- Especialista en epidemiología general
- Magíster en epidemiología clínica
- Doctor en salud pública
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS-
- Coordinador Metodológico de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Ingrid Arévalo Rodríguez

- Magíster en epidemiología clínica
- PhD (c) medicina preventiva y salud pública
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Coordinadora Metodológica y Epidemióloga Senior de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Co-investigadora de la Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular

Andrea Esperanza Rodríguez Hernández

- Especialista en estadística aplicada
- Magíster en epidemiología clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Coordinadora Metodológica y Epidemióloga Senior de la Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular. Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica
- Equipo de Plan de Implementación e Indicadores de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Omar Darío Segura

- Magíster en epidemiología
- PhD (C) salud pública
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Epidemiólogo de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica
- Epidemiólogo Co-investigador de la Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular

Magda Cepeda Gil

- Magíster en epidemiología clínica
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Epidemióloga de la Guía de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular
- Epidemióloga Co-investigadora de la Guía de Práctica Clínica Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Celmira Laza Vásquez

- Especialista en epidemiología general
- Máster en enfermería
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Coordinadora Componente Cualitativo Participación de Pacientes

- Co-investigadora de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica

Mónica Patricia Ballesteros Silva

- Especialista en epidemiología general
- Magíster en epidemiología clínica
- Magíster en Salud Pública
- PhD (C) medicina preventiva y salud pública
- Centro Cochrane Iberoamericano
- Redactora General de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Equipo de Evaluación Económica

Óscar Gamboa Garay

- Especialista en estadística
- Magíster en Economía
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Instituto Nacional de Cancerología
- Coordinador Componente de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Carlos Adolfo Gamboa Garay

- Economista
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigador del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Teófilo Lozano Apache

- Ingeniero industrial
- Especialista en estadística
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigador del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Ana Milena Gil Quijano

- Fonoaudióloga
- Magíster en salud y seguridad en el trabajo
- Instituto Nacional de Cancerología
- Co-investigadora del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Estudiantes vinculados al grupo desarrollador

Carolina Solórzano

- Residente de dermatología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Aprendizaje en desarrollo de Guías de Práctica Clínica

Jenny González Arboleda

- Residente de dermatología
- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)
- Aprendizaje en desarrollo de Guías de Práctica Clínica

Claudia Ximena Carvajal Montoya

- Residente de dermatología
- Fundación Universitaria Sanitas
- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
- Aprendizaje en desarrollo de Guías de Práctica Clínica

Mauricio Gamboa Arango

- Residente de dermatología
- Fundación Universitaria Sanitas
- Aprendizaje en desarrollo de Guías de Práctica Clínica

Asistentes administrativos

Yuli Paola Agudelo Camargo

- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) (marzo-diciembre 2013)

Leidy Johanna León Murcia

- Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS)

Equipo Editorial

César Cortez

- Corrector de estilo

Jeisson Rojas Vargas

- Diseñador Gráfico

CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN, ALCANCE Y RESUMEN DE RECOMENDACIONES.....	21
1.1	Conformación del grupo desarrollador.....	24
1.2	Declaración de conflicto de intereses.....	28
1.3	Financiación de la GPC	28
1.4	Independencia Editorial.....	29
1.5	Alcance y Objetivos	29
1.5.1	Alcance del tema de la GPC.....	29
1.5.2	Objetivos de la GPC.....	30
	• Objetivos específicos	30
1.5.3	Usuarios.....	30
1.5.4	Población a quien va dirigida la GPC.....	31
	• Aspectos clínicos abordados por la GPC	31
1.6	Actualización de la GPC.....	32
1.7	Preguntas generales y específicas con estructura PICO.....	32
1.8	Resumen de recomendaciones	33
1.8.1	Recomendaciones para la prevención primaria y secundaria de la queratosis actínica	33
1.8.2	Recomendaciones para el tratamiento	36
1.8.3	Recomendaciones para el seguimiento	38
2	METODOLOGÍA	41
2.1	Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica.....	42
2.2	Elaboración de preguntas.....	43
2.3	Definición y gradación de desenlaces.....	44
2.4	Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo.....	44
2.5	Proceso de inclusión de artículos.....	45
2.6	Evaluación de calidad de estudios para selección.....	46
2.7	Calificación final del cuerpo de la evidencia.....	46
2.7.1	Niveles de evidencia y fuerza de recomendación	46

2.8	Formulación de las recomendaciones	47
2.9	Incorporación de la perspectiva de los pacientes.....	48
2.9.1	Vinculación de un representante de pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones del GDG a lo largo del proceso de desarrollo de la Guía.....	49
2.9.2	Fase de formulación de preguntas clínicas e identificación de desenlaces	49
2.9.3	En la fase de generación de recomendaciones	49
2.9.4	En la fase de construcción de la GPC versión para pacientes.....	50
2.10	Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados	50

3 PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES..... 53

3.1	¿Cómo se define la queratosis actínica? (pregunta de contexto)	54
3.2	¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para la aparición de QA? (pregunta de contexto)	54
3.3	Recomendaciones para la prevención.....	56
3.3.1	¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención primaria de la QA?	57
3.3.2	¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención secundaria de la QA?	73
3.4	Recomendaciones para el diagnóstico	76
3.4.1	¿Cuáles son las herramientas diagnósticas recomendadas para la evaluación de la QA?	76
3.5	Recomendaciones para el tratamiento	76
3.5.1	¿Cuáles son los medicamentos tópicos más efectivos para el manejo de la QA?	
	¿Cuál es la efectividad de los bloqueadores solares para el manejo de la QA?	
	¿Cuáles son los métodos no-farmacológicos más efectivos (técnicas destructivas) para el manejo de la QA?	77
3.6	Recomendaciones para el seguimiento.....	111
3.6.1	¿Cómo debe realizarse el seguimiento de pacientes con QA?	112
3.7	Recomendaciones para la investigación	115

4	IMPLEMENTACIÓN	117
4.1	Alcance de la propuesta de implementación	118
4.2	Recomendaciones trazadoras	118
4.3	Análisis del contexto local	120
	4.3.1 Descripción del ambiente local y las políticas de salud que favorecen la implementación de las GPC.....	121
4.4	Actores clave en el proceso de implementación	124
	4.4.1 Responsables de la implementación de la guía de práctica clínica.....	124
	4.4.2 Facilitadores de la implementación	125
4.5	Análisis de barreras para la implementación	126
	4.5.1 Identificación de barreras internas.....	126
	4.5.2 Identificación de barreras externas	127
4.6	Estrategias de implementación.....	127
	4.6.1 Fase de alistamiento	128
	4.6.2 Fase de adaptación de difusión y diseminación	129
	4.6.3 Fase de formación y capacitación	129
4.7	Indicadores	132
	4.7.1 Indicadores propuestos por el GDG	136
4.8	Concertación del plan de implementación y la propuesta de indicadores por parte del GDG, el IETS y el ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social).....	142
	4.8.1 Resultados Primera Reunión	142
	4.8.2 Resultados Segunda reunión	143

5 ANEXOS 151

Anexo 1. Declaración de conflicto de interés.....	153
5.1 Anexo 2. Gradación de desenlaces y definición de preguntas clínicas con estructura PICO.....	156
5.2 Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de GPC	159
5.3 Anexo 4. Estrategia de búsqueda y construcción del conjunto de evidencia.....	166
5.4 Anexo 5. Flujograma de proceso de inclusión de artículos	173
5.4.1 Inclusión de revisiones sistemáticas de la literatura dentro de las GPC de Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular).....	173
5.4.2 Inclusión de ensayos clínicos para la prevención del Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular). ...	174
5.4.3 Inclusión de estudios de cohorte y casos y controles para la prevención del Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular).....	177
5.4.4 Inclusión de ensayos clínicos para el tratamiento del Cáncer de Piel no Melanoma: Queratosis actínica.....	178
5.4.5 Inclusión de estudios para el seguimiento del Cáncer de Piel no Melanoma: Queratosis actínica.	180
5.5 Anexo 6. Evaluación de la calidad de estudios para la selección	181
5.6 Anexo 7. Tablas de evidencia GRADE	191
5.7 Anexo 8. Resultados del componente cualitativo	360
5.8 Anexo 9. Herramientas utilizadas en la elaboración de la propuesta de implementación de la GPC.....	383
5.9 Anexo 10. Algoritmos de tratamiento Queratosis Actínica.....	415

6 REFERENCIAS 417

7 EVALUACIÓN ECONÓMICA 427

7.1	Priorización de las evaluaciones económicas para la Guía de Práctica Clínica en Cáncer de Piel No Melanoma	428
7.1.1	Pregunta	432
7.1.2	Referencias	433
7.2	Estimación costos.....	433
7.2.1	Identificación	433
7.2.2	Cantidad y frecuencia de uso.....	434
7.2.3	Valoración monetaria.....	434
7.3	Análisis	437
7.4	Resultados	437
7.4.1	Referencias	440
7.5	Estudio de costo-efectividad del uso de protector solar en la prevención de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma para Colombia	440
7.5.1	Resumen.....	440
7.5.2	Introducción	441
7.5.3	Descripción de las tecnologías: protectores solares	442
7.5.4	Resumen evidencia de eficacia y/o efectividad	443
7.5.5	Revisión sistemática estudios de costo-efectividad	445
7.5.6	Estudio de costo efectividad	453

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escala de calificación referente a la dimensión crítica del desenlace	44
Tabla 2. Calidad de la evidencia GRADE	46
Tabla 3. Fuerza de la recomendación GRADE	47
Tabla 4. Indicadores propuestos por diferentes planes de salud pública y guías nacionales e internacionales	133
Tabla 5. Indicadores propuestos para seguir la implementación de la GPC.....	135
Tabla 6. Indicadores relacionados con las recomendaciones de prevención priorizadas...	147
Tabla 7. Indicadores relacionados con las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento priorizadas	148
Tabla 8. Códigos CIE-10 relacionados con las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento priorizadas	149
Tabla 9. Clasificación única de procedimientos en salud – CUPS	149
Tabla 10. Herramienta 3: Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador	154
Tabla 11. Estrategia de búsqueda de GPC Cáncer de Piel no Melanoma (queratosis actínicas, Carcinoma escamocelular de Piel y Carcinoma Basocelular)- MEDLINE	161
Tabla 12. Resultados de la evaluación de GPC susceptibles de adopción por medio de la Herramienta 7 (GM)	163
Tabla 13. Estrategias de búsqueda revisiones sistemáticas GPC Cáncer de Piel no Melanoma.....	167
Tabla 14. Estrategias de búsqueda preguntas de prevención primaria y secundaria GPC QA	168
Tabla 15. Estrategias de búsqueda preguntas de tratamiento GPC QA	170
Tabla 16. Estrategias de búsqueda preguntas de seguimiento GPC QA	172
Tabla 17. Características de los participantes en el primer grupo focal.	364
Tabla 18. Categorías emergentes temas de mayor relevancia a incluir en la GPC desde la experiencia de los sujetos que han padecido cáncer de piel no melanoma. Grupo focal pacientes Instituto Nacional de Cancerología	365
Tabla 19. Características de los participantes en el segundo grupo focal	374
Tabla 20. Priorización preguntas clínicas para evaluación económica	430
Tabla 21. Costos carcinoma basocelular de alto riesgo	438
Tabla 22. Costos carcinoma basocelular de bajo riesgo.....	438
Tabla 23. Costos carcinoma escamocelular de bajo riesgo.....	439
Tabla 24. Costos carcinoma escamocelular de alto riesgo	439
Tabla 25. Costos queratosis actínica.....	440
Tabla 26. Evidencia medidas de protección tópica	444
Tabla 27. Tabla de evidencia estudios costo efectividad del uso de protector solar en la prevención de cáncer de piel no melanoma.....	449

Tabla 28. Tasa de incidencia cáncer de piel reportada y tasas estimadas de CBC, CEC y queratosis por 100.000 habitantes.....	456
Tabla 29. Datos usados en el análisis.....	459
Tabla 30. Costos usados en el análisis	462
Tabla 31. Resultados en salud obtenidos con las estrategias en evaluación	465
Tabla 32. Costos obtenidos con las estrategias en evaluación	466
Tabla 33. Resultados de costo-efectividad para casos evitados de CPNM + queratosis	467
Tabla 34. Resultados de costo-efectividad para los casos evitados de CPNM	467
Tabla 35. Análisis de sensibilidad de una vía	468

Siglas

AGREE: Appraisal of Guidelines research and evaluation.

DM: Diferencia de medias.

DR: Diferencias de riesgos.

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects.

DE: Desviación estándar.

DELBI: Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung.

DOR: Diagnostic Odds Ratio: OR de Diagnóstico.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ECC: Ensayo clínico controlado.

EE: Evaluaciones económicas.

EMBASE: Experta Médica data Base.

EPS: Entidad Promotora de Salud.

ESP: Especificidad (de una prueba diagnóstica).

GG: Grupo gestor de la GPC.

GDG: Grupo Desarrollador de GPC.

GM: Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano

GPC: Guía de práctica clínica.

GLIA: Guideline Implementability Appraisal.

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

IC: Intervalo de confianza.

IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

IPS: Institución Prestadora de servicios de Salud.

LR+: Razón de probabilidad positiva (de una prueba diagnóstica).

LR-: Razón de probabilidad negativa (de una prueba diagnóstica).

LS: Límite superior.

MeSH: Medical Subject Heading.

NE: Nivel de evidencia.

NHS: National Health Service.

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

PICO/ PECO: Paciente/Intervención/ Comparación/Outcome o Resultado.

PECOT: Paciente/Intervención/Comparación/ Outcome o Resultado/ Tiempo.

PECOT+R: Paciente/Intervención/ Comparación/Outcome o Resultado/ Tiempo+ Recursos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odds ratio.

RAP: Riesgo atribuible poblacional.

RAR: Reducción absoluta del Riesgo.

RR: Riesgo relativo = razón de riesgos.

RS: Revisión sistemática.

RS-MA: Revisión sistemática-metanálisis.

Sens: sensibilidad (de una prueba diagnóstica).

SGSSS: Sistema general de Seguridad Social en Salud.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

VPN: Valor Predictivo Negativo (de una prueba diagnóstica).

VPP: Valor Predictivo Positivo (de una prueba diagnóstica).



1.

Introducción, alcance y resumen de recomendaciones

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la patología tumoral maligna más común en sujetos de raza blanca. Existe una clara tendencia hacia un incremento en el número de casos en el mundo (1-4). En Colombia existen dos instituciones del orden nacional, consideradas centros de referencia para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de piel: el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta Empresa Social del Estado (CDFLLA); en estos hospitales se ha documentado, con preocupación, un incremento progresivo del número de casos. Según los datos del Anuario Estadístico 2009 publicado por el INC en el 2010, el cáncer de piel fue responsable en 17,6 % del total de casos de cáncer atendidos por esta entidad, siendo la enfermedad tumoral maligna más frecuente (5). Nova et al., publicaron el perfil epidemiológico de los pacientes con cáncer de piel en el CDFLLA, describiendo un número creciente de casos en relación al número de pacientes con patología cutánea atendidos en este centro, pasando de 6 por 1000 en el 2003 a 17 por 1000 en el 2005 (6). Asimismo, un estudio publicado por Sánchez et al., en el 2011, permitió establecer con datos poblacionales la incidencia de cáncer de piel en Colombia y documentó un incremento significativo, pasando de 23 casos por 100.000 habitantes en el 2003, a 41 casos por 100.000 habitantes en el 2007 (7). Las cifras anteriormente descritas obligan al país a priorizar el cáncer de piel, dado que puede generar una alta carga para la salud poblacional por sus efectos en términos de calidad de vida, por los costos potenciales sobre el sistema de salud y puesto que lesiones pre-malignas como la queratosis actínica, al ser diagnosticada y tratada a tiempo tiene un excelente pronóstico.

En éste contexto el Ministerio de Salud y Protección Social encargó a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, en conjunto con el Instituto Nacional de Cancerología y el Centro Dermatológico Federico Lleras, el desarrollo de una guía de práctica clínica sobre el manejo de la queratosis actínica. Esta guía de práctica clínica basada en la evidencia puede ofrecer a los ciudadanos las mejores alternativas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento para una patología que, como se ha mencionado, si se diagnostica a tiempo tiene un pronóstico excelente, con un bajo costo para el sistema y sin mayores repercusiones en términos de calidad de vida. Una vez publicadas, las guías clínicas del Ministerio serán la referencia para la aplicación de procesos asistenciales en las instituciones del Sistema General de Seguridad Social en Salud.

La queratosis actínica es una neoplasia intraepidérmica temprana que puede progresar a un carcinoma escamocelular cutáneo invasor. Es producida por la exposición crónica a la radiación ultravioleta y se localiza con predilección en las áreas expuestas al sol. La queratosis actínica es la segunda causa de consulta dermatológica en Estados Unidos, donde, en la década de los noventa representó

14% de todas las consultas por problemas de piel. Se calcula que en el hemisferio norte entre 11 a 25 % de los adultos presentan una o más queratosis actínicas. Diferentes estudios europeos han estimado prevalencias alrededor de 20% en adultos mayores de 60 años, con incidencias de 149 casos por 1000 personas/año (8, 9). En Australia, país con la mayor incidencia de cáncer de piel en el mundo, las queratosis actínicas se presentan entre el 40 a 60% de los adultos mayores de 40 años. En un estudio de Brasil realizado en el 2006, la queratosis actínica representó la cuarta causa de consulta dermatológica con un promedio de 5.1% de un total de 57 343 consultas. De acuerdo con un estudio reciente realizado en Corea del Sur, la incidencia de queratosis actínica habría doblado con respecto a la década anterior.

El principal factor de riesgo ambiental es la exposición solar desde la infancia como lo demuestran varios estudios migracionales en Australia. Se ha implicado tanto la exposición solar crónica como la exposición solar intermitente con quemaduras solares. La radiación ultravioleta del sol es un carcinógeno completo. Los rayos ultravioletas (UV) B (290-320 nm) son los más dañinos por su interacción directa con los ácidos nucleicos de los queratinocitos de la piel. Los rayos ultravioleta A (320-340 nm) también contribuyen al daño celular por intermedio de la creación de especies reactivas del oxígeno. Además los ultravioleta generan un estado de inmunosupresión local que favorece el desarrollo de los tumores. Recientemente se ha señalado como cofactor los papilomavirus HPV 23 y 38. Estos virus favorecen el desarrollo de tumores gracias a sus oncoproteínas E6 y HIPK2 que inactivan la proteína p53. Finalmente, los pacientes en tratamiento crónico con hidroxiurea son más propensos a desarrollar queratosis actínicas.

Entre los cambios moleculares más tempranos se encuentra la mutación del gen p53 que codifica la proteína del mismo nombre. La proteína p53 promueve la reparación del ADN y en caso de que esta sea infructuosa, lleva la célula afectada a un proceso de apoptosis. Al mutarse este gen las células afectadas adquieren resistencia a la apoptosis y una ventaja proliferativa con respecto a las células normales. Si se suman otras mutaciones en otros genes como H-RAS y p16, las células progresan y se multiplican y finalmente se desarrolla un carcinoma escamocelular.

Los procesos inflamatorios juegan también un papel importante en el desarrollo de los tumores. En situaciones patológicas se ha encontrado una sobreexpresión de la ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2) que facilitaría el desarrollo de tumores cutáneos. Experimentos con ratones transgénicos que sobreexpresan esta enzima muestran que estos ratones son más susceptibles a desarrollar tumores de piel radio inducidos. Por el contrario, los ratones transgénicos deficientes en COX-2 muestran una reducción del 75% de los tumores radio inducidos con respecto a la población

normal de ratones. El incremento de COX-2 está asociado con un aumento de la proliferación celular, un aumento en la expresión de proteínas anti-apoptóticas de la familia de BCL-2 y con la angiogénesis.

El riesgo de progresión de una queratosis actínica a un carcinoma escamocelular en un año es bajo (0.13 % y 0.24% según los dos estudios de seguimiento mejor documentados). Con estos dos datos Dodson (en 1991) calculó el riesgo de desarrollar un carcinoma escamocelular a 10 años teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes presentan más de una queratosis actínica (en promedio 7.7 por persona) (10). Si tomamos la cifra de 0.13%, el riesgo de presentar un carcinoma escamocelular en 10 años es de 10%. Si tomamos la cifra de 0.24% el riesgo sube a 18%. Otro dato importante que arrojó el estudio australiano de Marks indicó que en un año el 36.4% de queratosis actínicas presentes al inicio desaparecen, pero también se observa la manifestación de nuevas lesiones en 21.8% de los casos (11).

1.1 Conformación del grupo desarrollador

El GDG se conformó inicialmente por expertos temáticos y metodológicos quienes diseñaron la propuesta que se presentó a la convocatoria 563 del 2012 formulada por el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (COLCIENCIAS). Una vez seleccionada la propuesta, mediante un comité académico fueron convocados profesionales relacionados con el tema de la guía y adscritos a sociedades científicas, para monitorizar y revisar el proceso de elaboración; representantes de pacientes y pacientes, lo mismo que expertos en Economía de la Salud para desarrollar las evaluaciones económicas de la GDG.

Finalmente se identificaron los profesionales para convocar en la formulación que luego serían invitados a participar en los momentos de decisión para recibir retroalimentación de ellos mediante la conformación de una base de datos de instituciones, organizaciones y grupos de interés.

Guillermo Sánchez Vanegas

Médico

Magíster en epidemiología clínica

Doctor en salud pública

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS

Investigador principal

Líder metodológico de la guía y director del proyecto

Álvaro Acosta Madiedo

Especialista en dermatología
Especialista en dermatología oncológica
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Investigador principal - líder temático de la guía

Xavier Rueda Cadena

Especialista en dermatología
Especialista en dermatología oncológica.
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Coordinador temático
John Nova Villanueva
Especialista en dermatología
Magíster epidemiología clínica
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
Experto temático

Victoria Franco

Especialista en dermatología
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
Experta temática

Martha Valbuena

Especialista en dermatología
Especialista en foto-dermatología
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA)
Experta temática

Ana Francisca Ramírez

Especialista en dermatología
Especialista en dermatología oncológica.
Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
Experta temática

Enrique Cadena

Especialista en cirugía de cabeza y cuello
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Experto temático

Hugo Herrera

Especialista en dermatología
Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
Experto temático

Guillermo Jiménez Calfat

Especialista en dermatología
Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica (ASOCOLDERMA)
Experto temático

Mariam Rolón Cadena

Especialista en dermatopatología
Patóloga oncológica
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Experta temática

Ingrid Arévalo Rodríguez

Psicóloga.
Magíster en epidemiología clínica
PhD (c) medicina preventiva y salud pública
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Coordinadora metodológica
Omar Segura
Médico
Magíster en epidemiología
PhD (c) salud pública
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Epidemiólogo

Andrea Rodríguez

Médica cirujana
Especialista en estadística aplicada
Magíster en epidemiología clínica
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Epidemióloga componente prevención e implementación

Magda Cepeda Gil

Médica
Magíster en epidemiología
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Epidemióloga de apoyo

Óscar Gamboa

Médico
Especialista en estadística
Magíster en economía
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Coordinador componente de evaluación económica

Teófilo Lozano Apache

Ingeniero industrial
Especialista en estadística
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Experto en modelamiento

Milena Gil

Fonoaudióloga
Magíster en salud y seguridad en el trabajo
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Revisiones sistemáticas, documentalista, trazabilidad

Carlos Gamboa

Economista
Instituto Nacional de Cancerología (INC)
Experto en costos
Mónica Ballesteros
Médico
Magíster en epidemiología clínica
PhD (c) medicina preventiva y salud pública
Colaboración Cochrane Iberoamérica
Redactora general de la GPC

Diana Buitrago

Enfermera
Especialista en epidemiología clínica
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Perspectiva primer nivel de atención

Celmira Laza

Enfermera
Magíster en enfermería
Especialista en epidemiología general
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Coordinadora componente cualitativo (participación de pacientes)

Carolina Solórzano

Residente dermatología
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Aprendizaje en desarrollo de GPC

Jenny González

Residente dermatología
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud –FUCS
Aprendizaje en desarrollo de GPC
Daniel Ramírez Pérez
Residente dermatología
Universidad CES-Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Aprendizaje en desarrollo de GPC

Mauricio Gamboa Arango

Residente dermatología
Fundación Universitaria Sanitas- Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta
Aprendizaje en desarrollo de GPC

1.2 Declaración de conflictos de intereses

Al momento de presentar esta postulación a la convocatoria 563 del 2012 se realizó una declaración verbal de los conflictos de interés con cada miembro del grupo desarrollador. Durante la elaboración de la GPC se suscribió el documento de declaración de conflicto de intereses que incluyó conflictos económicos personales, económicos personales de un familiar, económicos no personales o no económicos personales, de acuerdo con lo planteado en la GM del Ministerio de Salud y Protección Social (12).

Mediante un consenso no formal cuatro miembros del GDG analizaron los reportes de profesionales que tenían conflicto de interés para decidir la conducta a seguir. En ninguno de los casos analizados se generaron limitaciones para participar en el desarrollo de la GPC. Esto fue reportado por escrito, teniendo en cuenta las indicaciones dadas por el GM del Ministerio de Salud y Protección Social. Los documentos de declaración de conflictos de interés quedaron disponibles para la comunidad en general en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social, así como la del Grupo desarrollador de la GPC (GDG) . Más información referente a los conflictos de intereses puede revisarse en el Anexo 1.

1.3 Financiación de la GPC

La presente Guía de Práctica Clínica fue financiada con recursos del Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, a través de la Convocatoria 563 -2012 de Colciencias y bajo la supervisión técnica del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

¹www.guiacancerdepiel.com

1.4 Independencia Editorial

La información y datos contenidos en esta guía de práctica clínica son resultado de un proceso de investigación riguroso producido de manera independiente por el Grupo Desarrollador, integrado por investigadores de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E, y algunos miembros de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. El ente financiador hizo seguimiento a la elaboración del presente escrito garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía. Todos los miembros del Grupo Desarrollador, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que intervinieron en la revisión externa hicieron la declaración de conflictos de interés.

1.5 Alcance y objetivos

1.5.1 Alcance del tema de la GPC

La definición del alcance y objetivos se llevó a cabo a partir del acuerdo entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el GDG. El documento preliminar de alcance y objetivos se discutió con el Ente Gestor (EG), y con el grupo de expertos de la GPC; de igual manera, se hizo público por medio del uso de páginas web, para garantizar la recepción de comentarios y/o sugerencias de los diferentes grupos interesados en el proceso. Los comentarios recibidos fueron analizados por el GDG en conjunto con el ente gestor, para realizar los ajustes pertinentes al documento definitivo de alcance y objetivos de la GPC.

Adicionalmente, se identificaron los temas generales que iban a ser evaluados dentro del proceso de atención clínica, lo que permitió establecer aspectos relevantes relacionados con dificultades en la prestación de los servicios.

1.5.2 Objetivos de la GPC

- **Objetivo General**

Ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, detección, tratamiento y seguimiento de las queratosis actínicas, con el fin de apoyar al personal de salud en los diferentes niveles de atención, buscando garantizar una atención integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia para los pacientes con esta condición.

- **Objetivos específicos.**

- Evaluar la efectividad de las medidas preventivas para disminuir la aparición de nuevos casos de queratosis actínicas en la población general.
- Evaluar la efectividad y la ocurrencia de eventos adversos asociados a los diferentes tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos para el manejo de las queratosis actínicas, y definir las indicaciones de cada uno de ellos.
- Establecer las razones de costo-efectividad del uso del bloqueador solar como medida preventiva para la aparición de queratosis actínicas, alternativa priorizada por el grupo desarrollador y el ente gestor.

1.5.3 Usuarios

Esta guía establece recomendaciones que pueden ser utilizadas en los niveles de atención establecidos por el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano. La factibilidad de la puesta en práctica de la recomendación está relacionada con los recursos disponibles, el grado de complejidad de los servicios en que se cumple la atención y las competencias que ha desarrollado el equipo de salud que practica la atención. Estas recomendaciones se refieren a acciones de prevención, evaluación de riesgos, detección temprana, manejo inicial, referencia y contrarreferencia de los pacientes con queratosis actínicas.

1.5.4 Población a quien va dirigida la GPC

- **Grupo de pacientes considerados en la guía**

En el caso de la prevención de la QA, las recomendaciones van dirigidas a la población en general sin distinción de edades. Para los restantes temas se considerarán los siguientes grupos de pacientes:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad con sospecha clínica de queratosis actínica.
- Hombres y mujeres mayores

- **Grupo de pacientes NO considerados en la guía**

La población a la cual NO se dirigirá la guía es aquella que requiere un manejo individualizado, multidisciplinario y de junta médica por la complejidad de la patología, que incluye:

- Pacientes con diagnóstico confirmado de genodermatosis independiente de la edad.
- Pacientes con diagnóstico de cualquier enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.

- **Aspectos clínicos abordados por la guía**

Esta guía hace referencia a la atención integral para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las queratosis actínicas (QA). Cuando no se identificó evidencia clínica de calidad se recurrió a métodos de consenso de expertos para generar las recomendaciones. Esta guía actualizó y amplió la base de recomendaciones de guías publicadas anteriormente, evaluaciones de tecnología y otras disponibles que se consideraron apropiadas.

- **Aspectos clínicos NO abordados por la guía**

La guía no abordó los siguientes aspectos del manejo clínico:

- Manejo de QA en pacientes con genodermatosis.
- Manejo de QA en pacientes inmunosuprimidos.
- Manejo de QA en la mujer gestante o en periodo de lactancia.

1.6 Actualización de la GPC

Debido a que no existe consenso sobre cuál debe ser el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, el grupo desarrollador considera que estos procesos deben ocurrir según se requieran, teniendo en cuenta la generación de nueva ‘evidencia’ científica que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones. Dado que esta guía no aborda algunos aspectos de la atención integral del paciente con cáncer de piel no melanoma, deben facilitarse procesos que permitan la generación de recomendaciones al respecto.

El grupo desarrollador considera que la actualización de esta GPC debe darse antes de cinco años. Sin embargo, las recomendaciones complementarias a las aquí descritas y las que considere pertinentes el Ministerio de Salud y Protección Social, pueden modificarse o actualizarse en un tiempo más corto, dependiendo no sólo de las necesidades observadas sino de los cambios en el conocimiento.

1.7 Preguntas generales y específicas con estructura PICO

Durante la primera fase de construcción de la GPC los expertos temáticos formularon una serie de preguntas clínicas mediante un proceso de priorización. Para ello se realizaron consensos informales que aseguraron que todas las opiniones fueran expuestas (13, 14). Finalmente fue seleccionado un número significativo de ellas por ser consideradas relevantes para cubrir el alcance de la GPC. Adicionalmente el GDG propuso un número de preguntas de contexto para ayudar a los profesionales de la salud a entender mejor las características y especificidades de las queratosis actínicas. Las preguntas clínicas genéricas y en formato PICO pueden verse en el Anexo 2.

1.8 Resumen de recomendaciones

1.8.1 Recomendaciones para la prevención primaria y secundaria de la queratosis actínica

1. Se recomienda, para la población general, promover medidas que reduzcan la exposición a la radiación ultravioleta y disminuyan el riesgo de desarrollar queratosis actínicas, tales como: • Uso de medidas de barrera física (sombrero, ropa adecuada). • Evitar la exposición en horas de mayor radiación ultravioleta. • Buscar la sombra al practicar actividades al aire libre. • Uso de barreras químicas (protección solar).	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
---	---

1.8.1.1 Prevención primaria: uso de medidas de protección física

2. Para la población general se recomienda promover medidas que eviten la exposición a la radiación ultravioleta, especialmente entre las 9 am y 4 pm.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
3. Para la población general se sugiere buscar la sombra al practicar actividades y en desplazamientos al aire libre.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
4. Para la población general, se recomienda usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga, que impidan el paso de la radiación ultravioleta.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
5. No se recomienda el uso de cámaras de bronceo, debido al aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma y queratosis actínicas en la población general.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada

1.8.1.2 Prevención primaria: uso de medidas de protección tópica

6. Se recomienda el uso de barreras químicas (protector solar) en conjunto con otras medidas de protección física.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
7. Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA, UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	Consenso de expertos Ausencia de evidencia

1.8.1.3 Prevención primaria: uso de medidas de protección sistémica

8. No se recomienda para la población general el uso de betacaroteno para la prevención del carcinoma escamocelular de piel.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada
9. No se sugiere para la población general el uso de Polypodium leucotomos ni extracto de corteza de pino marítimo francés para la prevención carcinoma escamocelular de piel.	Débil, en contra Calidad global de la evidencia moderada
10. No se recomienda para la población general el uso de AINES como medida de prevención carcinoma escamocelular de piel.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada

1.8.1.4 Prevención uso de otras medidas

11. No se sugiere prescribir dietas específicas (mayor consumo de vegetales o menor consumo de grasas) a la población general como parte de las estrategias preventivas del carcinoma escamocelular de piel.	Débil, en contra Calidad global de la evidencia moderada
--	---

1.8.1.5 Prevención primaria: uso de medidas de salud pública

12. Se recomienda la realización de campañas educativas integrales (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros) para la prevención del carcinoma escamocelular de piel, que proporcionen conocimientos referentes a los riesgos de la exposición a la radiación ultravioleta y que promuevan la modificación de dichas conductas de riesgo, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
13. Se recomienda que las campañas educativas integrales para la prevención del carcinoma escamocelular de piel (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros), sean reforzadas periódicamente para mantener la adherencia a las intervenciones preventivas, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada

1.8.1.6 Prevención secundaria

14. Se recomienda el uso de medidas de protección física (Reducir la exposición solar entre las 9 am y 4 pm, buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre, usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga) y química (protector solar) para la prevención secundaria de la queratosis actínica.	Fuerte a favor Calidad global de la evidencia moderada
15. Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA, UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	Consenso de expertos Ausencia de evidencia

1.8.2 Recomendaciones para el tratamiento

16. Se recomienda adoptar las siguientes definiciones: • Pocas lesiones: Menos de 20 QA. • Numerosas lesiones: Mayor o igual a 20 QA. • Terapias dirigidas (lesion-directed therapy): Aquellas intervenciones que se realizan sobre las lesiones específicas. Estas incluyen: crioterapia, electrodesecación/ curetaje y ácido tricloroacético. • Terapia de campo (field-directed therapy): Aquellas intervenciones que se realizan sobre áreas anatómicas con lesiones clínicas y subclínicas. Estas incluyen: 5- fluorouracilo tópico, Imiquimod, terapia fotodinámica, ingenol mebutato, diclofenaco gel y peeling químicos.	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
17. Se recomienda que la elección del tratamiento más adecuado para el manejo de pacientes con diagnóstico de queratosis actínica se haga en función del número de lesiones, de la siguiente manera: • Pocas lesiones: Terapia dirigida. • Numerosas lesiones: Terapia de campo.	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
18. Se recomienda que la dosis y la frecuencia de administración de los diferentes tratamientos tópicos para queratosis actínica se ajuste según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta su efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
19. Se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de queratosis actínicas: • 5-fluorouracilo (en concentraciones desde 0.5% hasta 5%, 1 a 2 veces al día por 2 a 6 semanas). • Crioterapia • Imiquimod 5% (2 veces por semana por 16 semanas) o imiquimod al 3.75% (1 vez al día por 2 semanas seguido por dos semanas de descanso y nuevamente 1 vez al día por dos semanas).	Fuerte a favor (Calidad global de la evidencia= Baja)

20. Se sugiere, cuando esté disponible y teniendo en cuenta los costos del medicamento, el uso del ingenol mebutato (cara y cuero cabelludo: 0.015%, 1 vez al día por 3 días; tronco y extremidades: 0.05%, 1 vez al día por 2 días durante tres días) para el tratamiento de queratosis actínicas.	Débil a favor (Calidad de la evidencia= Baja)
21. Se sugiere el uso de terapia fotodinámica en el tratamiento de QA, debido a que su eficacia es similar a la crioterapia, con una tendencia a mejores desenlaces cosméticos pero con costos superiores.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)
22. Se sugiere el uso del diclofenaco 3% en 2.5% de ácido hialurónico (2 veces al día por 8 a 12 semanas) para el tratamiento de queratosis actínicas, cuando no se disponga de los tratamientos tópicos previamente recomendados.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)
23. Se sugiere el uso de protectores solares como adyuvante del resto de tratamientos recomendados para el manejo de las queratosis actínicas, debido a su efecto en la disminución de las lesiones.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)
24. No se sugiere el láser ablativo como tratamiento inicial de las queratosis actínicas, debido a los altos costos del láser en relación con otras técnicas igualmente efectivas y seguras.	Débil en contra (Calidad global de la evidencia= Baja)
25. No se recomienda el uso de isotretinoína tópica al 0.1% como tratamiento de elección de las queratosis actínicas, debido a su baja efectividad, sus resultados adversos, costos y la duración del tratamiento.	Fuerte en contra (Calidad global de la evidencia= Baja)
26. No se sugiere el uso de adapaleno gel al 0.1% o 0.3% como tratamiento de elección de las queratosis actínicas, debido a sus efectos adversos, costos y duración del tratamiento.	Débil en contra (Calidad global de la evidencia= Moderada)

1.8.3 Recomendaciones para el seguimiento

27. Se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes con queratosis actínicas cuyo tratamiento haya finalizado, de la siguiente forma:

- Cada 12 meses en pacientes con pocas lesiones (menos de 20 QA).
- Cada seis meses en pacientes con numerosas lesiones (más de 20 QA).

Consenso de expertos
Fuerte a favor
(En ausencia de evidencia disponible)



2. Metodología

El Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las Queratosis Actínicas siguió los lineamientos presentados por la Guía Metodológica (GM) para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social junto con COLCIENCIAS, el Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santafé de Bogotá y La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard (12). La información generada en cada etapa del proceso de elaboración se publicó en las páginas web del Ministerio de Salud y Protección Social, así como en la del Grupo desarrollador de la GPC (GDG).

La GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del Cáncer de Piel no melanoma: queratosis actínica, se desarrolló en el marco de la alianza entre la Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.

2.1 Búsqueda sistemática y calificación de guías de práctica clínica

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de GPC orientada a identificar las guías nacionales e internacionales disponibles entre el 2000 y el 2013, en las siguientes fuentes de información:

Compiladores

- AHRQ National Guidelines Clearinghouse: www.guideline.gov
- NHS National Library of Guidelines: www.library.nhs.uk/GuidelinesFinder
- GuiaSalud: www.guiasalud.es

Instituciones elaboradoras

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network: www.sign.ac.uk
- National Institute for Clinical Excellence: www.nice.org.uk
- Australian National Health and Medical Research Council: www.nhmrc.gov.au
- New Zealand Guidelines Group: www.nzgg.org.nz
- Geneva Foundation for Medical Education and Research: www.gfmer.ch
- Organización Mundial de la Salud (OMS): www.who.int/library/database/index.en.shtml
- Organización Panamericana de la Salud (OPS): www.paho.org/hq/publications.paho.org
- ICSI Health Care Guidelines: www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/
- Singapore MoH Guidelines Project: www.moh.gov.sg/mohcorp/publications.aspx?id=16266

²www.guiacancerdepiel.com

Meta buscadores

- TRIP database: www.tripdatabase.com
- Excelencia Clínica: www.excelenciaclinica.net

Otros

- MEDLINE a través de PubMed: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
- EMBASE a través de OVID : www.embase.com
- LILACS a través de BVS: <http://lilacs.bvsalud.org/es>

De acuerdo a la Actualización de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, no se recomienda un proceso de adaptación si la GPC a adaptar no dispone de varias características (Herramienta 7 GM). En el caso de la presente GPC si bien el grupo desarrollador identificó referencias en la búsqueda de literatura de guías, éstas no proporcionaban evidencia bajo un proceso de búsquedas sistemático de la literatura, ni presentaban información de la valoración de la evidencia por medio de un método sistemático que permitiese la generación transparente de recomendaciones. En este caso, el GDG decidió no adaptar la evidencia de las referencias identificadas sino pasar a un desarrollo de novo de esta GPC. El detalle del proceso de búsqueda, selección y valoración de las GPC nacionales e internacionales identificadas puede verse en el anexo 3.

2.2 Elaboración de preguntas

Durante la primera fase del proceso de construcción de la GPC los expertos temáticos formularon una serie de preguntas clínicas mediante un proceso de priorización. Para ello se establecieron consensos informales que aseguraron que todas las opiniones fueran expuestas (13, 14). Finalmente fue seleccionado un número significativo de ellas que eran relevantes para cubrir el alcance de la GPC. Adicionalmente el GDG propuso un número de preguntas de contexto para ayudar a los profesionales de la salud a entender mejor las características y especificidades de las queratosis actínicas. Las preguntas clínicas genéricas y en formato PICO pueden verse en el anexo 2.

2.3 Definición y gradación de desenlaces

La identificación inicial de desenlaces se realizó durante la construcción definitiva de las preguntas, por lo que se elaboró un listado de desenlaces susceptibles de evaluación; así mismo, se identificaron nuevos desenlaces durante la reformulación de nuevas preguntas si era pertinente. Los desenlaces fueron considerados por los diferentes grupos de interés, en reuniones de pre-socialización, socialización, reuniones virtuales y herramientas de captura vía web. Para recopilar la información se utilizó la Herramienta No 5 sugerida por la GM del Ministerio de Salud y Protección Social.

En la valoración de los desenlaces, los miembros del GDG clasificaron cada uno de estos como crítico o no, con base en la escala de 9 unidades sugerida por la GM (18, 19). La información fue consignada y consolidada en un formato común para todos los grupos de la GPC. La escala empleada se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Escala para la valoración de los desenlaces

Baja importancia para tomar una decisión			Importante pero no crítico para tomar una decisión			Crítico para tomar una decisión		
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Los desenlaces que obtuvieron calificaciones con una mediana de 7 puntos o más fueron considerados como críticos para la toma de decisiones y se incluyeron en la estrategia PICO. Para considerar la opinión de los pacientes dentro del proceso de priorización, el GDG incorporó una experta en estudios cualitativos que calificó los desenlaces de acuerdo con las opiniones y aportes expresados por los pacientes por diferentes medios de participación. Ver gradación de desenlaces en el Anexo 2.

2.4 Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo

Teniendo en cuenta la necesidad de un desarrollo de novo y la consecuente búsqueda sistemática de la evidencia para las preguntas propuestas, se procedió a realizar revisiones sistemáticas de la literatura para los aspectos clínicos incluidos. Se identificaron las necesidades para la revisión y se determinaron los recursos e insumos existentes.

Se llevó a cabo la búsqueda de literatura biomédica existente, partiendo de la elaboración de un diccionario de términos ajustado a los requerimientos de las

bases de datos a emplear. Este fue aprobado por el grupo de expertos clínicos y ajustado a los aspectos incluidos en la GPC. Posteriormente, se realizaron búsquedas de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) publicadas en bases de datos indexadas mediante estrategias adaptadas a cada caso. Cuando se encontraron RSL se procedió a evaluarlas en su calidad por medio de los instrumentos sugeridos por la GM, y en caso de ser calificada como de calidad y concordante con la pregunta clínica de la GPC, el GDG procedió a la extracción de datos. La información contenida en la RSL fue complementada con estudios adicionales en los casos en que nueva información estuviese disponible (actualización de la evidencia de la RSL desde un año antes de la publicación de la misma). La información proporcionada por la(s) RSL seleccionada(s) fue consignada en tablas de evidencia conforme a las indicaciones del GRADE Working Group. Más información puede verse en el anexo 7.

Cuando no se encontraron RSL para los temas propuestos, el GDG llevó a cabo un protocolo con los elementos necesarios para la selección de la evidencia y la evaluación de su calidad, incluyendo:

- Justificación de la revisión.
- Metodología de la búsqueda y estrategia para la extracción de datos.
- Criterios de inclusión y exclusión de estudios primarios.
- Proceso metodológico para el análisis de resultados.
- Estrategias de búsqueda empleadas.
- Resultados.

Las bases de datos seleccionadas para la búsqueda de evidencia fueron MEDLINE (vía PUBMED y OVID), EMBASE y CENTRAL (vía OVID). El detalle de los resultados se presenta en el anexo 4. La estrategia de búsqueda diseñada para cada pregunta fue efectuada y documentada en formatos que describían la base consultada, fecha de realización, listado de términos, límites, filtros empleados y los resultados numéricos de la misma. La búsqueda definitiva fue almacenada en el programa de manejo de referencias ENDNOTE X5™.

2.5 Proceso de inclusión de artículos

Dos miembros del GDG seleccionaron los títulos y resúmenes resultantes de la búsqueda sistemática de la literatura. Posterior a esta selección, se obtuvo y revisó el texto completo de los artículos seleccionados. Cualquier discrepancia entre evaluadores fue resuelta por consenso. El detalle del proceso de selección de artículos se presenta en el anexo 5.

2.6 Evaluación de calidad de estudios para selección

Los artículos seleccionados fueron evaluados en su calidad de manera independiente por dos miembros del GDG mediante el sistema GRADE (22). Para la evaluación del riesgo de sesgo asociado a los estudios se emplearon las escalas de evaluación sugeridas por el Scottish International Guidelines Network (SIGN) para los estudios experimentales y observacionales, así como el QUADAS-II para los temas de estudios diagnósticos (Ver anexo 6).

Los resultados de esta revisión fueron consignados en tablas de evidencia elaboradas por medio del software GRADEprofiler Versión 3.6, que resumieron los datos de la evidencia valorada. Las mencionadas tablas incluyeron información referente a: datos de identificación del estudio evaluado, diseño, población participante, resultados (incluyendo medidas de efecto, diagnósticas o frecuencias según el caso), conclusiones, nivel de evidencia y comentarios si hubiese lugar (Ver anexo 7).

2.7 Calificación final del cuerpo de la evidencia

La calificación final del cuerpo de la evidencia se formalizó empleando la metodología propuesta por la versión final de la GM, la cual formula para este fin el uso del sistema GRADE que se presenta a continuación:

2.7.1 Niveles de evidencia y fuerza de recomendación

Tabla 2. Calidad de la evidencia GRADE

Calificación	Juicio	Características
A	Alta 	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada 	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado
C	Baja 	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy baja 	Cualquier resultado estimado es muy incierto

Tabla 3. Fuerza de la recomendación GRADE

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
✓ Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable o irrefutable por ser obvia en la práctica clínica.

2.8 Formulación de recomendaciones

El insumo para la formulación de recomendaciones estuvo constituido por las tablas de evidencia junto con el material bibliográfico consultado y la experiencia clínica de los miembros del GDG.

Para cada pregunta con evidencia disponible se realizó un consenso informal en el que participaron expertos clínicos, metodológicos y la representación de los pacientes en el GDG. Se diligenció por cada pregunta un formato estandarizado con base en lo sugerido por GRADE Working Group, el cual incluyó información referente a:

- Volumen y calidad de la evidencia identificada.
- Balance daño-beneficio de la intervención evaluada.
- Necesidad de recursos y costos.
- Incertidumbre o diferencias en los valores por parte de los pacientes.

Posterior a esto, las recomendaciones clínicas fueron redactadas teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- Lenguaje conciso y claro, evitando las ambigüedades.
- Que estuvieran enfocadas en las acciones que el usuario de la guía debe cumplir.
- Incluir la información necesaria para cumplir adecuadamente la acción recomendada.
- Reflejar la fuerza de la recomendación con lenguaje apropiado dentro de la frase redactada (Se recomienda - Se sugiere).

Además de contener recomendaciones clínicas basadas en la evidencia, el GDG incluyó puntos de buena práctica clínica para reforzar conductas positivas para el manejo clínico de los pacientes objeto de la guía, de las cuales no se cuestiona sus efectos benéficos y no conllevan riesgos asociados a su administración. Para su desarrollo se optó por consensos informales en los cuales participaron expertos clínicos, metodológicos y la representación de los pacientes en el GDG.

En los casos en que no se encontró evidencia para soportar las recomendaciones o en temas críticos para la práctica clínica, se optó por el uso de métodos formales de consenso de expertos para la generación de recomendaciones. En este caso se usó el método Delphi modificado (método de apropiación RAND/UCLA), que es una técnica mixta entre los grupos nominales y el método Delphi. Se realizó una ronda por correo para que un panel multidisciplinario de expertos consultados (miembros del GDG y expertos externos) calificara las recomendaciones en una escala de 0 a 9. Luego el GDG evaluó los resultados obtenidos y aquellas recomendaciones con medianas de puntajes menores a 7 eran sometidas a votación de nuevo durante la ronda presencial. Se tomó como material inicial las recomendaciones realizadas por el GDG para cada indicación. En la reunión presencial se discutieron áreas de acuerdo y desacuerdo, se revisaron las definiciones de indicaciones y se calificaron de nuevo las recomendaciones en caso de no alcanzarse el consenso en las votaciones. Si en una recomendación no se lograba el acuerdo, se declaraba incierto. En el caso del desarrollo de la presente GPC, en la primera ronda de votaciones se obtuvieron puntuaciones de medianas iguales o superiores a 7 que denotaban acuerdo por parte de los expertos con respecto a las recomendaciones evaluadas; por esta razón, en la sesión presencial no se requirió una nueva ronda de votación, sino que se recibieron los comentarios de los asistentes al consenso.

2.9 Incorporación de la perspectiva de los pacientes

Adicional al aval de la Sociedad de Pacientes del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y del Instituto Nacional de Cancerología, el grupo desarrollador incorporó la perspectiva de los pacientes mediante diferentes estrategias a lo largo del proceso de desarrollo de la GPC.

2.9.1 Vinculación de un representante de pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones del GDG a lo largo del proceso de desarrollo de la Guía

La GPC contó con un representante de pacientes que trabajó con el Grupo Desarrollador de la Guía durante todo el proceso. Para ello se seleccionó un profesional en investigación cualitativa, que manejó la información relacionada con el tema de la Guía, que tuvo contacto con la población objeto de la guía y que aceptó participar como representante y vocero de este grupo.

2.9.2 Fase de formulación de preguntas clínicas e identificación de desenlaces

En este paso el objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención con el fin de generar preguntas clínicas nuevas o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores. Además se indagaron los desenlaces considerados importantes para los pacientes durante la asistencia sanitaria. En particular se empleó como instrumento para recolección de información la metodología del grupo focal, que es considerada una técnica de entrevista semiestructurada colectiva. Los participantes en los citados grupos fueron seleccionados mediante el apoyo e invitación directa de los Servicios de consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. También intervinieron familiares de los pacientes que los acompañaron en el proceso de búsqueda de atención para el diagnóstico y tratamiento del padecimiento.

2.9.3 En la fase de generación de recomendaciones

- Se incluyeron recomendaciones que tuvieron en cuenta los valores y preferencias de los pacientes mediante la incorporación de los resultados de los grupos focales. Nuevamente la metodología de grupos focales fue empleada.

2.9.4 En la fase de construcción de la GPC versión para pacientes.

- El representante de los pacientes desarrolló todas las versiones de la GPC de pacientes. Posterior a esto, se realizaron consultas con pacientes, cuidadores o familiares de pacientes independientes al GDG, quienes revisaron la versión final del documento y generaron recomendaciones y sugerencias que fueron tenidas en cuenta en la versión final.

2.10 Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados

Los grupos de interés fueron vinculados en cada fase del desarrollo de la Guía, para lo cual se implementó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación, donde se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de la GPC.

Inicialmente se identificaron los grupos de interés, que fueron invitados a las reuniones para la formulación del alcance, objetivos, preguntas y desenlaces, así como a la de validación de las recomendaciones. Se utilizaron las siguientes estrategias:

- **Mecanismos Directos:** Los interesados tuvieron la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones, ya que fueron invitados a los espacios de socialización y consensos de expertos dirigidos a los miembros de ASOCOLDERMA, instituciones académicas, IPS, EPS, entes territoriales y asociaciones de pacientes.
- **Mecanismos Indirectos:** Se usó la figura de representación y los grupos de interesados participaron a través de agremiaciones, que eligieron un representante que comunicaba los intereses del grupo en los diferentes escenarios.

Además de los mecanismos mencionados se diseñaron espacios de socialización y herramientas que permitieron obtener la opinión de los grupos de interés de la manera más completa posible, como:

- **Reuniones de Socialización:** mecanismo de participación directo, presencial. A estas reuniones fueron invitados los actores involucrados y la comunidad en general.
- **Espacios abiertos de participación en la página web:** mecanismo indirecto, no presencial. En el sitio web de la GPC se asignó un espacio de comentarios para el público en general en los diferentes momentos de desarrollo de la guía, y en especial para la validación de las recomendaciones propuestas por el GDG.
- Los comentarios recibidos mediante las diferentes estrategias fueron recolectados y consolidados usando la herramienta 18 propuesta por la GM del Ministerio de Salud y Protección Social. El GDG analizó los diferentes aportes y decidió su incorporación o no. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus aportes.



3. Preguntas, evidencia y recomendaciones

A continuación se presenta el detalle de los resultados relacionados con cada una de las preguntas propuestas para el desarrollo de la GPC. Con anterioridad se definieron preguntas que serían objeto de revisiones sistemáticas de la literatura, y preguntas indispensables para una adecuada comprensión del tema sin que fuese necesario una revisión sistemática, estas últimas estarán identificadas como preguntas de contexto.

3.1 ¿Cómo se define la queratosis actínica? (pregunta de contexto)

La queratosis actínica o queratosis solar es una neoplasia intraepidérmica temprana de acuerdo con los estudios realizados en la última década, por lo tanto se debe clasificar de manera análoga a la displasia cervical: KIN, por la sigla en inglés de keratinocytic intraepithelial neoplasia (16). Las mutaciones genéticas en las queratosis actínicas son similares a las que se encuentran en los carcinomas escamocelulares lo que sugiere la progresión de las primeras a las segundas (17). Así mismo desde el punto de vista histológico se observa una progresión de una displasia focal en la queratosis actínica a una displasia completa de la epidermis en los carcinomas escamocelulares in situ que puede llevar a un carcinoma escamocelular invasor (18). Las queratosis actínicas son producidas por la exposición a la radiación ultravioleta y se localizan en las áreas expuestas al sol (19). También hacen parte de la expresión fenotípica del fotodaño solar y constituyen un marcador de riesgo para el cáncer de piel en general. El diagnóstico de la queratosis actínica es clínico. El valor predictivo positivo varía entre 74% y 94% de acuerdo con diferentes estudios (20, 21). La biopsia de piel está indicada cuando haya sospecha de progresión a carcinoma escamocelular es decir en lesiones que han sangrado, induradas, inflamadas, de rápido crecimiento, mayores de 1 centímetro o ulceradas (22).

3.2 ¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para la aparición de QA? (pregunta de contexto)

El principal factor de riesgo es la exposición temprana (quemaduras solares antes de los 20 años) y crónica a los rayos ultravioleta del sol (23). Los RUV B (290-320 nm) son las radiaciones electromagnéticas que más afectan los queratinocitos ya que producen mutaciones directas en el ADN. Los RUV A (320-400 nm) actúan como cofactores de los ultravioleta B al generar radicales libres y contribuir con la inmunosupresión a nivel local (24, 25). La intensidad de la radiación ultravioleta está directamente asociada con la latitud y la altitud. Las personas que han nacido en un lugar con altos índices de radiación ultravioleta tienen un riesgo aumentado de

presentar queratosis actínicas en su vida (19). En un estudio japonés, los individuos que viven al sur del país donde reciben dos veces más radiación ultravioleta que los que viven en el norte presentaron tres veces más queratosis actínicas (26). En relación con la altitud, se ha calculado que hay un aumento del 8 al 10% en la incidencia de queratosis actínicas por cada 300 metros de altitud (27). Finalmente, los individuos que usan irregularmente protectores solares son más propensos a presentar queratosis actínicas (28).

Entre los factores de riesgo constitucionales encontramos: sexo masculino, edad avanzada, piel blanca (14.1 veces más riesgo que los de piel oscura) (29), fototipos I-III, antecedente personal de cáncer de piel, trabajadores al aire libre y nivel socio-económico bajo. En Alemania se encontró una asociación positiva con el género masculino (OR=3,9), la edad superior a 66 años (OR=1,1), piel clara (OR=2.2), historia personal de cáncer de piel (OR=4.8) y trabajadores al aire libre (OR=1.7) (28). Un estudio realizado en la región de Mersey (Inglaterra) encontró una prevalencia de queratosis actínicas de 15.4% en hombres y de 5.9% en mujeres mayores de 40 años que aumentaba claramente con la edad en ambos casos. Los casos eran más frecuentes en individuos pelirrojos y pecosos y en aquellas personas con mayor daño solar (presencia de elastosis solar y léntigos) (9). Un estudio de casos y controles realizado en 8 centros europeos mostró aumento de los casos en pelirrojos (OR=6.9) y una disminución del riesgo de 40% en personas de ojos oscuros con relación a los de ojos azules. Los individuos con fototipo IV tuvieron nueve veces menos riesgo de presentar queratosis actínicas. Los pecosos presentaron un riesgo aumentado de queratosis actínicas. Se encontró una asociación negativa con individuos de estrato socio-económico alto y personas con muchos lunares, en este mismo estudio se encontró relación significativa con el uso de diuréticos tiazídicos y el desarrollo de queratosis actínicas (OR=3.18) (30).

Los pacientes inmunosuprimidos, especialmente los trasplantados, tienen un riesgo aumentado de presentar queratosis actínicas y otros cánceres de piel (31). También lo tienen pacientes con vitiligo y ciertas genodermatosis (albinismo, xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, Rothmund Thomson y Bloom) (32). Otros factores de riesgo que pueden estar relacionados son: el uso excesivo de cámaras bronceadoras; los tubos de fluorescencia utilizados en estas emiten 95% de rayos UVA y una pequeña porción de UVB, el efecto a largo plazo en humanos es incierto pero en ratones se ha demostrado que tanto los rayos UVA como los UVB causan mutaciones en el DNA (33). Otros posibles factores de riesgo descritos son la infección por el virus del papiloma humano (34) y la exposición a arsénico (35).

3.3 Recomendaciones para la prevención

En medicina la prevención es una estrategia muy importante para disminuir no sólo la incidencia de la enfermedad sino las complicaciones y las secuelas secundarias a la patología. Clásicamente se han definido tres tipos de prevención:

- Prevención primaria: Medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud, mediante el control de los agentes causales y los factores de riesgo.
- Prevención secundaria: Medidas orientadas a detener o retardar el progreso de una enfermedad o problema de salud.
- Prevención terciaria: Medidas orientadas a evitar, retardar o reducir la aparición de las secuelas de una enfermedad o problema de salud.

El cáncer de piel no melanoma ha servido de modelo para otras patologías en cuanto a estrategias de prevención se refiere. Se sabe que la incidencia de cáncer de piel ha venido aumentando en las últimas décadas, y que desde hace algunos años la principal causa de este tumor es la exposición a la radiación ultravioleta. Aunque no podemos y no debemos eliminar el sol de nuestras vidas se han identificado una serie de herramientas y estrategias que disminuyen los efectos nocivos del sol y en consecuencia la probabilidad de desarrollar CPNM. En esta sección se hace una síntesis de las medidas que han demostrado ser efectivas para evitar o disminuir los efectos nocivos de la RUV. Al igual que en otras enfermedades el pilar de la prevención está en la educación.

Hay que tener en cuenta que la intervención a comunidades tiene un mayor efecto que las intervenciones individuales, y por ende un gran impacto en la disminución de la carga de la enfermedad. En el caso de la presente guía el conocimiento y la difusión de las medidas de prevención tendrán impacto en la disminución de la incidencia de CPNM en las próximas décadas, en la detección temprana del CPNM y en la disminución de las secuelas estéticas y funcionales.

3.3.1 ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención primaria de la QA?

3.3.1.1 Estructura PICO

Población	Población general.
Intervención	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas.
Comparador	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas.
Desenlaces críticos (9-7)	Nuevos casos de QA; tiempo de aparición de la primera lesión-subsecuentes lesiones; persistencia de lesiones tipo QA; adherencia al uso de medidas preventivas.
Desenlaces importantes (6-4)	Efectos adversos.
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales-series de casos.

3.3.1.2 Resumen de la evidencia

Medidas de prevención de casos de cáncer de piel no melanoma en la población general

Un ensayo clínico aleatorizado practicado en estudiantes universitarias con una intervención basada en la apariencia estética, mostró una reducción en el riesgo de la exposición prolongada al sol por medio del bronceo, a seis meses de intervención (36).	Calidad muy baja
En un ensayo clínico en voluntarios de una comunidad, el empleo de mensajes de texto para recordarles el uso del protector solar, comparado con una población a la que no se le envió dichos mensajes de texto, incrementó en un 20% la adherencia a esta intervención a 6 semanas de seguimiento ($p < 0.001$). 69% de los sujetos intervenidos manifestaron que seguirían recibiendo los mensajes y un 89% lo recomendaría a amigos y familiares (37).	Calidad moderada

En playas públicas de Massachusetts se invitó a mujeres a emplear estrategias de bronceo basadas en autobronceadores, empleando muestras gratis y enseñanza sobre los riesgos de la exposición, mientras un grupo de mujeres en el grupo control sólo completaron una encuesta relacionada con el tema. A dos meses de esta intervención se reportó una disminución significativa en la exposición al sol, uso de ropa protectora y ocurrencia de quemaduras solares en las mujeres intervenidas, pero a un año no se observaron diferencias en las quemaduras solares, aunque sí en el reporte de empleo de estrategias de prevención (38).

Calidad muy baja

En instituciones de preescolar se implementó la estrategia “Block the sun, not the fun”, dirigida principalmente a cuidadores de los centros educativos, y de paso a padres y a los niños. Dicha estrategia incluyó sesiones de trabajo con los grupos e información y paquetes de actividades para los padres. Aunque no se observaron cambios significativos en las actitudes y prácticas de protección solar de los niños por parte de los padres, se observó un cambio importante en el conocimiento y actitudes de los directores de los centros y los padres manifestaron satisfacción hacia las actividades realizadas en el colegio con el fin de reducir la exposición (39).

Calidad moderada

Se implementó una estrategia para incrementar la adopción de la política emitida por CDC en 2002 para reducir la exposición solar de los estudiantes en los colegios por parte de instituciones educativas públicas distritales en Colorado (EEUU). La intervención implicó suministrar información sobre la política, herramientas y asistencia técnica, así como conformación de equipos de apoyo y reuniones con los administradores. Aunque no se detectaron diferencias en la cantidad de colegios que adoptaron las políticas, comparado con los colegios no intervenidos, las instituciones intervenidas implementaron de forma significativa estrategias más fuertes para la prevención de la exposición, como provisión de sombra en el exterior, educación en protección solar a los estudiantes, y divulgación a padres (40).

Calidad muy baja

En un ensayo clínico se compararon clases de colegios asignados aleatoriamente para ser intervenidos con el programa “Living with the sun”, que es un proyecto diseñado para que los niños mejoren sus conocimientos sobre la exposición al sol y modificar positivamente sus comportamientos y actitudes hacia la protección solar. Al cabo de un año, aunque ambos grupos mostraron mejorar sus conocimientos sobre la protección solar, el grupo intervenido reportó mayor uso de protector solar, sombrero y sombrilla en la playa (41).

Calidad moderada

El envío de notificaciones modificadas más la administración de recursos de protección de la piel a padres e hijos de 5-9 años durante 3 años mostró un impacto positivo en el empleo de medidas de protección de barrera, que fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la relación no fue clara con desenlaces de exposición al sol (bronceado, aparición de nevus, etc.), así como tampoco en mediadores cognitivos como atención a los factores de riesgo y conocimiento en protección de barrera o de factores de riesgo (42).

Calidad baja a moderada

Uso de medidas de protección física

El ensayo clínico “Sun Protection of Florida’s Children” se diseñó para promover el uso de sombrero en y fuera del colegio en estudiantes de cuarto grado, consistente en proveer los sombreros e incluir sesiones en clase sobre su uso y normas de uso. En los colegios control, el uso del mismo se mantuvo cercano al 0%, mientras en los colegios intervenidos alcanzó un 30% y 40% de uso en el colegio en otoño y primavera, respectivamente. El autorreporte de uso de sombrero fuera del colegio y los niveles de pigmentación entre los dos grupos no tuvo cambios significativos entre las dos poblaciones (43).

Calidad moderada

Uso de medidas de protección tópica

En un ensayo clínico se asignaron aleatoriamente sujetos entre 18 y 24 años a recibir protector solar SPF10 o SPF30, sin recomendaciones adicionales sobre otras acciones de protección solar. A pesar de que el nivel de protección solar del protector administrado estaba enmascarada los sujetos con mayor SPF mostraron mayor exposición al sol y de actividades en el exterior sin protección adicional al protector, aunque no se detectaron diferencias entre número de quemaduras o enrojecimiento (44).	Calidad alta
En un ensayo clínico se asignaron aleatoriamente sujetos para uso de protector solar diariamente vs a discreción, los cuales fueron observados por 6 años para valorar la persistencia en el uso del protector. Se observó que los sujetos que fueron asignados al grupo de aplicación diaria del protector fueron más proclives a mantener este hábito, comparado con el grupo de aplicación a discreción (45).	Calidad moderada
En un ensayo clínico se evaluó el impacto del uso de protector solar SPF 17 vs placebo para la incidencia de queratosis actínica a un año de seguimiento. Se encontró que en sujetos expuestos a placebo se incrementó en una unidad el promedio de lesiones de queratosis actínica, mientras en el grupo intervenido con protector solar se redujo en 0.6. El grupo intervenido tuvo menos lesiones nuevas (RR=0.62, IC 95%= 0.54-0.71) y más remisiones (OR: 1.35 IC 95%= 1.29-1.80) comparado con el grupo placebo. Adicionalmente se detectó una relación de dosis respuesta entre cantidad de protector empleado y reducción de las lesiones (46).	Calidad baja
El uso de bloqueador solar diariamente mostró una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica en población australiana con edades entre 25 y 74 años a 4 años de seguimiento (razón de conteo de QA= 1.20, IC 95%= 1.04-1.39), comparado con la administración a discreción (razón= 1.57; IC 95%= 1.35-1.84) (47)	Calidad baja

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye la incidencia de carcinoma basocelular o escamocelular de piel. No se detectaron diferencias entre los grupos asignados aleatoriamente a uso diario de protector solar vs no uso de protector solar (CBC: 2588 vs 2509 por 100 000; RR= 1.03; IC 95%= 0.73-1.46; CEC: 876 vs 996 per 100 000; RR= 0.88; IC 95%= 0.50-1.56). Sin embargo, se observaron 5% de eventos adversos relacionados con su empleo a diario, mientras en el grupo control no se observaron eventos adversos (48).

Calidad moderada

El empleo de un protector solar en pacientes sometidos a radiación solar simulada representó una reducción significativa en el número de estratos córneos (19.8 vs 15.0) y granuloso (1.8 vs 1.1) y melanización (3.2 vs 1.4) a 6 semanas de seguimiento, comparados con pacientes sometidos a radiación sin bloqueador. Además, generó un mayor grosor de epidermis viable (85.2 vs 90.0) (49).

Calidad muy baja

Se llevó a cabo el ensayo “Veterans Affairs Tropical Tretinoin Chemoprevention Trial”, con el fin de evaluar el efecto de la tretinoína para la prevención del CPNM. Al comparar pacientes recibiendo tretinoína tropical 0.1% vs placebo por 1.5-5.5 años, no se encontraron diferencias significativas para CBC (p=0.3) ni CEC (p=0.4). Sin embargo se observó una mayor tasa de eventos adversos en el grupo de tretinoína (50)

Calidad moderada

Uso de medidas de protección sistémica

En un ensayo clínico que incluyó mujeres postmenopáusicas con edades entre 50 y 79 años se hizo asignación aleatoria para recibir una dieta baja en grasa vs controles sin intervención en la dieta, con seguimiento cada 6 meses. Con un promedio de seguimiento de 8.1 años, la dieta baja en grasa no disminuyó la incidencia de CPNM (HR=0.98; IC 95%= 0.92-1.04) (51).	Calidad moderada
En un ensayo clínico controlado con 240 sujetos con edades entre 37 y 87 años y antecedente de queratosis actínica se asignó aleatoriamente la exposición a celecoxib 200mg o placebo dos veces al día durante 9 meses. Se evaluó la incidencia de queratosis actínica a los 3, 6, 9 y 11 meses, encontrándose que no hubo diferencias en la incidencia de queratosis actínica a nueve meses de seguimiento (diferencia de medias con $p=0.43$). A los 11 meses se detectó que en los pacientes intervenidos con celecoxib se presentaron menos lesiones: (promedio acumulado de tumores por paciente= 0.14 vs 0.35; RR = 0.43, IC 95% = 0.24 - 0.75; P = 0.003), diferencia que se mantuvo tanto para CBC (RR = 0.40, IC 95% = 0.18 - 0.93, P = 0.032) como para CEC (RR = 0.42, IC 95% = 0.19 - 0.93, P = 0.032), luego de ajustar por variables de confusión. No hubo diferencias en los eventos adversos serios ni cardiovasculares entre los grupos (RR 1.25; IC 95%= 0.48 - 3.26 y RR= 1.35; IC 95%= 0.44- 4.14, respectivamente). (52).	Calidad moderada
Se practicó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye incidencia de carcinoma basocelular o escamocelular de piel. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo que recibió betacaroteno vs el grupo placebo (CBC: 3954 vs 3806 por 100 000; RR=1.04; IC 95%=0.73-1.27; CEC: 1508 vs 1146 por 100 000; RR=1.35; IC 95%= 0.84-2.19) (48).	Calidad moderada
El uso de betacaroteno no mostró significancia estadística para protección de ocurrencia de carcinoma basocelular (HR=1.04; IC 95%=0.73-1.27), incidencia de lesiones escamocelulares (HR= 1.35; IC	Calidad moderada



95%= 0.84-2.19), ni tampoco en relación con eventos adversos (RR= 0.5; IC 95%= 0.3-1.1) (48).

El betacaroteno no fue efectivo para disminuir la incidencia de queratosis actínica a dos años y a los 4 años de seguimiento (RR= 0.99; IC 95%= 0.80-1.24) (52).

En población australiana con edades entre 25 y 74 años asignada aleatoriamente para usar protector solar diariamente o a discreción para reducir la ocurrencia de lesiones de queratosis actínica, no se observó ningún impacto en el uso de suplemento de betacaroteno (30mg/día) (47).

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye la incidencia de cáncer baso o escamocelular. No hubo diferencias significativas en la incidencia de CBC ni de CEC entre el grupo tratado con betacaroteno y el grupo placebo (RR= 1.04; IC 95%= 0.73-1.27 y RR=1.35; IC 95%= 0.84- 2.19) (48).

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con los CEC, CBC y melanoma incidentes entre 1991 y 2009 en Dinamarca, y se compararon con aproximadamente 10 poblaciones control, ajustando por importantes variables confusoras. Se evaluó el antecedente de consumo de aspirina y otros AINES no selectivos, inhibidores COX-2 selectivos. El antecedente de más de dos prescripciones vs dos o menos se asoció con mejor riesgo de CEC (RR= 0.85; IC 95%= 0.76-0.94) y melanomas (RR= 0.87; IC 95%= 0.80-0.95), especialmente con uso mayor a 7 años. No se asoció con CBC RR= 0.97; IC 95%= 0.93-1.01), aunque a largo plazo, en sitios diferentes a cabeza y cuello sí se encontró una asociación protectora (RR= 0.85; IC 95%=0.76-0.95), así como con uso de alta intensidad (RR= 0.79; IC 95%= 0.69-0.91) (53). En otro estudio de casos y controles se compararon 415 pacientes con CEC diagnosticados en 2004 vs 415 sujetos pareados por edad, sexo y etnia, sin historia de cáncer. Se evaluó en antecedente de consumo de AINES en los 10 años previos, encontrándose que no hubo asociación entre el uso de AINES y el CEC (OR= 1.32; IC 95%= 0.92-1.89), aspirina (OR= 1.38; IC 95%=0.96-1.97), ibuprofeno (OR=

Calidad baja

Calidad baja

Calidad moderada

Calidad alta/moderada



0.74; IC 95%= 0.46-1.19), o AINES diferente a aspirina (OR= 0.84; IC 95%= 0.56-1.26). Tampoco se detectó una asociación explorando duración, dosis o interacciones entre estas variables (54). Un tercer estudio de casos y controles practicado en 1621 personas de Queensland (Australia) con CEC, comparados con 187 controles pareados por edad y sexo, reportaron menor frecuencia de consumo de AINES o veces o más a la semana por más de un año (OR=0.07; IC 95%= 0.01-0.71), o de haber usado AINES a dosis completa dos o más veces a la semana por más de 5 años (OR=0.20; IC 95%= 0.04-0.96). Adicionalmente, entre los pacientes son CEC usuarios regulares de AINES tuvieron menor conteo de queratosis actínica comparados con los no usuarios (RR= 0.52; IC 95%= 0.30-0.91) (55). Un cuarto estudio de casos y controles encontró que el empleo de AINES, especialmente la aspirina, redujo el riesgo de CEC, particularmente de aquellos sensibles a la proteína p53 (OR= 0.29; IC 95%=0.11-0.79). No se encontró relación entre AINES y CBC. Se encontró una discreta relación protectora entre CEC/CBC y acetaminofén (56).

En una población incluida en un ensayo clínico diseñado para evaluar el efecto del retinol en la incidencia de cáncer de piel no melanona, se evaluó el efecto del consumo de AINES en este mismo desenlace. Se encontró que el consumo de AINES protegió a la población de CEC y CBC (HR= 0.49; IC 95%=0.28-0.87 y HR= 0.43; IC 95%= 0.25-0.73, respectivamente). Se encontró que con AINES no ASA hubo mayor protección frente a CBC con una duración de su consumo menor al tiempo de duración del estudio. No se detectaron diferencias en la ocurrencia de eventos adversos (57).

El extracto de *Polypodium leucotomos* oral produjo mejoría leve en una mayor parte de pacientes con fotodermatosis idiopática (9/25), seguido por normalización de los síntomas (7/25), no mejoría (5/25) y clara mejoría (4/25) (58). Un paciente con antecedente de colon irritable presentó empeoramiento de síntomas gastrointestinales. La administración oral de 7.5mg/kg de polypodium en 9 pacientes expuestos a radiación UV mostró efectividad como quimioprotector de la piel contra

Calidad moderada

Calidad muy baja



la radiación UV a 24 horas de la intervención, al disminuir significativamente el eritema, marcadores intermedios de daño cutáneo e infiltración mastocítica de la piel (59).

La administración del extracto de pino marítimo francés a 1.10mg/kg/d generó una dosis mínima para eritema inducido por radiación UV de 34.62 mm², mientras a 1.66mg/kg/d fue de 39.63 mm² (60).

Calidad muy baja

Otras recomendaciones

Dos estudios evaluaron la relación entre el uso de cámaras bronceadoras y el riesgo de carcinoma escamo y basocelular. Zhang et al., (61) emplearon los datos de una cohorte de 73494 enfermeras observadas de forma prospectiva por 20 años, entre 1989 y 2009. En estas pacientes se describió el uso de cámaras bronceadoras, y para aquellas que reportaron carcinoma baso o escamocelular se corroboraron los datos con las historias clínicas. Se encontró que el riesgo de carcinoma basocelular se incrementó con una mayor frecuencia de empleo al año de las cámaras, especialmente si el uso de había dado durante el bachillerato/universidad (RR de carcinoma basocelular al menos 4 veces al año durante bachillerato/universidad= 1.40; IC 95%=1.30-1.52), mientras el RR para carcinoma basocelular por exposición entre 25 a 35 años fue de 1.19 (IC 95%= 1.12-1.26). En relación con el carcinoma escamocelular, el uso de cámaras al menos 4 veces al año durante el bachillerato/universidad no mostró asociación con la incidencia de esta lesión, aunque la asociación se encontró con su uso al menos 4 veces al año entre los 25 – 35 años (RR de carcinoma escamocelular al menos 4 veces al año durante bachillerato/universidad= 1.19; IC 95%= 0.84-1.67), mientras el RR para carcinoma escamocelular por exposición entre 25 a 35 años fue de 1.43 (IC 95%= 1.15-1.76). En este análisis se encontró una relación de dosis dependencia entre el número de veces que la paciente reportó exponerse al año y el riesgo tanto de carcinoma escamo como basocelular. Por su parte, Karagas et al., (62) compararon 603 sujetos con carcinoma basocelular y 293 casos de carcinoma

Calidad moderada a baja



escamocelular recientemente diagnosticados, versus 540 sujetos control, para determinar el antecedente de exposición a cámaras de bronceo. Se encontró una asociación positiva significativa tanto para carcinoma basocelular (OR= 1.5; IC 95%=1.1-2.1) y escamocelular (OR= 2.5; IC 95%=1.7-3.8).

3.3.1.3 De la evidencia a la recomendación

3.3.1.3.1 Aspectos a tener en cuenta para la dirección y fuerza de las recomendaciones en prevención primaria

a. Medidas de prevención de casos de queratosis actínica en población general

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se detectaron siete ensayos clínicos de calidad muy baja a moderada que evaluaron la combinación de diferentes estrategias para modificar las actitudes y comportamientos con respecto a la prevención de la exposición al sol, con el fin de mejorar la adherencia a estrategias tanto de protección física como tópica, y en el mediano y largo plazo, el riesgo de carcinoma escamocelular de piel y de queratosis actínicas. Se encontró que es necesario incorporar en la educación escolar el aprendizaje sobre los riesgos de la exposición solar y las estrategias para limitar el daño, tanto por medio de intervenciones a los estudiantes como a los docentes y directores de dichas instituciones, así como a los padres. Estas intervenciones redundan en la toma de decisiones tendientes no sólo a educar a los niños sino también en implementar políticas institucionales, como la modificación de horario, vestimenta e instalaciones que minimicen la exposición.

Balance entre beneficios y riesgos: El GDG considera que la implementación de estas estrategias representa múltiples beneficios para los estudiantes, relacionados con mejores actitudes y comportamientos frente a la exposición, sin que se hayan registrado eventos adversos o riesgos relacionados con la implementación de estas medidas de protección.

Costo y uso de recursos: No se identificaron estudios que abordaran el ítem en este grupo de pacientes, sin embargo, el GDG considera que la implementación de estrategias en la educación para mejorar la prevención de la exposición a la radiación solar no implica costos importantes para el sistema de seguridad social en salud ni para la población general.

Valores y preferencias de los pacientes: No se han identificado estudios que evalúen los valores y preferencias de este grupo de pacientes.

b. Uso de medidas de protección física

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se detectó un ensayo clínico aleatorizado que evaluó de manera independiente una estrategia para incrementar el uso de sombrero en escolares, de calidad moderada. El estudio mostró que al menos en el escenario escolar, la enseñanza de la importancia del uso de esta medida de protección física mejora su adherencia, aunque no se encontraron cambios importantes en la adherencia fuera del colegio y en desenlaces intermedios en el seguimiento de los estudiantes, como la pigmentación cutánea.

Balance de riesgos y beneficios: A pesar de que el estudio no detectó diferencias significativas en desenlaces relacionados con el cáncer de piel no melanoma, el GDG considera que los beneficios de la protección física son ampliamente conocidos, sin que se hayan reportado riesgos relacionados con su empleo.

Costo y uso de recursos: No se encontraron estudios que valoraran este aspecto sobre el uso de medidas de protección física, pero el GDG considera que este no implica costos importantes para el sistema de seguridad social en salud ni para la población general.

Valores y preferencias de los pacientes: No se detectaron estudios relacionados con los valores y preferencias de los pacientes, sin embargo se considera que por medio de actividades que instruyan a la comunidad sobre estrategias estéticas y funcionales para el uso del sombrero, esta incrementará su adherencia a esta práctica de protección.

c. Uso de medidas de protección tópica

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se detectaron 7 ensayos clínicos que evaluaron la efectividad de los protectores solares para la prevención de lesiones derivadas de la exposición solar y adherencia a esta estrategia. Un ensayo de alta calidad evaluó la exposición solar derivada del uso de SPF de mayor valor, encontrándose que esto la incrementa. Se encontró que incentivar el uso diario de protector solar favorece su adherencia. Un estudio de baja calidad detectó que el uso de protector solar SPF 17 fue superior al placebo para reducir la incidencia de queratosis actínica en un año, así como disminuyó en conteo de lesiones de queratosis actínica si se aplica en una base diaria.

Balance de riesgos y beneficios: Los estudios mostraron que a pesar de que el bloqueador solar puede disminuir la frecuencia de lesiones de QA, esto puede relacionarse también con eventos adversos, además de ser insuficientes si se emplean de forma aislada. Se considera que deben emplearse acompañados de medidas de protección física para limitar la ocurrencia de eventos adversos.

Costo y uso de recursos: No se encontraron estudios que evaluaran este aspecto de la estrategia, sin embargo, se considera que esta puede impactar negativamente los recursos tanto del sistema de seguridad social en salud y de los pacientes. No obstante, su empleo racional y no aislado como estrategia de prevención del CPNM, será eficiente desde el punto de vista económico. La evaluación económica desarrollada por el GDG

respecto a este tema concluye que el uso diario de protector solar en población de alto riesgo para cáncer de piel no melanoma, sería costo efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado fuera mayor a \$900 000 000. Si el umbral es menor el no uso de protector sería la opción a elegir. Sin embargo, es importante mencionar que el estudio empleó como medida de efecto el incremento en la expectativa de vida de la población con la intervención y al ser el cáncer de piel no melanoma una enfermedad con un riesgo de morir bajo, el efecto fue pequeño. Se observó que en la población con queratosis el uso diario de protector solar presentó una mejor relación entre los costos y resultados en salud, indicando que se haría un uso más eficiente de los recursos en salud, si se incluye el protector solo para este grupo de personas. La decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

Valores y preferencias de los pacientes: Aunque no se detectaron estudios que evaluaran este aspecto se considera que los pacientes pueden tener dificultades en el uso del protector solar debido al costo. Esta situación puede ocasionar un uso inadecuado disminuyendo su frecuencia y su dosis, con un efecto paradójico de falsa sensación de seguridad que podrá incrementar la exposición a los rayos solares. Por lo tanto, debe preverse para la comunidad una asesoría que plantee su uso diario, pero en conjunto con otras estrategias de prevención.

d. Uso de medidas de protección sistémica

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se detectaron estudios de carácter observacional que evaluaron diferentes estrategias de protección sistémica, incluido el uso de suplementos vitamínicos, dietas bajas en grasas, con predominio de frutas y verduras, así como ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de betacaroteno. Los citados estudios de moderada a muy baja calidad, en general no detectaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de piel no melanoma y reducción de lesiones de tipo queratosis actínica.

Balance de riesgos y beneficios: Aunque los estudios reportaron baja frecuencia de eventos adversos, el GDG considera que no son claros los beneficios de ninguna de las terapias evaluadas como protección sistémica del cáncer de piel no melanoma.

Costo y uso de recursos: No se encontraron estudios que permitieran describir el impacto de costos y recursos del uso de estas estrategias para la prevención de las queratosis actínicas. Sin embargo, el GDG considera que es necesario hacer una mejor descripción tanto de sus riesgos como de sus beneficios para determinar el impacto en costos y uso de recursos.

Valores y preferencias de los pacientes: No se encontró evidencia que documentara los valores y preferencias de los pacientes, sin embargo, el GDG considera que dado que la evidencia no es clara en términos del perfil de seguridad de las intervenciones sistémicas evaluadas, así como tampoco su efectividad, los pacientes prefieren emplear

intervenciones que no afecten potencialmente su salud por el consumo crónico que implica la prevención de las queratosis actínicas.

Otras recomendaciones

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se detectaron dos estudios cuya calidad fue moderada a baja. El GDG considera que a pesar de las potenciales debilidades de los estudios encontrados, la evidencia buscó minimizar el impacto negativo de los diseños, mostrando una asociación significativa y en contra del uso de cámaras de bronceo por su potencial riesgo de incrementar el cáncer de piel no melanoma y las queratosis actínicas.

Balance entre beneficios y riesgos: El GDG considera que es necesario generar una recomendación que sea clara en definir que no deben usarse las cámaras de bronceo como estrategia para evitar la radiación solar directa, debido a que la evidencia sugiere que esto también incrementa el riesgo de cáncer de piel no melanoma y las queratosis actínicas.

Costo y uso de recursos: El GDG considera que esta recomendación no implica cambios significativos en el uso de recursos y costos aplicados al sistema de seguridad social en Colombia, ni para los pacientes.

Valores y preferencias de los pacientes: Aunque los pacientes pueden tener preferencia por el uso de cámaras de bronceo para obtener resultados estéticos, el riesgo derivado de su utilización es alto y no es deseable por parte de la población general.

3.3.1.3.2 Interpretación de la evidencia

En términos generales, la evidencia mostró múltiples deficiencias metodológicas tanto por defectos en el diseño de los ensayos clínicos o por evaluación de desenlaces intermedios no directamente relacionados con el riesgo de QA. En cualquier caso, el GDG considera que son claves las estrategias educativas tendientes a modificar los conocimientos, hábitos y actitudes sobre la prevención de cáncer de piel no melanoma. Estas acciones deben centrarse principalmente en niños desde las instituciones escolares, tanto con la inclusión en los pénsum académicos de los conocimientos sobre el tema como con la modificación de la exposición en el entorno institucional, con el cambio de horarios de exposición solar, la disponibilidad de sombra y los requerimientos de vestimenta adecuada. Esta prioridad es extensiva para la comunidad en general y también debe dar alcance a los oficios y empleos que implican riesgos diferenciales respecto a la comunidad, como aquellos que son practicados al aire libre.

La evidencia sugiere que no es suficiente con la generación de políticas alrededor de la exposición solar y la prevención del cáncer de piel no melanoma, sino que también se

requiere entrenamiento en las recomendaciones a los grupos encargados de extender a la comunidad el alcance de las mismas. Adicionalmente, como medida de salud pública, la población interesada debe tener claridad sobre el riesgo de CPNM por el uso de la cámara de bronceo. Este riesgo sugiere tener un comportamiento dosis-dependiente e incrementarse con su utilización en edades tempranas, por lo que el GDG considera que debe ser explícita la recomendación en contra del empleo de las cámaras bronceadoras.

Por otra parte, la evidencia sugiere que el uso de protector solar es parte integral de la protección del daño cutáneo por la exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, el GDG considera que esta intervención requiere que la comunidad tenga suficiente información sobre las condiciones óptimas de aplicación del protector solar para garantizar la protección esperada. Esto implica que no se use como una medida aislada y que en cualquier escenario se evite la exposición directa a la luz solar entre las 9 de la mañana y las 4 de la tarde, por medio de la sombra y de vestimenta adecuada. Además, que se instruya a la población en la lectura de los insertos de las cajas de los protectores solares para su empleo apropiado, en términos de frecuencia y dosis. Por otra parte, aunque no se encontró evidencia en relación al FPS más efectivo para la protección, el GDG considera que un FPS de 30 facilita la acción protectora, teniendo en cuenta que usualmente se emplea en condiciones subóptimas para favorecer la prevención.

En cualquier caso, el GDG hace hincapié en la necesidad de trabajar sobre los conocimientos, actitudes y comportamientos de la comunidad con relación al empleo de medidas de protección física, evitando la exposición directa al sol entre las 9 de la mañana y las 4 de la tarde, el uso de sombrero y pantalones y camisas de manga larga, la adaptación de los espacios al aire libre con sombra bien sea con infraestructura, sembrando árboles, entre otros. Adicionalmente, el GDG considera que dado que la mayoría de la exposición a la RUV ocurre en la etapa escolar, es imprescindible reforzar estas recomendaciones en niños y escolares.

La evidencia no mostró efectividad ni eficiencia en el empleo de estrategias de protección sistémica, como la dieta basada en vegetales o en grasas, AINES, ni suplementos vitamínicos. A pesar de que se consideran prometedoras intervenciones en la reducción del riesgo derivado de la exposición al RUV, el GDG considera que deben llevarse a cabo investigaciones que permitan una descripción más clara del perfil de seguridad y efectividad de las mismas para poder generar una recomendación específica en relación con su capacidad de proteger de la ocurrencia del carcinoma escamocelular de piel y QA.

No se encontró evidencia consistente que evalúe estrategias en relación con la prevención secundaria, sin embargo, el GDG considera que la evidencia ha mostrado que los sujetos con antecedente de CPNM tienen un riesgo mayor a la población general de presentar nuevas lesiones. Este riesgo no sólo deriva del hecho de que el paciente tenga mayor susceptibilidad sino que indica que puede haber otras lesiones subclínicas o indetectables a partir del fotodaño que implicó la aparición de la primera lesión. Por lo tanto, la evidencia disponible para prevención primaria es extrapolable a los pacientes con antecedente de CPNM, aplicando las intervenciones de seguimiento requeridas para minimizar el daño, bien sea por recidiva o por aparición de nuevas lesiones.

3.3.1.4 Recomendaciones prevención primaria

1. Se recomienda, para la población general, promover medidas que reduzcan la exposición a la radiación ultravioleta y disminuyan el riesgo de desarrollar queratosis actínicas, tales como: • Uso de medidas de barrera física (sombrero, ropa adecuada). • Evitar la exposición en horas de mayor radiación ultravioleta. • Buscar la sombra al practicar actividades al aire libre. • Uso de barreras químicas (protección solar).	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
---	--

3.3.1.4.1 Uso de medidas de protección física

1. Para la población general se recomienda promover medidas que eviten la exposición a la radiación ultravioleta, especialmente entre las 9 am y 4 pm.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
2. Para la población general se sugiere buscar la sombra al practicar actividades y en desplazamientos al aire libre.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
3. Para la población general, se recomienda usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga, que impidan el paso de la radiación ultravioleta.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
4. No se recomienda el uso de cámaras de bronceo, debido al aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma y queratosis actínicas en la población general.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada

3.3.1.4.2

Uso de medidas de protección tópica

6. Se recomienda el uso de barreras químicas (protector solar) en conjunto con otras medidas de protección física.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
7. Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA, UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	Consenso de expertos Ausencia de evidencia

3.3.1.4.3

Uso de medidas de protección sistémica

8. No se recomienda para la población general el uso de betacaroteno para la prevención del carcinoma escamocelular de piel.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada
9. No se sugiere para la población general el uso de Polypodium leucotomos ni extracto de corteza de pino marítimo francés para la prevención carcinoma escamocelular de piel.	Débil, en contra Calidad global de la evidencia moderada
10. No se recomienda para la población general el uso de AINES como medida de prevención carcinoma escamocelular de piel.	Fuerte, en contra Calidad global de la evidencia moderada

3.3.1.4.4

Uso de otras medidas

11. No se sugiere prescribir dietas específicas (mayor consumo de vegetales o menor consumo de grasas) a la población general como parte de las estrategias preventivas del carcinoma escamocelular de piel.	Débil, en contra Calidad global de la evidencia moderada
--	---

3.3.1.4.5 Uso de medidas en salud pública

12. Se recomienda la realización de campañas educativas integrales (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros) para la prevención del carcinoma escamocelular de piel, que proporcionen conocimientos referentes a los riesgos de la exposición a la radiación ultravioleta y que promuevan la modificación de dichas conductas de riesgo, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada
13. Se recomienda que las campañas educativas integrales para la prevención del carcinoma escamocelular de piel (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros), sean reforzadas periódicamente para mantener la adherencia a las intervenciones preventivas, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor Calidad global de la evidencia moderada

3.3.2 ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención secundaria de la QA?

3.3.2.1 Estructura PICO

Población	Población con antecedente de QA
Intervención	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas
Comparador	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas
Desenlaces críticos (9-7)	Nuevos casos de QA en pacientes tratados, Tiempo de aparición de la primera lesión- subsecuentes lesiones, Efectos adversos, Persistencia de lesiones tipo QA, Adherencia al uso de medidas preventivas.
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales-series de casos

3.3.2.2 Resumen de la evidencia

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye incidencia de carcinoma basocelular o escamocelular de piel. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo que recibió betacaroteno vs el grupo placebo (CBC: 3954 vs 3806 por 100 000; RR=1.04; IC 95%=0.73-1.27; CEC: 1508 vs 1146 por 100 000; RR=1.35; IC 95%= 0.84-2.19) (48).	Calidad moderada
El uso de betacaroteno no mostró significancia estadística para protección de ocurrencia de carcinoma basocelular (HR=1.04; IC 95%=0.73-1.27), incidencia de lesiones escamocelulares (HR= 1.35; IC 95%= 0.84-2.19), ni tampoco en relación con eventos adversos (RR= 0.5; IC 95%= 0.3-1.1) (48).	Calidad moderada
El betacaroteno no fue efectivo para disminuir la incidencia de queratosis actínica a dos años y a los 4 años de seguimiento (RR= 0.99; IC 95%= 0.80-1.24) (52).	Calidad baja

3.3.2.3 De la evidencia a la recomendación

3.3.2.3.1 Aspectos a tener en cuenta para la dirección y fuerza de las recomendaciones en prevención primaria

Evaluación de la calidad de la evidencia: Un estudio de alta calidad evaluó el impacto en prevención secundaria, encontrando que el empleo de betacaroteno no modifica el riesgo de nuevas lesiones en piel en cinco años de seguimiento en personas con cáncer de piel no melanoma, incluyendo pacientes con carcinoma escamocelular de piel y QA.

Balance de riesgos y beneficios: El GDG considera que la evidencia no es clara en definir si el betacaroteno, como medida tópica, reduce el riesgo de ocurrencia de nuevas lesiones de CPNM. Las consideraciones observadas en relación con los riesgos y beneficios de las estrategias de prevención tópicas y físicas en la prevención primaria del carcinoma basocelular y escamocelular aplican de igual manera en pacientes con antecedente de CPNM.

Costo y uso de recursos: No se detectaron estudios que abordaran el costo y uso de recursos de estrategias de prevención secundaria de los pacientes, sin embargo, considera que es asimilable a los costos y uso de recursos de población con prevención primaria.

Valores y preferencias de los pacientes: No se encontró evidencia sobre valores y preferencias de pacientes en relación con la prevención primaria, sin embargo, el GDG considera que son asimilables a los descritos para prevención primaria, con atención a la modificación en el riesgo en una población con antecedente de CPNM.

3.3.2.3.2 Interpretación de la evidencia

No se encontró evidencia consistente que evaluara las estrategias en relación con la prevención secundaria, sin embargo, el GDG considera que la evidencia ha mostrado que los sujetos con antecedente de CPNM tienen un riesgo mayor que la población general de presentar nuevas lesiones. Este riesgo no sólo deriva del hecho de una mayor susceptibilidad por parte del paciente, sino también la posibilidad de otras lesiones subclínicas o indetectables a partir del fotodaño que implicó la aparición de la primera lesión. Por tanto, la evidencia disponible para prevención primaria es extrapolable a los pacientes con antecedente de CPNM, siendo aplicables las intervenciones de seguimiento requeridas para minimizar el daño, bien sea por recidiva o por aparición de nuevas lesiones.

3.3.2.4 Recomendaciones prevención secundaria

Prevención secundaria

14. Se recomienda el uso de medidas de protección física (Reducir la exposición solar entre las 9 am y 4 pm, buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre, usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga) y química (protector solar) para la prevención secundaria de la queratosis actínica.	Fuerte a favor Calidad global de la evidencia moderada
15. Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA, UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	Consenso de expertos ausencia de evidencia

3.4 Recomendaciones para el diagnóstico

La siguiente pregunta clínica se ha respondido a partir de revisión de la literatura y la experiencia de los expertos temáticos del GDG. En consecuencia, no se han generado recomendaciones bajo el sistema GRADE.

3.4.1 ¿Cuáles son las herramientas diagnósticas recomendadas para la evaluación de la QA?

El diagnóstico de las queratosis actínicas se basa primordialmente en el examen clínico, con un valor predictivo positivo que varía del 74 al 94% (20). Cuando existe duda clínica el diagnóstico es confirmado por una biopsia de piel de la lesión. Las queratosis actínicas típicas se presentan en áreas de exposición solar crónica (21). Pueden ser asintomáticas o presentar prurito y ardor. Se trata de pápulas o placas eritematosas rugosas o queratósicas de 2 a 6 mm de diámetro que por confluencia pueden llegar a tener un mayor tamaño. Además se han descrito varias entidades clínico-patológicas: hipertróficas, atróficas, pigmentadas, proliferativas, liquenoides, acantolíticas y bowenoides. El principal diagnóstico diferencial se plantea con un carcinoma escamocelular (63).

3.5 Recomendaciones para el tratamiento

Existen diferentes métodos terapéuticos para el manejo de las queratosis actínicas, de diversa complejidad y costo. El tratamiento dependerá del contexto clínico y de los factores asociados. Las diferentes terapias pueden agruparse en dos categorías: métodos destructivos practicados por un médico y métodos farmacológicos que el paciente puede aplicar a domicilio. En la revisión de literatura se identificó una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane finalizada en el 2012 (64), así como un análisis estadístico posterior del mismo grupo revisor, bajo la metodología de Network meta-analysis (65). Ver algoritmos de tratamiento en el anexo 10.

NOTA

A continuación se presentan las preguntas, la evidencia y las recomendaciones de tratamiento. Los apartados de resumen de la evidencia y de la evidencia a la recomendación son comunes a las tres preguntas de tratamiento, puesto que los estudios identificados combinan las diferentes alternativas de tratamiento existentes.

3.5.1 ¿Cuáles son los medicamentos tópicos más efectivos para el manejo de la QA?

¿Cuál es la efectividad de los bloqueadores solares para el manejo de la QA?

¿Cuáles son los métodos no-farmacológicos más efectivos (técnicas destructivas) para el manejo de la QA?

3.5.1.1 Estructuras PICO

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada
Intervención	Adapalene gel, Calcipotriol, Colchicina, Diclofenaco, DFMO, 5-FU, Imiquimod, Ingenol mebutato, Isotretinoína, Masoprocol, Nicotinamida, Resiquimod, Vitamina E, Etreinato, Nicotinamida, Perilil-alcohol.
Comparador	Placebo, Adapalene gel, Calcipotriol, Colchicina, Diclofenaco, DFMO, 5-FU, Imiquimod, Ingenol mebutato, Isotretinoína, Masoprocol, Nicotinamida, Resiquimod, Vitamina E, Etreinato, Nicotinamida, Perilil-alcohol.
Desenlaces críticos (9-7)	Costo del medicamento versus medidas destructivas; remisión de la QA en 75 por ciento o más a 1 año. Persistencia de lesiones tipo QA; progresión de las lesiones tipo QA. Complicaciones, eventos adversos, calidad de vida en QA. Observancia y/o adherencia al tratamiento; reporte subjetivo de mejoría de los síntomas; desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada.
Intervención	Bloqueador solar.
Comparador	Placebo, otras medidas.
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75 por ciento o más a 1 año. Costo del medicamento versus medidas destructivas. Persistencia de lesiones tipo QA; progresión de las lesiones tipo QA; complicaciones, eventos adversos, observancia y/o adherencia al tratamiento.
Desenlaces importantes (6-4)	Reporte subjetivo de mejoría de los síntomas. Calidad de vida en QA. Desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales.

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada
Intervención	Láser ablativo, crioterapia, terapia fotodinámica, ácido tricloroacético, electrodesecación/curetaje.
Comparador	Placebo, láser ablativo, crioterapia, terapia fotodinámica, ácido tricloroacético, electrodesecación/curetaje.
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75 por ciento o más a 1 año. Costo del medicamento versus medidas destructivas. Persistencia de lesiones tipo QA; progresión de las lesiones tipo QA. Complicaciones; eventos adversos, calidad de vida en QA. Observancia y/o adherencia al tratamiento. Reporte subjetivo de mejoría de los síntomas. Desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales

3.5.1.2 Resumen de la evidencia

a. Intervenciones tópicas

Adapalene Gel

La revisión sistemática de Gupta et al., identificó un solo estudio que comparó la efectividad del Adapalene en gel 0.1% y 0.3% vs gel-vehículo en el tratamiento de QA del rostro, oídos, cuero cabelludo, brazos y dorso de las manos (64). En dicho estudio (Kang 2003) los participantes recibieron la intervención asignada a diario por cuatro semanas y, a continuación, dos veces al día por nueve meses. Los autores no encontraron diferencias en los índices de mejoría global para los diferentes grupos evaluados (RR= 2.54; IC 95%= 0.13-51.31), pero sí encontraron diferencias promedio entre el número de QA al inicio y al final del tratamiento (0.1%: DM= -2, IC 95%= -2.73 a -1.27; 0.3%: DM= -4; IC 95%= -4.73 a -3.27), sobre todo para la concentración al 0.3% (DM entre concentraciones= -2; IC 95%= -2.46 a -1.54). En relación al retiro de los pacientes debido a eventos adversos experimentados durante el estudio (como irritación de la piel, dermatitis o resequedad en ojos), los autores en general no encontraron un aumento significativo de su presentación asociado al uso del Adapalene en cualquier concentración (RR= 3.56; IC 95%= 0.19-66-72), excepto para la presentación de dermatitis (RR= 3.33; IC 95%= 1.08-10.34).

Calidad moderada

Bloqueador solar SPF-17

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico publicado por Thompson et al. en 1993 (64), el cual comparó la efectividad en el manejo de QA de un bloqueador solar con factor de protección solar 17 vs una crema base sin ingrediente activo, para que los sujetos participantes -adultos mayores de 40 años- se la aplicaran en cabeza, cuello, antebrazos y manos, a lo largo de un verano austral (septiembre de 1991 a marzo de 1992). Los investigadores encontraron un menor número de nuevas lesiones ($RR=0.62$; $IC_{95\%}=0.54-0.71$) y un mayor número de remisiones ($OR=1.53$; $IC_{95\%}=1.29-1.80$) con el uso del bloqueador, observando una diferencia significativa entre el número de queratosis actínica al final del tratamiento ($DM=-1,6$; $IC_{95\%}=-2,43$ a $-0,77$). También se encontró que 32 sujetos en el grupo SPF-17 y 28 en el placebo se retiraron del estudio debido a reacciones cutáneas.

Calidad moderada

Ro 14-9706 (Sumaroteno)

Gupta et al., identificaron un estudio con resultados intraindividuales que evaluó la eficacia de Ro 14-9706 (arotinoide metil-sulfonado) versus tretinoína, ambas al 0.05%, en aplicación dos veces al día por 16 semanas para el tratamiento de queratosis faciales (64). Dicho ensayo (Misiewicz 1991) encontró un incremento del número de lesiones tratadas con tretinoína entre las semanas 3 a 9, con un descenso en la semana 10 de tratamiento. El porcentaje promedio de reducción del número de lesiones fue mayor en el grupo con Ro 14-9706 que el grupo con tretinoína ($DM= 7.5$; $IC_{95\%}= 6.57-8.43$). Asimismo, los resultados entre-individuos muestran que el grupo de tretinoína tuvo un mayor número de participantes (2/25 vs 0/25) con respuesta completa al final del seguimiento.

Calidad moderada

Calcipotriol (Vitamina D)

Gupta et al., analizaron un estudio intraindividual que evaluó la efectividad del calcipotriol en el tratamiento de queratosis de cuero cabelludo y rostro, en aplicación de dos veces al día por 12 semanas (64). Los autores del estudio (Seckin 2009) no encontraron diferencias significativas en términos de la disminución promedio o porcentual del número de lesiones entre la intervención (DM= -3.6; IC 95%= -8.1 a 0.9) y el placebo ni en las puntuaciones totales de apariencia cosmética (incluyendo eritema y descamación) (DM= 0.9; IC 95%= -1.1 a 2.9).

Calidad muy baja

Colchicina

Gupta et al., identificaron un estudio que comparó la eficacia de la colchicina 0.5% versus 1% en 16 pacientes con queratosis actínicas de rostro, cuero cabelludo y extremidades superiores, aplicada dos veces al día por 10 días. Dicho ensayo (Akan 2001) no encontró diferencias en términos de curación completa de las lesiones (RR= 0.86; IC 95%= 0.53-1.38), en el conteo promedio de las lesiones (DM= -0.1; IC 95%= -2.6 a 2.4) o en los resultados cosméticos finales (RR= 0.86; IC 95%= 0.53-1.38).

Calidad moderada

Diclofenaco

Gupta et al., identificaron siete estudios, seis de ellos ensayos clínicos paralelos, los cuales compararon la efectividad de diclofenaco 3% en ácido hialurónico gel al 2.5% versus sólo ácido hialurónico (placebo), para el tratamiento de QA de diferente localización anatómica (64), incluyendo información de un estudio (Ulrich 2010) cuyos participantes fueron pacientes inmunosuprimidos. En general, la duración del tratamiento osciló entre 30 a 168 días, con una evaluación de seguimiento desde 4 a 16 semanas posterior al final del tratamiento. Los autores de la revisión encontraron una efectividad superior del diclofenaco respecto a los desenlaces de mejoría completa global evaluado por el investigador y el

Calidad moderada



participante, específicamente en los ciclos a 60 días (investigador: RR= 3.06; IC 95%= 1.21-7.77; NNT= 4.8. participante: RR= 2.86; IC 95%= 1.12-7.32; NNT= 5.3) y 90 días (investigador: RR= 2.5; IC 95%= 1.37-4.55; NNT= 3.6. Participante: RR= 2.44; IC 95%= 1.28-4.64), pero no para el ciclo de 30 días. Por otra parte, se encontraron resultados a favor del diclofenaco cuando se realizaron análisis de efectividad al final del tratamiento (superior a 56 días), a los 60-90 días de seguimiento en las lesiones objetivo, así como en el análisis de todas las lesiones (target y nuevas). En el análisis del seguimiento, no se encontraron diferencias en la reducción promedio del conteo de lesiones a 60 y 90 días de seguimiento, pero sí en los de 30 días (DM= 2.55; IC 95%= 1.56 a 3.53). Los autores de la revisión también hallaron un mayor número de retiros relacionado con eventos adversos en el grupo de diclofenaco, tomando en cuenta sólo la información de los ensayos clínicos con grupos paralelos (RR= 3.59; IC 95%= 1.92- 6.7; NNT= 9.4). Finalmente, se encontró un número alto de eventos adversos menores reportados por estudios individuales, sin apreciar diferencias significativas en la evaluación conjunta de la evidencia.

Respecto a la efectividad del diclofenaco versus otros medicamentos tópicos, Gupta et al., identificaron un estudio de tipo abierto (Kose 2008), que evaluó la efectividad de diclofenaco 3% en ácido hialurónico 2.5% versus imiquimod 5%, administrados una vez al día por 12 semanas el primero y 3 veces por semana por 12 semanas el segundo (64). La evaluación de las QA localizadas en rostro y cuero cabelludo fue realizada al final de 12 semanas de tratamiento. Los autores del ensayo no encontraron diferencias para los desenlaces de mejoría reportadas por los índices globales evaluados por el investigador o el paciente (RR de 0.52 y 1.22, respectivamente).

Un estudio adicional publicado posterior a la revisión de Gupta evaluó la efectividad del diclofenaco 3% dos veces al día por 12 semanas vs imiquimod 5% dos veces semana por 16 semanas en 61 pacientes con QA únicas (66). Los autores del estudio encontraron similares resultados en el seguimiento al final del tratamiento (12 semanas para diclofenaco y 16 para imiquimod),

Calidad baja

Calidad moderada



pero identificaron diferencias en la evaluación por los investigadores de la desaparición de las lesiones en el seguimiento a 24 semanas (DM= 0.85; IC 95%= 0.36-1.66), más no así en la evaluación de mejoría reportada por el paciente (DM= 0.02; IC 95%= -0.99 a 1.05). Por otra parte, se encontró que el 75% de los que recibieron imiquimod reportaron eritema, erosión, edemas o costras, especialmente en las primeras 4 semanas de tratamiento.

DFMO (2-(Difluorometril)-dl-ornitina)

Gupta et al., identificaron un estudio intraindividual que evaluó la eficacia de DFMO 10% comparado con placebo en el tratamiento de QA, aplicado dos veces al día por seis meses (64). Dicho estudio (Alberts 2000) evaluó diferentes desenlaces al final de las 24 semanas de tratamiento, partiendo de un alto número de lesiones promedio en ambos grupos (28.1 y 29.2 para los grupos intervención y placebo, respectivamente). Los autores no hallaron diferencias significativas en la reducción promedio de las lesiones entre los grupos evaluados (DM= 5.9; IC 95%= -3.84 a 15.64). Sólo se reportaron dos retiros del ensayo debido a eventos adversos, al parecer asociados a reacciones inflamatorias severas.

Calidad moderada

DFMO (2-(Difluorometril)-dl-ornitina)

Gupta et al., identificaron un estudio intraindividual que evaluó la eficacia de DFMO 10% comparado con placebo en el tratamiento de QA, aplicado dos veces al día por seis meses (64). Dicho estudio (Alberts 2000) evaluó diferentes desenlaces al final de las 24 semanas de tratamiento, partiendo de un alto número de lesiones promedio en ambos grupos (28.1 y 29.2 para los grupos intervención y placebo, respectivamente). Los autores no hallaron diferencias significativas en la reducción promedio de las lesiones entre los grupos evaluados (DM= 5.9; IC 95%= -3.84 a 15.64). Sólo se reportaron dos retiros del ensayo debido a eventos adversos, al parecer asociados a reacciones inflamatorias severas.

Calidad moderada

5-Fluorouracilo (5-FU)

Gupta et al., identificaron tres estudios que evaluaron la efectividad de 5-FU 0.5% versus placebo crema para el tratamiento de QA de rostro y cuero cabelludo, en administración diaria durante 1, 2 o 4 semanas (64). Los diferentes desenlaces fueron evaluados hasta cuatro semanas posteriores al final del tratamiento. El análisis de subgrupos por duración del tratamiento mostró que el tratamiento con 5-FU fue efectivo en la curación completa de las lesiones en administración de una semana (NNT= 15.4), dos semanas (NNT=7.1) y cuatro semanas (NNT= 3.2), apoyando la efectividad global del 5-FU (RR= 8.86; IC 95%= 3.67- 21.4). La aplicación diaria de 5-FU durante cuatro semanas resultó más eficaz en comparación con los otros regímenes (RR= 0.39 y 0.56 comparando 1 y 2 semanas, respectivamente). Respecto al conteo promedio de lesiones, sólo un estudio presentó información analizable para este desenlace, mostrando que el tratamiento con 5-FU durante una semana reduce el número de lesiones al final del seguimiento (DM= 33.6; IC 95%= 22.8 a 44.3).

La evaluación de los eventos adversos muestra que los retiros asociados a este desenlace pueden ser mayores en el grupo de 5-FU comparado con el grupo placebo (RR= 5.4; IC 95%= 0.3- 96.1), y podrían estar asociados a la duración del tratamiento (RR desde 0.12 a 0.36, con datos estadísticamente no significativos). Asimismo, se encontró un aumento de los casos de irritación facial en el tratamiento con 5-FU sin diferencia entre los diferentes regímenes (RR= 1.45; IC 95%= 1.27- 1.65). Otros eventos adversos menores no tuvieron diferencias significativas entre el grupo de 5-FU y el grupo placebo.

Por otro lado, los autores de la revisión identificaron un estudio intraindividual con poca información para realizar un análisis completo (Loven 2002), el cual evaluó la efectividad del 5-FU al 0.5% y 5% sin encontrar diferencias en términos de los porcentajes de curación completa (64). Los autores del estudio encontraron una reducción promedio de las lesiones superior en el grupo de 0.5% (DM= 8.8 y 6.1, respectivamente), así como un mayor número de retiros por eventos adversos asociados al grupo de 5% (8 retiros versus 4 en el grupo de 0.5%). Todos los participantes

Calidad baja



reportaron irritación facial independientemente del grupo asignado.

Respecto a la efectividad de 5-FU comparado con imiquimod, Gupta et al., identificaron dos estudios que compararon la efectividad de imiquimod 5% versus 5-FU al 5%. Los medicamentos fueron administrados en regímenes diferentes entre ambos estudios para QA de diferente localización. El seguimiento de los pacientes fue realizado a las 8 semanas de finalización del tratamiento. Los autores de la revisión reportaron que los datos referentes a la curación completa no pudieron ser agrupados debido a la falta de información estadística y la heterogeneidad presente en el análisis. Los RR individuales de los estudios muestran conclusiones diferenciales: uno de ellos (Krawtchenko 2007) no encuentra diferencias para ambos tratamientos, mientras que el segundo (Tanghetti 2007), concluye que el 5-FU es más efectivo. Este último estudio también refuerza su conclusión con el análisis del porcentaje promedio de reducción de lesiones, pero sin proporcionar los datos suficientes para determinar si dicha diferencia es estadísticamente significativa.

Respecto a los daños asociados a los diferentes tratamientos, ningún estudio reportó retiros asociados a eventos adversos. La evaluación de desenlaces cosméticos evaluados por el investigador (RR= 19.3; IC 95%= 2.82-133.2; NNT= 1.3), así como la calidad de la piel (RR= 1.45; IC 95%= 1-2.1; NNT= 3.8) mostró mayores beneficios para el grupo tratado con imiquimod 5% en comparación con el grupo de 5-FU.

Respecto a la efectividad del 5-FU en comparación con masoprocol, Gupta et al., identificaron un ensayo clínico (Kulp- Shorten 1993), donde se comparó la efectividad de 5-FU al 5% versus Masoprocol 10%, aplicadas dos veces al día por cuatro semanas en QA localizadas en cabeza y cuello (64). Los autores del ensayo encontraron mayor efectividad en el grupo tratado con 5-FU en términos de curación completa evaluada por el clínico (RR= 3.6; IC 95%= 1.57-8.26; NNT= 2.1) y el porcentaje promedio de reducción del número de lesiones (DM= 20; IC 95%= 11.8 a 28.1). Sólo se reportó un retiro asociado a eventos adversos en el grupo de 5-FU.

Calidad baja

Calidad moderada

En un ensayo clínico adicional a los incluidos en la revisión de Gupta et al., Stockfleth et al., evaluaron el beneficio de 5-Fluorouracilo 0,5% + ácido salicílico 10,0% versus diclofenaco 3% + ácido hialurónico en un estudio multicéntrico con grupo placebo tras un tratamiento de un máximo de 12 semanas (67). Los pacientes fueron examinados a las 6 y 8 semanas tras finalizar el tratamiento, y luego a los 6 y 12 meses. Al finalizar el seguimiento los investigadores encontraron un porcentaje de eliminación del 85,8% de las lesiones en el grupo con 5-FU frente a 81,0% en el grupo con diclofenaco, siendo las diferencias con el grupo placebo estadísticamente significativas (5-FU vs placebo: $p=0,044$; diclofenaco vs placebo: $p=0,025$). Asimismo, los pacientes refirieron mejoría sintomática “buena” o “muy buena” en 93,2% de los casos con 5-FU vs 81% en aquellos con diclofenaco.

Calidad moderada

Imiquimod

Gupta et al., identificaron 18 estudios que evaluaron contra placebo la efectividad del imiquimod crema en concentraciones desde 2.5 hasta 5% para el tratamiento de QA en diferentes localizaciones anatómicas (64). Se incluyeron alrededor de 8 regímenes de tratamiento con y sin repetición del esquema de administración, con un número de dosis entre 12 a 56 y un seguimiento de hasta 20 semanas posterior a la finalización del tratamiento. Los autores de la revisión hicieron análisis por número de dosis, por concentración y por frecuencia de aplicación (número de semanas).

Respecto al desenlace de curación completa, en general se encontró que el tratamiento con imiquimod 5% era más efectivo que el placebo ($RR= 6.9$; $IC\ 95\%= 4.25-11.26$; $NNT= 7.7$). Sin embargo, en el análisis por régimen-dosis no se obtuvieron resultados benéficos para 4 de los 8 esquemas evaluados: 9 o 18 dosis (3 veces semana por 3 semanas, 4 semanas off), 24 dosis (3 veces semana por 8 semanas), 40 dosis (5 veces semana por 8 semanas) y 56 dosis (7 veces semana por 8 semanas), mostrando a juicio de los autores de la revisión que el número de dosis no influye en

Calidad baja-moderada

la efectividad del imiquimod, aunque se advierte que esta información presenta alta heterogeneidad entre los estudios incluidos. Respecto al desenlace de curación parcial ($\geq 75\%$), se encontraron resultados similares: 4 de los regímenes-dosis propuestos no obtuvieron resultados que mostraran su efectividad superior sobre el placebo.

El número de participantes con curación completa fue mayor en el grupo con imiquimod en las tres concentraciones analizadas: para 2.5% (RR= 4.49; IC 95%= 2.4-8.3; NNT= 4.6), para 3.75% (RR= 6.45; IC 95%= 3.87-10.73; NNT= 3.7) y para 5% (RR=7.7; IC 95%= 4.63-12.79; NNT= 4.7), con un RR para la eficacia global de 6.73 (IC 95%= 5.03-9). El análisis por subgrupos para estas tres concentraciones no reveló diferencias significativas en éste desenlace, pero sí en el relacionado con curación parcial, con RR asociados para las concentraciones de 6.7 para 5%, 3.1 para 3.75% y 2.48 para 2.5%.

Respecto a la frecuencia de aplicación, los autores de la revisión encontraron que el número de lesiones con curación completa y parcial aumenta, aunque no significativamente, cuando el medicamento es administrado de 2 a 3 veces por semana (Curación completa: Para 2 veces/semana: RR= 5.36; IC 95%= 2.03-14.16. Para 3 semanas: RR= 8.38; IC 95%= 3.79-18.5; Curación parcial: Para 2 veces/semana: RR= 4.99; IC 95%= 3.43-7.26. Para 3 semanas: RR= 7.65; IC 95%= 2.51-23.32). El régimen de 5 veces por semana no mostró efectividad en ambos desenlaces, mientras que el de siete veces a la semana mostró efectividad similar a los regímenes de 2 y 3 veces/semana.

Por otra parte, la reducción promedio de lesiones solo fue evaluada por un estudio (Ortonne 2010), el cual no encontró diferencias significativas entre los grupos de intervención y placebo (DM= 2.2; IC 95%= -1.05 a 5.45).

Respecto a los daños asociados al tratamiento, 17 estudios reportaron retiros relacionados a eventos adversos. Cuando se analizó el número de dosis de Imiquimod 5%, sólo se encontraron diferencias significativas para dichos retiros en la aplicación

de 48 dosis (RR= 2.69; IC 95%= 1.48-4.9). Cuando se analizaron los datos por concentraciones, los grupos que recibieron imiquimod 5% mostraron un mayor número de retiros (RR= 2.59; IC 95%= 1.59-4.23; NNT= 27), mientras que el resto de concentraciones (3.75% y 2.5%) no mostraron diferencias en dichos eventos. El análisis por frecuencia de aplicación reveló una tendencia de un mayor número de eventos entre las 2 a 3 veces/semana para el grupo de imiquimod (RR para 3 veces/semana= 2.47; IC 95%= 1.42 – 4.3; NNT= 27.2), mientras que en la administración 5 o 7 veces/semana no se encontraron diferencias.

Respecto al reporte de irritación facial, no se hallaron diferencias significativas cuando se hizo el análisis por concentración, pero sí cuando se agruparon todos los datos (RR= 3.93; IC 95%= 1.56-9.88; NNT= 60). Para finalizar, solo dos estudios evaluaron desenlaces cosméticos, encontrándose que el tratamiento con imiquimod 5% representó una disminución en la asperezas, resequedad y en la descamación en comparación con el grupo placebo (RR= 3,23; IC 95%= 1.86-5.58; NNT= 22.6).

Ingenol mebutato (PEP005)

Gupta et al., identificaron tres estudios evaluando la efectividad del ingenol mebutato, con administración de una vez al día por 2-3 días consecutivos o 1 vez/semana por dos semanas, en el tratamiento de QA de diferente localización versus placebo (64). El seguimiento y evaluación de los desenlaces se efectuó entre 8 y 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

Con respecto a la efectividad del tratamiento en la curación completa de las lesiones (evaluada por el participante), se encontró un mayor beneficio con el tratamiento con Ingenol mebutato en comparación con el placebo, tanto para las lesiones target (RR= 3.61; IC 95%= 1.86-7.02; NNT= 2.9) como en general para todas las lesiones (RR= 4.5; IC 95%= 2.61-7.74; NNT=3.4). En el análisis por subgrupos, los autores de la revisión encontraron que los beneficios tienden

Calidad moderada-baja

a aumentar con la concentración de ingenol (RR desde 2.8 a 3.39 para las lesiones target; RR desde 4 a 5.14 para todas las lesiones), pero no encontraron asociación con el número de aplicaciones de ingenol al 0.05% (RR desde 3.27 a 4.34 para las lesiones target; RR desde 4.32 a 4.08 para todas las lesiones). Se encontraron resultados similares cuando se analizó la curación parcial de las lesiones (RR= 2.88; IC 95%= 1.81-4.58; NNT=2.8), con una similar tendencia de los beneficios con el número de aplicaciones.

Respecto a los daños asociados al tratamiento, no se reportaron retiros relacionados con eventos adversos en dos de los tres estudios incluidos. Tampoco se encontró un número significativo de casos asociado a eventos adversos menores. Sólo se identificaron algunos casos de pigmentación vinculados al tratamiento con ingenol mebutato, los cuales no fueron estadísticamente diferentes de los asociados al placebo (RR= 3.36; IC 95%= 0.63- 17.8).

Isotretinoína

Gupta et al., identificaron un estudio que evaluó la efectividad de la isotretinoína 0.1% versus placebo, en administración de dos veces al día por 24 semanas para el tratamiento de QA de rostro, cuero cabelludo y extremidades superiores (64). Los diferentes desenlaces fueron valorados al final del tratamiento de 24 semanas. Respecto a los desenlaces de efectividad (valorados por los investigadores), se encontró un bajo número de pacientes con curación completa en ambos grupos de evaluación y en las tres localizaciones anatómicas evaluadas (RR= 1.15, 3.71 y 0.93, respectivamente). Asimismo, se encontraron diferencias en el conteo promedio de lesiones para las QA de rostro (DM= 2.2; IC 95%= 1.97 a 2.43) y de extremidades superiores (DM= 1.9; IC 95%= 1.28-2.52). Respecto a los daños asociados al tratamiento, sólo dos pacientes del grupo de isotretinoína se retiraron debido a eventos adversos, pero no se encontró que la diferencia en comparación con el grupo control fuese significativa (RR=5; IC 95%= 0.25-101.5). Sin embargo, los autores percibieron una mayor frecuencia de

Calidad baja-moderada



irritación local del rostro (RR= 1.57; IC 95%= 1.23-2.01; NNT= 3) y de irritación severa (RR= 17.09; IC 95%= 2.35-124.1; NNT= 3.1) asociados al tratamiento con isotretinoína.

Masoprocol

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico que evaluó la efectividad de masoprocol crema 10% versus crema placebo, aplicada ambas 1-2 veces al día por un máximo de 28 días para el tratamiento de QA de cabeza y cuello (64). La evaluación de los desenlaces fue realizada 4 semanas posteriores a la última aplicación. Cuando se evaluó el porcentaje de curación completa valorada por el investigador no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de investigación (RR= 2.18; IC 95%= 0.51- 9.31). Sin embargo, los autores del estudio encontraron diferencias en términos del promedio de lesiones al final del seguimiento, siendo superior el tratamiento con masoprocol sobre el placebo (DM= 7.3; IC 95%= 5.77 a 8.83). Sólo se reportaron dos retiros asociados a eventos adversos en el grupo de masoprocol, pero esta cifra no fue estadísticamente diferente del grupo control (RR=1.74; IC 95%= 0.09-35.6).

Calidad baja

Nicotinamida

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico que evaluó la eficacia de nicotinamida 1% administrada dos veces al día versus placebo, en el tratamiento de QA de rostro, cuero cabelludo y miembros superiores (64). Los investigadores evaluaron los desenlaces de interés a 3 y 6 meses posterior al inicio del tratamiento. Respecto al número de lesiones, se encontró una reducción de las mismas en el seguimiento a 3 meses (DM= 11.8; IC 95%= 3.92 a 19.68), pero no en el seguimiento a 6 meses (DM= 2.2; IC 95%= -7.33 a 11.73). Adicional a esto, no se reportaron retiros asociados a eventos adversos en el grupo de nicotinamida versus dos eventos en el grupo placebo.

Calidad baja

Perilil-alcohol 0,76% 2 veces al día

En un estudio adicional a la revisión de Gupta et al. Stratton et al., compararon en 79 pacientes el perilil-alcohol a concentración de 0,76% aplicado 2 veces al día vs placebo en pacientes con daño actínico, con el fin de valorar la reversión del daño y la presencia de lesiones en cromatina a través de un análisis cariométrico (68). Usando escalas de calificación adoptadas, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reversión de lesiones ($p=0,1$), mientras que en el análisis cariométrico se encontró un efecto absoluto de 0.1705 (rango 0.2145 a 0.1265), efecto que los autores presentaron como modesto pero estadísticamente significativo ($p<0,01$).

Calidad muy baja

Resiquimod

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico que evaluó la efectividad del resiquimod a diferentes concentraciones (0.01- 0.03-0.06 y 0.1%) en el tratamiento de QA del rostro y cuero cabelludo (64). Los tratamientos fueron administrados una vez al día tres veces/semana por 4 semanas hasta por 8 semanas. Los autores del ensayo evaluaron los desenlaces a 8 semanas posteriores a la finalización del tratamiento.

Respecto al desenlace de curación completa, los investigadores encontraron que el resiquimod 0.1% a un ciclo fue más efectivo que el resto de concentraciones evaluadas (0.1% vs 0.01%: RR= 2.45; IC 95%= 1.64-3.65; NNT= 1.7); sin embargo, después de un ciclo de tratamiento estas diferencias desaparecieron. Por otra parte, los resultados de curación parcial evaluada por el participante no presentan diferencias significativas entre los grupos evaluados (RR=2.45; IC 95%= 1.64-3.65). Los autores encontraron más retiros de participantes debido a eventos adversos en el grupo de resiquimod 0.1% comparado con el resto de concentraciones (RR comparado con 0.01%= 27.77; RR comparado con 0.03%= 2.96). El número de participantes que experimentaron EA asociados al sistema nervioso central en general fue menor en el grupo de resiquimod 0.1% comparado con el resto de concentraciones, siendo la cefalea el evento más frecuente.

Calidad moderada-baja

Vitamina E (DL- α -tocopherol)

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico que evaluó la efectividad de la vitamina E vs placebo, administrada dos veces al día durante 6 meses en QA de extremidades superiores (64). Los autores del ensayo evaluaron los diferentes desenlaces al final del tratamiento. No se encontraron diferencias en la reducción promedio del conteo de lesiones (DM= -2; IC 95%= -8.12 a 4.12), mientras que en relación con las pérdidas asociadas a eventos adversos, sólo se reportaron dos pacientes cuyo retiro se debió a enfermedades no relacionadas con el tratamiento.

Calidad baja

b. Intervenciones orales

Etretinato

Gupta et al., identificaron un estudio que evaluó la efectividad de Etretinato 225 mg. tres veces al día por dos meses vs placebo en el tratamiento de QA (64). Los autores del ensayo no encontraron diferencias en el porcentaje de pacientes con curación completa al final del tratamiento (RR= 11; IC 95%= 0.64-188.95), pero sí reportaron que un gran número de participantes en el grupo de etretinato reportó eventos adversos dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, los cuales desaparecieron con la reducción de la dosis. 39% de los participantes requirieron reducción de la dosis por eventos de hepatotoxicidad.

Calidad baja

Nicotinamida

En un ensayo clínico adicional a los identificados por la revisión de Gupta et al. se evaluó la efectividad de la nicotinamida oral en 35 y 41 pacientes voluntarios con más de 4 QA en rostro, cuero cabelludo y miembros superiores, los cuales fueron aleatorizados a recibir Nicotinamida 500 mg oral una vez al día (ensayo 1) o dos veces al día (ensayo 2) vs placebo (69). En el seguimiento a cuatro meses, los investigadores encontraron diferencias significativas en términos del promedio de lesiones en ambos ensayos (Primer ensayo= 12.9 en el grupo de nicotinamida, 19.9 en el grupo placebo; $p=0.0006$. Segundo ensayo= 18.3 en el grupo de nicotinamida, 25.9 en el grupo placebo; $p=0.005$).

Calidad moderada

c. Técnicas destructivas

Láser ablativo

Gupta et al., evaluaron diferentes estudios asociados a dos diferentes tipos de láser ablativo (64). En primer lugar, se identificó un ensayo clínico (Hantash 2006) que comparó la efectividad de 2 pasos de remodelación con láser (laser resurfacing) con dióxido de carbono vs 5-FU aplicado dos veces día por 3 semanas vs peeling con ácido tricloroacético, en el tratamiento de QA de rostro. Los autores no encontraron diferencias significativas en términos de la reducción promedio de las lesiones a los 12 meses de finalización del tratamiento para ninguno de los grupos evaluados (5-FU: DM= 8.8; IC 95%= -3.16 a 20.76. Ácido tricloroacético: DM= 3; IC 95%= -6.2 a 12.2). Tampoco se encontraron diferencias en términos de retiros asociados a eventos adversos, identificando sólo dos pérdidas en el grupo de dióxido de carbono.

En segundo lugar, Gupta et al., identificaron un ensayo clínico (Ostertag 2006) que evaluó la efectividad de Er:YAG vs 5-FU 5%, aplicado este último dos veces al día por 4 a 7 semanas, en el tratamiento de QA de rostro y cuero cabelludo (64). El análisis de la reducción promedio en el conteo de lesiones sugiere una efectividad similar entre los dos tratamientos (Para Er: YAG: a 3 meses= 13.8; a 6 meses= 13.9; a 12 meses= 14.2. Para 5-FU: a 3 meses= 13.2; a 6 meses= 12.5; a 12 meses= 12.4). Los autores tampoco descubrieron diferencias significativas asociadas a pérdidas por eventos adversos o número de participantes que desarrollaron infecciones al final del tratamiento, pero sí en lo relacionado con el número de pacientes que desarrollaron acné o milios y aquellos con crustea (mayor en el grupo de Er: YAG). En términos de desenlaces cosméticos, se encontró un mayor número de eventos de hipopigmentación en el grupo de Er: YAG (RR= 11.57; IC 95%= 1.61-83, NNH= 2.6 pacientes). Sin embargo, el uso de esta técnica mostró resultados benéficos en las puntuaciones de fotoenvejecimiento (photoageing score) a 6 meses (RR= 1.57; IC 95%= 1.1-2.43; NNT= 3.5) y 12 meses (RR= 1.7; IC 95%= 1.01-2.88; NNT= 3.3).

Calidad baja

Crioterapia

Una serie de casos publicada en el 2004 evaluó la efectividad de la crioterapia para el tratamiento de QA de rostro y cuero cabelludo, incluyendo información de 89 pacientes (70). Dichos pacientes recibieron un ciclo de crioterapia con nitrógeno líquido en diferentes tiempos de duración, y fueron evaluados a los 3 meses. Los autores encontraron que 57% de las lesiones tuvieron una respuesta completa, y que la respuesta aumentaba con el tiempo de duración de la crioterapia (más de 20 segundos= 83% vs menos de 5 segundos= 39%). Asimismo, se encontraron 49 reportes de eventos adversos locales como dolor y sensación de ardor (52%) y eritema (16%).

Calidad muy baja

Gupta et al., dentro de su revisión sistemática identificaron un ensayo clínico que comparó la efectividad de la crioterapia con nitrógeno líquido (única administración) vs betulin-based oleogel (dos veces día con duración no especificada) (Huyke 2009) (64). En la evaluación de seguimiento a tres meses se encontraron porcentajes similares de curación completa y parcial entre los dos tratamientos evaluados (Completa: RR= 1.22; IC 95%= 0.76-1.97. Parcial: RR= 1.08; IC 95%= 0.84-1.4). No se encontraron pérdidas de pacientes asociadas a eventos adversos.

Calidad baja

Por otra parte, los autores de la revisión identificaron un ensayo clínico que evaluó la efectividad de la crioterapia con nitrógeno líquido (una o dos veces con dos semanas de intervalo) vs 5-FU 5% (dos veces al día por 4 semanas) (64). Los autores percibieron diferencias significativas en términos del número de participantes con curación completa a favor del 5-FU al final del tratamiento (RR= 0.71; IC 95%= 0.54-0.94; NNT= 3.6) y a los 12 meses de seguimiento (RR=0.12; IC 95%= 0.02-0.89; NNT= 3.4). Aunque no se encontraron retiros asociados a eventos adversos ni diferencias en desenlaces cosméticos, los autores del ensayo notaron beneficios en términos de la apariencia de la piel para el grupo de 5-FU (RR= 0.27; 0.11-0.72; NNT= 2.3).

Calidad moderada-baja

Por otra parte, Gupta et al., identificaron un ensayo que comparó la efectividad y seguridad de la crioterapia (una o dos veces con intervalo de 2 semanas) vs imiquimod 5% (aplicado 3 veces-semana por 4 meses, seguido por 4 semanas de descanso y re-aplicado a necesidad) para el tratamiento de lesiones actínicas (64). Los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas en términos de curación completa (RR= 0.8; IC 95%= 0.59-1.10), aunque se observó un mayor número de pacientes con éste desenlace en el grupo de imiquimod (22/26 pacientes). Si bien no se identificaron pérdidas por eventos adversos, se encontró un mayor número de desenlaces cosméticos calificados como “excelentes” en el grupo de imiquimod (RR= 0.05; IC 95%=0.01-0.34), particularmente en lo relacionado con la calidad cutánea (RR= 0.19; IC 95%= 0.08-0.47; NNT= 1.5).

Un ensayo adicional a los incluidos en la revisión sistemática de Gupta et al., (71), encontró similares resultados en términos de curación completa (RR= 1.32; IC 95%= 0.99-1.77) en el análisis por protocolo, sin reportar diferencias significativas en relación con el número de eventos adversos para ambos tratamientos.

Gupta et al., identificaron cinco estudios que compararon la crioterapia con la terapia fotodinámica (64). El primero evaluó la efectividad de la crioterapia vs PDT usando parches de ALA autoadhesivos, ambos tratamientos en QA individuales de la cabeza y sin preparación previa de la lesión. A las 12 semanas de seguimiento posterior al final del tratamiento, se encontraron mejores resultados para el tratamiento con PDT-ALA en términos del número de participantes con curación completa (RR= 0.76; IC 95%= 0.61-0.96; NNT= 7.2). Sin embargo, también se observó un mayor número de participantes con irritación facial en este grupo, tanto durante el tratamiento (RR= 0.63; IC 95%= 0.54-0.74; NNT= 3.2) como un día después de su finalización (RR= 0.27; IC 95%= 0.16-0.46; NNT= 3.7). No hubo retiros de pacientes asociados a eventos adversos.

Calidad baja-moderada

Calidad baja

Por otra parte, cuatro ensayos clínicos evaluaron la efectividad de la crioterapia vs PDT con MAL 16% (64). Todos los estudios fueron abiertos y usaron PDT con luz roja. Respecto a los porcentajes promedio de reducción de lesiones (dos estudios), se encontró que los dos tratamientos tuvieron una eficacia similar (A 12 semanas: Crioterapia= NA-74.5%; PDT-MAL= NA-84.4%. A 24 semanas: Crioterapia= 87-83.9%; PDT-MAL= 75-86.7%). Asimismo, no se observó diferencias en el número de retiros asociados a eventos adversos (RR= 1.06; IC 95%= 0.16-7.16), siendo dichos eventos en su mayoría reacciones de fotosensibilidad y lesiones relacionadas con la exposición al frío. Los desenlaces cosméticos no pudieron ser analizados por falta de información, pero otros datos (Szeimies 2002) muestran una tendencia hacia mejores desenlaces cosméticos para el grupo de MAL-PDT (Evaluado por los participantes: RR= 0.93; IC 95%= 0.86-1.01. Evaluado por los investigadores: RR=0.84; IC 95%= 0.74-0.95).

Calidad muy baja

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico que evaluó la adición de betulin-based oleogel a la crioterapia con nitrógeno líquido, esta última administrada en una sola ocasión, mientras que el gel fue administrado dos veces/día por una duración no especificada (64). Tres meses posterior al inicio del ensayo no se encontraron diferencias significativas en términos de curación completa (RR=1.1; IC 95%= 0.72-1.69) o curación parcial (RR= 1.3; IC 95%= 0.91-1.87) de las queratosis actínicas.

Calidad baja

Gupta et al., identificaron dos ensayos clínicos que evaluaron la efectividad de adicionar 5-FU 0.5% dos veces/día por 7 días (1 a 3 ciclos) + crioterapia a la semana 4 para QA sin mejoría vs crioterapia sola (64). A las 4 semanas de seguimiento se observaron diferencias significativas entre los tratamientos en términos del número de participantes con curación completa, con uno (RR= 1.08; IC 95%= 1.63-10.23; NNT= 4.6) y dos ciclos (RR= 3.27; IC 95%= 1.82-5.88; NNT= 2.8), pero no con tres ciclos de 5-FU. No se encontraron diferencias entre los grupos referentes a eventos adversos como irritación ocular o conjuntivitis.

Calidad moderada-baja

Un estudio adicional a la revisión sistemática de Gupta et al., evaluó la efectividad del diclofenaco 3% en gel + crioterapia para el tratamiento de QA de frente,

Calidad muy baja



cuero cabelludo y manos (72). Los autores incluyeron 714 pacientes con edad promedio de 70 años, los cuales tenían de 5-15 lesiones actínicas, y fueron asignados a crioterapia con o sin diclofenaco gel 3%. Después del seguimiento a 135 días se encontraron diferencias en términos de la desaparición completa de las lesiones target (64% para diclofenaco, 32% para crioterapia sola; $p < 0.0001$) y de la desaparición completa de las lesiones target y de nuevas lesiones (46% para diclofenaco, 21% para crioterapia sola; $p < 0.0001$). Asimismo, los autores reportaron que 48 pacientes asignados al tratamiento con diclofenaco + crioterapia experimentaron eventos adversos, de los cuales 31 se retiraron a causa de su gravedad, con 4 pacientes pertenecientes al grupo de crioterapia sola.

Por último, Gupta et al., identificaron tres ensayos que evaluaron la efectividad de la crioterapia combinada con imiquimod 3.75-5% en el tratamiento de QA. Los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas entre los dos regímenes en términos de curación completa de las lesiones target (RR= 0.62; IC 95%= 0.36-1.04) o en las lesiones subclínicas (RR= 0.57; IC 95%= 0.33-1.01). Se encontraron diferencias significativas en términos de la reducción promedio de lesiones con el uso de imiquimod 3.75% (DM= -34.1; IC 95%= -41.38 a -26.82). Por otra parte, no se observaron diferencias en términos de retiros asociados a eventos adversos (RR= 0.93; IC 95%= 0.28-3.07). Sin embargo, existen diferencias entre los grupos en términos de presentación de eventos adversos como irritación cutánea, fatiga, náusea y mialgia, desfavoreciendo al grupo con imiquimod adicional; al contrario, se presentan resultados favorables para este último grupo en términos de desenlaces cosméticos.

Calidad baja-moderada

Terapia Fotodinámica- Ácido aminolevulínico (ALA)

Gupta et al., identificaron cinco ensayos clínicos que evaluaron la efectividad de PDT-ALA vs PDT-placebo para el tratamiento de QA, analizando de manera independiente la información por fuente de luz (64). Los autores encontraron diferencias significativas en términos de número de participantes con curación

Calidad baja-moderada-muy baja



completa con un ciclo de tratamiento con PDT-ALA, tanto el de luz azul (RR= 6.22; IC 95%= 2.88-13.43) como el de luz roja (RR= 5.94; IC 95%= 3.35-10.54). Con dos ciclos de tratamiento se encontró un mayor beneficio con el uso de luz azul (RR= 9.33; IC 95%= 3.59-24.26; NNT= 1.8). Se hallaron similares resultados en la evaluación de la curación parcial sin diferencias por localización de la QA. Respecto a los desenlaces de seguridad, si bien no se identificaron retiros asociados a eventos adversos, se encontró un número significativo de pacientes que experimentaron irritación cutánea en el grupo de PDT-ALA tanto durante la iluminación (RR= 8.94; IC 95%= 4.62-17.31; NNH= 1.3), como posterior al tratamiento (RR= 59.72; IC 95%= 3.75-952.48). No se observaron diferencias significativas en otros eventos adversos como hipertensión, hipertrofia cutánea o cefalea. Los desenlaces cosméticos fueron mejor valorados en el grupo de PDT-ALA (RR= 1.93; IC 95%= 1.03-3.25; NNT= 4.5).

Asimismo, los autores de la revisión identificaron un ensayo que comparó la efectividad de PDT-ALA con una hora de incubación, seguida por iluminación con luz azul o láser pulsátil con tinte (PDL) para tratamiento de campo de QA de rostro y cuero cabelludo, administrado dos veces con un mes de intervalo (64). Los autores no observaron diferencias significativas en términos del número de participantes con curación completa (RR= 6; IC 95%= 0.85-45.29) o parcial (RR= 1.8; IC 95%= 0.85-3.79). Si bien no se reportaron retiros asociados a eventos adversos, tampoco se encontraron diferencias en los desenlaces cosméticos evaluados.

Por otro lado, Gupta et al., identificaron un ensayo que evaluó los diferentes tiempos de incubación en PDT-ALA con luz roja (0.5, 1,2 y 4 horas) en el tratamiento de QA de rostro y cabeza (64). En el seguimiento a 8 semanas se encontraron diferencias significativas para todas las comparaciones, mostrando que tiempos de incubación más largos resultan en un mayor número de participantes con curación completa (0.5h vs 4 h: RR= 0.32; IC 95%= 0.17-0.61). Se reportaron 5 participantes que experimentaron eventos adversos, ninguno de los cuales se asoció al tiempo de incubación evaluado.

Calidad baja

Calidad moderada-baja.

Gupta et al., identificaron un ensayo que evaluó la efectividad de PDT-ALA (dos veces con un mes de diferencia en la administración) usando dos diferentes tipos de fuentes de luz vs 5-FU 0.5% (una o dos veces/diario por 4 semanas) en el tratamiento de QA de rostro y cuero cabelludo(64). Se encontró una tendencia a mejores resultados con el uso de 5-FU sobre el PDT-ALA con láser PDL en los desenlaces de curación completa y parcial, sin que esta diferencia fuese significativa (completa: RR= 0.17; IC 95%= 0.02-1.18. Parcial: RR= 0.56; IC 95%= 0.26-1.17). Tampoco se hallaron diferencias en relación con pérdidas asociadas a eventos adversos (Por fuente de luz: Luz azul: RR= 0.33; IC 95%= 0.01-7.45. Láser PDL: RR= 0.33; IC 95%= 0.01-7.45. Combinado: RR= 0.17; IC 95%= 0.01-3.96) o en términos de desenlaces cosméticos.

Calidad baja-muy baja

Finalmente, Gupta et al., identificaron un ensayo con poca información que evaluó la efectividad de PDT-ALA con luz roja vs Imiquimod 5% para el tratamiento de lesiones individuales (64). Debido a la insuficiente información suministrada por el manuscrito, esta comparación no pudo ser valorada.

Calidad no valorable

Se identificó un estudio adicional a los incluidos en la revisión sistemática de Gupta et al.,, que comparó el imiquimod 5% vs PDT-ALA con luz azul para el tratamiento de QA (73). Los autores no encontraron diferencias significativas entre estos tratamientos, en términos de curación completa o parcial de los participantes del ensayo. Se identificó un alto riesgo de sesgo en este estudio, así como un reporte selectivo de datos en todo el manuscrito.

Calidad baja

Se identificó un ensayo clínico adicional a los reportados por Gupta et al.,, en el cual se evaluó la efectividad y seguridad del láser ablativo con dióxido de carbono vs PDT-MAL en el tratamiento de QA (74). Si bien el estudio no presenta toda la información necesaria para valorar todos los desenlaces adecuadamente, los autores reportan las medianas de las lesiones en la visita 3 (3 meses) de manera individual: (PDT=1 y LA= 2), reportando que la reducción en estos grupos fue de 20 y 33.3%, respectivamente, y que estas diferencias son significativas. Asimismo, los autores reportan que más pacientes prefieren la terapia con PDT (60%) sobre la terapia con láser (30%).

Calidad moderada

Terapia Fotodinámica- Metilaminolevulinato (MAL)

Gupta et al., identificaron siete ensayos clínicos que evaluaron la efectividad del uso de PDT-MAL con luz roja vs PDT-placebo en el tratamiento de QA. Los resultados de efectividad favorecen el uso de PDT-MAL, tanto en el número de pacientes con curación completa (RR= 4.46; IC 95%= 3.17-6.28; NNT= 1.9) como en la curación parcial (RR= 3.28; IC 95%= 1.73-6.23; NNT= 1.8). Los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas respecto a retiros asociados a eventos adversos (RR= 2; IC 95%= 0.23-17.74), eventos adversos menores como cefalea (RR= 3.05; IC 95%= 0.13-73.39) o desenlaces cosméticos como hiperpigmentación (RR= 1.42; IC 95%= 0.06-34.36).

Calidad baja-muy baja

Gupta et al., identificaron dos estudios que evaluaron el tratamiento con PDT-MAL usando dos diferentes fuentes de luz: luz roja LED vs luz solar, en QA de rostro y cuero cabelludo (64). MAL en crema se administró por 3 horas posterior al retiro de costras e hiperqueratosis. Los autores de la revisión no encontraron diferencias en la reducción promedio de lesiones en ninguno de los seguimientos propuestos. Asimismo, no se observaron diferencias significativas a los 12 meses de seguimiento en términos de número de participantes con curación completa (3 meses: RR= 1.15; IC 95%= 0.76-1.73. 6 meses: RR= 1.17; IC 95%= 0.84-1.61. 12 meses: RR= 1.5; IC 95%= 0.9-2.51) o curación parcial (Por seguimiento: 3 meses: RR= 1.06; IC 95%= 0.93-1.2. 6 meses: RR= 1.06; IC 95%= 0.93-1.2. 12 meses: RR= 1.03; IC 95%= 0.85-1.25). No se reportaron retiros de participantes asociados a eventos adversos.

Calidad moderada

Gupta et al., identificaron un ensayo que evaluó la efectividad de diferentes tiempos de exposición a luz solar (1.5 vs 2.5 horas) con el uso de PDT-MAL 16% crema, la cual fue aplicada 30 minutos previo a dicha exposición (64). Al final de las 12 semanas de seguimiento no se encontró diferencia en términos de la reducción promedio de las lesiones (DM= 0.10; IC 95%= -3.17 a 3.37). No se reportaron retiros de participantes asociados a eventos adversos.

Calidad moderada

Los autores de la revisión sistemática identificaron un ensayo clínico que evaluó diferentes concentraciones

Calidad moderada



de MAL (16% vs 8%) en el tratamiento de campo de QA, sumado a exposición solar y administración previa de bloqueador solar 15 minutos antes del PDT (64). A las 12 semanas de seguimiento se encontró una eficacia similar de las dos concentraciones, en términos de la reducción promedio de las lesiones (DM= 0.3; IC 95%= -3.77 a 4.37). Se reportó un retiro no asociado a aspectos del tratamiento con PDT-MAL.

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico adicional que evaluó si diferentes ciclos de tratamiento con PDT-MAL (2 tratamientos) eran tan efectivos como la administración única en el abordaje de QA (64). Todas las lesiones sin mejoría a las 12 semanas fueron nuevamente tratadas. Al final de cada ciclo los autores encontraron un mayor número de participantes con curación completa en el grupo a que se le administró sólo una sesión de PDT-MAL (RR= 1.17; IC 95%= 1.03-1.33). Por otra parte, el número de retiros asociados a eventos adversos no fue estadísticamente significativo entre los grupos evaluados (RR= 0.34; IC 95%= 0.01-8.17).

Se identificó un ensayo clínico adicional a los incluidos en la revisión de Gupta et al que evaluó la efectividad del PDT-AFXL vs PDT-MAL en el tratamiento de QA de rostro y cuero cabelludo (75). Los autores reportaron un mayor número de lesiones con curación completa para el grupo de PDT-AFXL al final del seguimiento de tres meses (90% vs 67%). Asimismo, el número de lesiones grado II-III con curación completa también resultó significativo (88% vs 59%; P= 0.02). Las puntuaciones de dolor evaluadas durante el tratamiento fueron menores para el grupo intervención que para el grupo de PDT convencional (Medianas de 3.6 vs 5.7, respectivamente).

Calidad baja- muy baja.

Calidad alta

PDT-ALA vs PDT-MAL

Gupta et al., identificaron un ensayo que evaluó la efectividad de la administración de ALA 20% crema con incubación de 5 horas vs MAL 20% crema con incubación de tres horas en PDT para el tratamiento de campo de QA extensas localizadas en el cuero cabelludo (64). En la evaluación de cuatro semanas

Calidad baja



posterior al final del tratamiento, los autores del ensayo no observaron diferencias significativas en términos de la reducción promedio del conteo de lesiones (DM= 0.6; IC 95%= -1.28 a 2.48), sin encontrar retiros asociados a eventos adversos.

Un ensayo clínico adicional a los identificados por Gupta et al., evaluó la efectividad de PDT-ALA Gel (BF-200) vs PDT-MAL en crema vs placebo en el tratamiento de 571 pacientes con 4-8 QA de rostro y cuero cabelludo (76). Los datos de seguimiento a 12 semanas muestran mejores resultados para el grupo de PDT-ALA en términos de desaparición completa de las lesiones por paciente (RR= 1.21; IC 95%= 1.08-1.36) y por lesiones (RR= 1.08; IC 95%= 1.05-1.11). El seguimiento de esta cohorte junto con otros datos (Szeimies 2010) mostraron que transcurridos 12 meses de seguimiento se siguen encontrando diferencias entre los dos tratamientos (47% y 36% para ALA y MAL, respectivamente).

Calidad alta

Peeling con Ácido tricloroacético (TAP)

Gupta et al., identificaron un ensayo que evaluó la efectividad del TAP vs 5-FU 5%, este último administrado dos veces/día por 3 semanas en QA localizadas en el rostro (64). En la evaluación a las 12 semanas de seguimiento, los autores no encontraron diferencias significativas en términos de la reducción promedio de las lesiones (DM= 5.8; IC 95%= -3.78 a 15.38). No se reportaron retiros de participantes asociados a eventos adversos.

Calidad baja

Tazatoreno gel

Se identificó un ensayo clínico adicional a la revisión de Gupta et al., que evaluó la efectividad de adicionar un pre-tratamiento con Tazatoreno gel 0.1% dos veces al día por una semana a la terapia con PDT-ALA para el abordaje de QA (64). Los autores no encontraron diferencias en términos de los porcentajes de reducción, pero si se observaron diferencias entre los grupos en la presentación de eritemas al final de las intervenciones. El estudio presenta múltiples sesgos,

Calidad baja

entre ellos la financiación explícita de la industria en la conducción y presentación de los resultados.

Priorización de los diferentes tratamientos tópicos para la QA

Gupta y Paquet analizaron los datos recopilados en su revisión del 2012 bajo la metodología de metaanálisis en red (Network meta-analysis), en un intento de realizar comparaciones múltiples de las diferentes intervenciones para el tratamiento de la QA (65). Para estos análisis directos e indirectos los autores escogieron el desenlace de curación completa reportada por el pacientes (patient complete clearance) e incluyeron información de 32 ensayos clínicos con seguimiento igual o menor a un año, que proporcionarán información de pacientes no-inmunosuprimidos con lesiones de todo tipo (antiguas y nuevas), todos ellos con conocido riesgo de sesgo, tal como se reportó en la revisión sistemática del 2012. Como resultado del análisis de los OR directos e indirectos los autores reportaron que el 5-FU 5% fue superior a todas las alternativas propuestas, incluyendo las técnicas destructivas incluidas en el análisis. El resto de intervenciones tópicas, acorde con las probabilidades calculadas, fueron en su orden: 5-FU 0.5%, PDT-ALA/MAL o Imiquimod 5% o Ingenol mebutato 0.015-0.05%, crioterapia y por último Diclofenaco 3% en 2.5% de ácido hialurónico.

Calidad no valorable

3.5.1.3 De la evidencia a la recomendación

3.5.1.3.1 Aspectos a tener en cuenta para la dirección y fuerza de las recomendaciones

Adapalene gel

Evaluación de la calidad de la evidencia: Se presenta un tamaño muestral pequeño no justificado por una estimación realizada previa al reclutamiento; asimismo, en la evaluación de efectividad no se presentan desenlaces de importancia en queratosis actínica ni se hace una evaluación con otros tratamientos de conocida efectividad.

Balance entre beneficios y riesgos: Aunque efectivo en términos de reducción promedio de lesiones y escalas de mejoría, el uso de este medicamento presenta cifras de dermatitis superiores al grupo control, haciendo su empleo poco “atractivo” frente a otras opciones con mayores beneficios.

Costo y uso de recursos: El costo de este medicamento es considerable y superior a otras alternativas efectivas para el tratamiento de las queratosis actínicas. Su administración requiere uso diario por cuatro semanas y dos veces al día por nueve meses.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes pueden preferir tratamientos cuya duración sea menor, con un perfil de eventos adversos más tolerable.

Diclofenaco gel

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios presentan un alto riesgo de sesgo asociado a reporte selectivo de datos. Asimismo, algunas referencias no presentan con claridad las características de la aleatorización.

Balance entre beneficios y riesgos: La efectividad de este medicamento ha sido evaluada tanto contra placebo como contra otras alternativas efectivas para la queratosis actínica (imiquimod). Sin embargo, su uso conlleva efectos secundarios significativos que pueden llevar a la suspensión del tratamiento. En general, los beneficios son superiores a los riesgos.

Costo y uso de recursos: Actualmente este tipo de presentación no está disponible en el país. Su adopción puede generar desventajas ante medicamentos igualmente efectivos, que ya se encuentran disponibles en Colombia.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes en nuestro país no conocen dicho medicamento, al no encontrarse disponible para el consumo local.

5-FU

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos múltiples asociados a reporte selectivo de datos y cegamiento de la administración de las diferentes opciones de tratamiento.

Balance entre beneficios y riesgos: En todas las comparaciones evaluadas, la efectividad del 5-FU 5% fue considerable y superó los riesgos asociados a su administración. El principal evento adverso asociado con su uso fue la irritación facial, la cual podría ser menos frecuente en concentraciones de 0.5% (no disponible en Colombia).

Costo y uso de recursos: El 5-FU-5% es un medicamento actualmente incluido en el POS, de fácil acceso y bajo costo para el consumidor. Su empleo no requiere recursos adicionales, con una administración de 2 veces al día por 3 semanas.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes que han recibido este medicamento refieren efectos adversos locales que pueden llegar a ser severos y comprometen la actividad diaria. En futuras intervenciones los pacientes pueden preferir intervenciones que tengan menores efectos secundarios, a pesar de su costo.

Imiquimod

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos asociados a pérdida de pacientes al seguimiento y reporte selectivo de datos en más de cinco estudios cuyo comparador era intervenciones placebo. En la comparación con imiquimod, se encontró ausencia de enmascaramiento de los regímenes administrados.

Balance entre beneficios y riesgos: La efectividad del imiquimod 5% es considerable y supera los riesgos asociados a su administración, representados en irritación facial y efectos sistémicos. Algunos estudios sugieren que concentraciones al 2.5% y 3.75% pueden tener un perfil de efectividad considerable con un menor número de eventos adversos; sin embargo estas presentaciones no se encuentran disponibles en el país. Asimismo, los desenlaces cosméticos son mejor valorados con su uso en comparación con el 5-FU.

Costo y uso de recursos: Este medicamento no se encuentra incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS). Su costo es superior a otras alternativas de manejo igualmente efectivas. Su uso implica una administración de 2 veces por semana por 16 semanas.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes refieren efectos adversos locales que pueden llegar a ser importantes y comprometen la actividad diaria. Sin embargo, pueden preferir esta alternativa de manejo acorde con la valoración positiva de los desenlaces cosméticos.

Ingenol-mebutato

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos asociados a reporte selectivo de datos. Esta intervención sólo ha sido evaluada frente a placebo, por lo cual se requieren más estudios que ofrezcan datos vs otros tratamientos para QA.

Balance entre beneficios y riesgos: La efectividad del ingenol-mebutato es considerable con un perfil de seguridad adecuado. Se han reportado eventos de pigmentación no estadísticamente significativos. El régimen de administración es corto y menor al de otros tratamientos igualmente efectivos (2 a 3 días).

Costo y uso de recursos: Esta intervención no se encuentra disponible en el país. Derivado de los costos de países como Estados Unidos, se conoce que su costo es superior a otras alternativas igualmente efectivas para el tratamiento de QA.

Valores y preferencias de los pacientes: Si bien no se encuentra disponible en este momento en el país, los pacientes podrían preferirlo debido a su esquema corto de administración.

Isotretinoína

Evaluación de la calidad de la evidencia: La mayoría de los estudios identificados presentan información de baja calidad, y señala que muestra que el tratamiento de las QA con isotretinoína no es mejor que el placebo en los desenlaces de importancia en ésta patología.

Balance entre beneficios y riesgos: Atendiendo a su baja efectividad, los beneficios no superan los riesgos, representados en irritación local significativa del rostro.

Costo y uso de recursos: Este medicamento representa costos significativos sin mostrar beneficios en el tratamiento de las QA, no se encuentra actualmente en el POS.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes no elegirían esta opción de tratamiento atendiendo a sus cifras de efectividad. Asimismo, la irritación es un factor determinante en su elección junto con el régimen de administración propuesto (régimen prolongado en comparación con otros esquemas más efectivos).

Bloqueador solar

Evaluación de la calidad de la evidencia: El estudio identificado presenta alto riesgo de sesgo asociado a pérdidas al seguimiento; sin embargo, se reportan desenlaces importantes para la toma de decisiones.

Balance entre beneficios y riesgos: Se observan beneficios con el tratamiento evaluado en términos de cambio promedio de lesiones al final del seguimiento (desenlace secundario). El uso de bloqueador debe ser balanceado con la presentación de eventos adversos como dermatitis de contacto (poco frecuentes), el cual puede revertirse al cambiar el producto por otra marca, ya que puede ser originado en las diferentes formulaciones.

Costo y uso de recursos: El uso adecuado de los protectores solares requiere de un gasto considerable para el paciente o el sistema, atendiendo que el precio de un protector solar medicado oscila entre COP \$30 000-100 000 pesos colombianos y su uso puede ser mensual. Este tipo de productos no están incluido en el Plan obligatorio de salud colombiano.

Valores y preferencias de los pacientes: En el caso de pacientes con QA u otros cánceres de piel no-melanoma ya diagnosticados, el paciente puede solicitar información al profesional de la salud respecto a este tipo de productos y su pertinencia en su tratamiento. La adherencia a este tipo de medicamentos puede ser alta, especialmente en mujeres. Sin embargo, en áreas rurales puede ser un producto de difícil acceso, con barreras representadas en costos.

Láser ablativo

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos asociados al tamaño de muestra, las características básicas de la asignación aleatoria, así como al cegamiento de participantes y evaluadores de los desenlaces.

Balance entre beneficios y riesgos: La evidencia muestra que la efectividad del láser ablativo no es superior a otros métodos con menor costo (como 5-FU). Asimismo, se conoce que su uso es operador-dependiente y equipo-dependiente, con alto riesgo de quemaduras y cicatrización/pigmentación anormal.

Costo y uso de recursos: El uso de láser ablativo conlleva altos costos y uso de recursos, representados en equipo, entrenamiento del operador e infraestructura locativa. Este tipo de equipos no están ampliamente disponibles en el territorio colombiano.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes desconocen esta técnica, no siendo posible que se generen preferencias para su uso.

Crioterapia

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos asociados al cegamiento de participantes y evaluadores, reporte selectivo de datos y pérdida de pacientes.

Balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios de la intervención superan los daños cuando ésta es realizada con una adecuada técnica. Sin embargo, es necesario considerar que su uso es operador/equipo-dependiente, con riesgos de quemaduras, cicatrización y pigmentación anormal (irritación facial).

Costo y uso de recursos: La administración de la crioterapia requiere de entrenamiento especializado. Sin embargo, la técnica es económica, el equipo no requiere recursos adicionales, y su administración es rápida y de fácil acceso.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes pueden preferir esta técnica sobre otras intervenciones debido a su rapidez de ejecución, así como al balance de beneficios y riesgos.

Terapia Fotodinámica-MAL

Evaluación de la calidad de la evidencia: Los estudios identificados presentan sesgos asociados al cegamiento de participantes y evaluadores, reporte selectivo de datos y pérdida de pacientes.

Balance entre beneficios y riesgos: Los beneficios de PDT-MAL son superiores al placebo, siendo estos no valorados contra otras intervenciones más económicas y de comprobada efectividad. Sin embargo, existe riesgo de quemaduras y de dolor asociado a su administración. No se cuenta con evidencia suficiente respecto a desenlaces cosméticos que permita asumir su superioridad en este aspecto.

Costo y uso de recursos: El uso de PDT-MAL representa altos costos de equipos, entrenamiento del operador y recursos locativos. Su disponibilidad en el territorio colombiano es baja.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes pueden encontrar su aplicación como dolorosa, pero podrían valorar los resultados cosméticos como satisfactorios.

3.5.1.3.2 Interpretación de la evidencia

Previo a la elección del tratamiento adecuado para cada paciente con QA, el GDG considera que los clínicos deben valorar el número de lesiones, la necesidad de un tratamiento de área o localizado, así como la localización anatómica de las lesiones. El clínico deberá elegir la opción más adecuada para cada paciente de las recomendadas o sugeridas por el GDG.

Respecto a las intervenciones tópicas y orales para el manejo de las QA, algunos de estos tratamientos no resultaron ser efectivos evaluados contra placebo, como el calcipotriol (vitamina D), la nicotinamida, la vitamina E, la isotretinoína y el Perilil- alcohol. Otros como el etretinato oral, el masoprocol y el DFMO, además de no ser efectivos en su evaluación contra placebo, mostraron un perfil importante de eventos adversos. El medicamento denominado Ro 14-9706 (principio activo: sumaroteno, una arotinoide metil-sulfona) no se encuentra autorizada por las agencias reguladoras de medicamentos en Estados Unidos, la Unión Europea o Colombia; del principio activo se desconoce su actual fabricante y disponibilidad en el mercado. Por último, algunos medicamentos no fueron evaluados ni contra placebo ni contra un medicamento con efectividad reconocida (por ejemplo, la colchicina y el resiquimod), por tanto no es posible determinar los beneficios reales con su uso para el manejo de las QA.

Respecto al resto de opciones tópicas evaluadas para el tratamiento de las QA, algunos medicamentos como el Adapalene no poseen evaluación completa de su efectividad y seguridad frente a otras opciones tópicas ampliamente difundidas en la práctica clínica, por lo cual no es posible generar una recomendación a favor de su uso. Adicional a lo anterior,

las consideraciones de uso de recursos son factores importantes para no recomendar dicha intervención.

Un segundo grupo de medicamentos, como el diclofenaco para uso dermatológico y el ingenol mebutato, no se encuentran disponibles en el país al momento de generar la presente GPC. Sin embargo, su efectividad es similar a otras opciones tópicas ampliamente empleadas en la práctica clínica, con un perfil de eventos adversos tolerables y una frecuencia de administración menor, pero con costos esperados considerablemente superiores al resto de intervenciones recomendadas. Dichas alternativas podrían ser empleadas por el personal clínico cuando estén disponibles en el mercado nacional y en ausencia de otras alternativas tópicas con un mejor perfil de beneficios para el paciente con QA. El GDG sugiere que el diclofenaco sea usado dos veces al día por 8 a 12 semanas, acorde con las indicaciones de uso del producto farmacéutico comercialmente disponible. Asimismo, se sugiere que el ingenol sea empleado en cara y cuero cabelludo en concentración de 0.015%, 1 vez al día por 3 días, y en tronco y extremidades en concentración de 0.05%, 1 vez al día por 2 días durante tres días, según las indicaciones de uso de este medicamento.

Un tercer grupo de medicamentos, como el 5-FU y el Imiquimod, han demostrado su efectividad versus placebo en términos de desaparición completa y parcial de las QA, con un perfil de eventos adversos tolerable. El imiquimod tiende a presentar un mejor perfil de desenlaces cosméticos que el 5-FU, lo cual debe ser evaluado en otros estudios clínicos de mayor calidad que los acá identificados. Ambos tratamientos son igualmente recomendados para el manejo de las QA en nuestro país, cuando se requiera un tratamiento de campo para el abordaje de estas lesiones. El GDG recomienda que el 5-FU sea empleado en concentraciones de 0.5% hasta 5%, de 1 a 2 veces al día por 2 a 6 semanas, atendiendo a que la evidencia muestra un gran número de esquemas diferentes. De igual manera, los esquemas evaluados para el imiquimod (3.75% y 5%) presenta evidencia heterogénea en su efectividad; sin embargo el GDG recomienda una frecuencia de 2 veces por semana por 16 semanas con 5% y de 1 vez al día por 2 semanas seguido por dos semanas de descanso y nuevamente 1 vez al día por dos semanas en concentración de 3.75%, según las indicaciones de uso de este medicamento. Por último, algunos medicamentos como la nicotinamida oral requieren mayor investigación para mostrar su efectividad versus otros medicamentos tópicos con regímenes de administración más prolongados.

Por otro lado, la evidencia sugiere que el bloqueador solar con FPS-17 es más efectivo que el vehículo-placebo para disminuir la posibilidad de desarrollo de QA en función del número y remisión de lesiones (evaluada por el clínico). El uso de este tipo de barreras químicas puede ser útil para el paciente con QA, sin embargo la evidencia sólo presenta la evaluación de un factor de protección y no se revelan estudios adicionales con otros factores mayores o menores. Si bien es necesario ampliar la evidencia respecto a este tema con estudios de alta calidad que permitan identificar un rango de factores de protección útiles en el tratamiento adyuvante de la QA, el GDG consideró sugerir su uso en estos pacientes.

Respecto a las intervenciones destructivas el manejo de las QA, técnicas como el tazaroteno+ PDT- ALA no mostraron diferencias en términos del porcentaje de reducción de las QA. Asimismo, aunque se dispone de una cantidad importante de evidencia respecto

a la terapia fotodinámica con ALA, esta técnica ha perdido vigencia con el desarrollo de la PDT-MAL y ya no se encuentra disponible en el país. Por tanto, el GDG no generó recomendaciones para su uso, prefiriendo otras técnicas no-farmacológicas para análisis y discusión.

Respecto al uso de láser ablativo, el GDG consideró que sus costos y disponibilidad son limitantes para un uso extendido de dicha técnica, cuando se dispone de otros métodos tópicos y destructivos que pueden ser igualmente útiles para el tratamiento de las QA.

La crioterapia es una técnica económica con perfiles de efectividad similares a otras intervenciones como el imiquimod y el PDT-MAL; su uso requiere considerar los riesgos y los desenlaces cosméticos, altamente valorados por los pacientes. Si bien se ha identificado evidencia que compara esta intervención vs terapias de campo como 5-FU, es necesario señalar nuevamente que estas intervenciones obedecen a propósitos diferentes (la primera a la necesidad de una terapia localizada), por lo tanto, el GDG recomienda el uso de ambas y deja a juicio del clínico decidir cuál es más adecuada en cada caso.

Por otro lado, la terapia fotodinámica con MAL, aunque valorada como efectiva frente a placebo, no ha sido comparada con otras intervenciones ampliamente diseminadas para el manejo de la QA. Este aspecto, sumado a sus costos y uso de recursos, puede limitar su aplicación frente a otras intervenciones igualmente eficaces en el manejo de esta condición. Finalmente, el uso del ácido tricloroacético requiere un mayor número de investigaciones que valoren su efectividad frente a otras técnicas destructivas y tópicas de reconocida efectividad para el manejo de las QA.

3.5.1.4 Recomendaciones

16. Se recomienda adoptar las siguientes definiciones:

- Pocas lesiones: Menos de 20 QA.
- Numerosas lesiones: Mayor o igual a 20 QA.
- Terapias dirigidas (lesion-directed therapy): Aquellas intervenciones que se practican sobre las lesiones específicas. Estas incluyen: crioterapia, electrodesecación/curetaje y ácido tricloroacético.
- Terapia de campo (field-directed therapy): Aquellas intervenciones que se realizan sobre áreas anatómicas con lesiones clínicas y subclínicas. Estas incluyen: 5-fluorouracilo tópico, Imiquimod, terapia fotodinámica, ingenol mebutato, diclofenaco gel y peeling químicos.

**Consenso de expertos
Fuerte a favor
(En ausencia de evidencia
disponible)**

17. Se recomienda que la elección del tratamiento más adecuado para el manejo de pacientes con diagnóstico de queratosis actínica se haga en función del número de lesiones, de la siguiente manera: • Pocas lesiones: Terapia dirigida. • Numerosas lesiones: Terapia de campo.	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
18. Se recomienda que la dosis y la frecuencia de administración de los diferentes tratamientos tópicos para queratosis actínica, se ajuste según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta su efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
19. Se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de queratosis actínicas: • 5-fluorouracilo (en concentraciones desde 0.5% hasta 5%, 1 a 2 veces al día por 2 a 6 semanas). • Crioterapia • Imiquimod 5% (2 veces por semana por 16 semanas) o imiquimod al 3.75% (1 vez al día por 2 semanas seguido por dos semanas de descanso y nuevamente 1 vez al día por dos semanas).	Fuerte a favor (Calidad global de la evidencia= Baja)
20. Se sugiere, cuando esté disponible y teniendo en cuenta los costos del medicamento, el uso del ingenol mebutato (cara y cuero cabelludo: 0.015%, 1 vez al día por 3 días; tronco y extremidades: 0.05%, 1 vez al día por 2 días durante tres días) para el tratamiento de queratosis actínicas.	Débil a favor (Calidad de la evidencia= Baja)
21. Se sugiere el uso de terapia fotodinámica en el tratamiento de QA, debido a que su eficacia es similar a la crioterapia, con una tendencia a mejores desenlaces cosméticos pero con costos superiores.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)
22. Se sugiere el uso del diclofenaco 3% en 2.5% de ácido hialurónico (2 veces al día por 8 a 12 semanas) para el tratamiento de queratosis actínicas, cuando no se disponga de los tratamientos tópicos previamente recomendados.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)

23. Se sugiere el uso de protectores solares como adyuvante del resto de tratamientos recomendados para el manejo de las queratosis actínicas, debido a su efecto en la disminución de las lesiones.	Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)
24. No se sugiere el láser ablativo como tratamiento inicial de las queratosis actínicas, debido a los altos costos del láser en relación con otras técnicas igualmente efectivas y seguras.	Débil en contra (Calidad global de la evidencia= Baja)
25. No se recomienda el uso de isotretinoína tópica al 0.1% como tratamiento de elección de las queratosis actínicas, debido a su baja efectividad, sus efectos adversos, costos y la duración del tratamiento.	Fuerte en contra (Calidad global de la evidencia= Baja)
26. No se sugiere el uso del adapaleno gel al 0.1% o 0.3% como tratamiento de elección de las queratosis actínicas, debido a sus efectos adversos, costos y duración del tratamiento.	Débil en contra (Calidad global de la evidencia= Moderada)

3.6 Recomendaciones para el seguimiento

Las QA son lesiones predictoras de riesgo de cáncer de piel, así como precursoras de carcinomas escamocelulares cutáneos. El seguimiento debe focalizarse en la evaluación de la efectividad de los tratamientos administrados para las QA y la detección temprana de cáncer de piel. El grupo desarrollador buscó revisiones sistemáticas o estudios experimentales que respondiesen a esta pregunta; sin embargo, sólo se encontraron dos series de casos y dos artículos de lineamientos generales para QA.

3.6.1 ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de pacientes con QA?

3.6.1.1 Estructura PICO

Población	Paciente con queratosis actínica bajo tratamiento
Intervención	Seguimiento periódico a diferentes intervalos, Métodos para realizar el seguimiento
Comparador	No hacer seguimiento, Seguimiento periódico a diferentes intervalos, Métodos para realizar el seguimiento, combinación de métodos
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75% a 1 año, Persistencia de lesiones tipo QA, Progresión de las lesiones tipo QA, Eventos adversos, Observancia y/o adherencia al tratamiento, Progresión a CEC.
Desenlaces importantes (6-4)	Complicaciones, calidad de vida en QA.

3.6.1.2 Resumen de la evidencia

Exámenes clínicos periódicos

Lee et al., presentaron un sistema de 5 pasos para mejorar el manejo de los pacientes con QA y piel fotodañada (67). Uno de estos pasos es la evaluación clínica y periódica de la piel, acorde con los beneficios de los programas de tamizaje masivo de cáncer de piel. En sus recomendaciones indican tres diferentes frecuencias de estos exámenes:

- Cada tres meses en pacientes inmunosuprimidos.
- Cada seis meses en pacientes con fotodaño severo o más de 20 QA.
- Cada 12 meses en pacientes con fotodaño moderado o menos de 20 QA.

Calidad no valorable

Microscopía de reflexión confocal (RCM)

Dos series de casos reportan información respecto a la utilidad de Microscopía de reflexión confocal (RCM) en el monitoreo no invasivo de QA. El primero de ellos incluye 11 voluntarios con QA que fueron tratados con imiquimod 5% y seguidos 2 y 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento (68). En el seguimiento se reportó que el RCM fue capaz de detectar cambios morfológicos en QA clínicas y subclínicas; asimismo, la respuesta inmunomodulatoria producida por el imiquimod fue visualizada por este método.

En la segunda serie de casos se incluyeron 6 pacientes con un total de 10 QA localizadas en rostro y cuero cabelludo (69). La evaluación por RCM se realizó antes de biopsia por afeitado y en un seguimiento de 3 y 12 meses. A los 12 meses se encontraron 2 QA identificadas por este método y confirmadas por histopatología.

Calidad muy baja

Referencia a otras GPC

En la GPC de Berker et al., se reporta que no existen datos respecto a los beneficios del seguimiento en pacientes con QA (70). Se señala que los pacientes y cuidadores deben ser instruidos en los cambios en la piel que sugieren malignidad. Asimismo, los autores precisan que los pacientes en alto riesgo de Cáncer de Piel no melanoma deben tener algún tipo de seguimiento.

Calidad no valorable

3.6.1.3 De la evidencia a la recomendación

3.6.1.3.1 Aspectos a tener en cuenta para la dirección y fuerza de las recomendaciones

Evaluación de la calidad de la evidencia: La evidencia empleada por el GDG para generar la recomendación proviene en su mayoría de artículos cuya evidencia no es valorable bajo GRADE.

Balance entre beneficios y riesgos: El esquema sugerido por el GDG no requiere instrumental especializado, ya que es el seguimiento clínico. Este seguimiento es fácil de realizar y permite la detección de cáncer de la piel en estadios tempranos. Los riesgos de ésta técnica están representados en que es operador-dependiente y requiere entrenamiento especializado.

Costo y uso de recursos: Los costos del seguimiento clínico están representados en el personal especializado que debe realizarlo. Asimismo, el paciente puede participar del mismo recibiendo entrenamiento dentro de las consultas para favorecer la detección temprana de signos de alarma.

Valores y preferencias de los pacientes: Los pacientes pueden preferir ser monitorizados de manera frecuente una vez han recibido tratamiento para QA. Asimismo, recibir instrucciones de auto-cuidado puede ser recibido de manera positiva.

3.6.1.3.2 Interpretación de la evidencia

La evidencia sobre cómo efectuar el seguimiento a pacientes tratados por QA es escasa y está representada en artículos de opinión sin estudios primarios de referencia. Asimismo, no se encuentra evidencia acerca de las pruebas diagnósticas a emplear, habiéndose identificado pruebas no disponibles para la práctica clínica rutinaria (escenarios de investigación). No obstante es necesario generar recomendaciones para este aspecto, atendiendo que los pacientes con QA son propensos al desarrollo de cáncer de piel de cualquier tipo, por consiguiente su monitorización es fundamental para la detección y atención temprana de esta patología.

El GDG decidió que el seguimiento clínico es la primera medida para el control de los pacientes tratados con QA. Si bien este tipo de seguimientos requieren recursos, sus costos son mínimos comparados con los riesgos y las consecuencias en tratamiento relacionados con la detección temprana de cáncer de piel. Asimismo, los estadios tempranos de estos cánceres de piel requieren tratamientos menos complejos y de menor costo en comparación con los estadios avanzados. La frecuencia del seguimiento se verá determinada por el número de QA presentes al momento del tratamiento.

3.6.1.4 Recomendaciones

27. Se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes con queratosis actínicas cuyo tratamiento haya finalizado, de la siguiente forma:

- Cada 12 meses en pacientes con pocas lesiones (menos de 20 QA).
- Cada seis meses en pacientes con numerosas lesiones (más de 20 QA).

Consenso de expertos
Fuerte a favor
(En ausencia de evidencia disponible)

3.7 Recomendaciones para la investigación

Una vez revisada la evidencia científica que da sustento a esta GPC, el GDG ha identificado una serie de vacíos de conocimiento que deberían ser abordados en proyectos de investigación.

A continuación se presenta una lista de recomendaciones para la investigación futura en el campo del manejo del diagnóstico, seguimiento y tratamiento del carcinoma escamocelular.

Se recomienda adelantar investigaciones para establecer la efectividad del consumo de vitaminas, de Polypodium leucotomos y extracto de corteza de pino marítimo francés para la prevención de la queratosis actínica.

Se recomienda adelantar investigaciones sobre la efectividad y seguridad de los AINES en población de alto riesgo de desarrollar queratosis actínicas.

Se recomienda realizar investigaciones que evalúen la efectividad y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento de QA.

Se recomienda realizar investigaciones de calidad que evalúen la efectividad y seguridad de la nicotinamida oral en el tratamiento de QA.



4. Implementación

Esta sección contiene las Recomendaciones clave para la Implementación de la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: Queratosis Actínica, Carcinoma Escamocelular de Piel y Carcinoma Basocelular, guía desarrollada por la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS y por el Instituto Nacional de Cancerología- INC, el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta-CDFLA, contando con el aval de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica-ASOCOLDERMA. El grupo desarrollador ha adelantado un plan de implementación conjunto para las tres GPC que aluden al manejo del Cáncer de Piel no Melanoma. Por consiguiente, en la presente propuesta se contemplan indicadores comunes para los temas de Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de piel y Carcinoma Basocelular.

Si bien todas las recomendaciones presentes en una guía revisten gran importancia, es necesario analizar cuáles de ellas implicarán cambios importantes en la práctica clínica, en las actitudes y conductas de los pacientes frente a la enfermedad, en los costos, disminución del riesgo de presentar la enfermedad, mejorar el cuidado de los pacientes, entre otros. El hecho de poder identificarlas permitirá crear estrategias para establecer los actores involucrados en ellas, las barreras existentes y las acciones que podrían facilitar el cumplimiento de las recomendaciones.

Sin una adecuada identificación de las recomendaciones sobre las que se trabajará el plan de implementación, y sin el desarrollo de las estrategias que faciliten su aplicación, no se puede garantizar que una guía de práctica clínica cumpla su objetivo de optimizar la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, de una patología específica, en este caso el cáncer de piel no melanoma (CPNM).

4.1 Alcance de la propuesta de implementación

Las sugerencias contenidas en el presente documento son de orden nacional. Se espera que todas las Instituciones gubernamentales y no gubernamentales a nivel nacional, departamental y municipal adopten la GPC en un plazo no mayor a un año, a partir de la promulgación oficial del Ministerio de Salud y Protección Social.

4.2 Recomendaciones trazadoras

Conforme a lo indicado en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano (12), para seleccionar las recomendaciones clave de implementación se diligenció la herramienta 13, en la que de acuerdo con 10 criterios evaluados para cada una de las recomendaciones de la guía, fueron elegidas aquellas que se considera tendrán un mayor impacto y mayores beneficios para los

usuarios y para la población blanco de la guía. El mencionado proceso desarrolló bajo la metodología de consenso informal al interior del GDG (ver anexo 9).

A continuación se presentan las recomendaciones trazadoras para la implementación de la guía de Carcinoma Escamocelular.

a Uso de medidas de protección física

2. Para la población general, se recomienda promover medidas que eviten la exposición solar entre las 9 am y las 4 pm.	Fuerte, a favor
3. Para la población general, se recomienda buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre.	Fuerte, a favor
4. Para la población general, se recomienda usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga, que impidan el paso de la radiación ultravioleta.	Fuerte, a favor
5. No se recomienda el uso de cámaras de bronceo en la población general, por el aumento del riesgo de CPNM.	Fuerte en contra

b Uso de medidas de protección tópica

6. Se recomienda el uso de barreras químicas (protector solar) en conjunto con otras medidas de protección física.	Fuerte, a favor
7. Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA-UVB) con un Factor de Protección Solar (FPS) mínimo de 30.	Consenso de expertos

c Uso de medidas de salud pública

12. Se recomienda la realización de campañas educativas integrales (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros) para la prevención del carcinoma escamocelular de piel, que proporcionen conocimientos referentes a los riesgos de la exposición a la radiación	Fuerte, a favor
--	-----------------



ultravioleta y que promuevan la modificación de dichas conductas de riesgo, priorizando la población en edad escolar.

13. Se recomienda que las campañas educativas integrales para la prevención del carcinoma escamocelular de piel (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros), sean reforzadas periódicamente para mantener la adherencia a las intervenciones preventivas, priorizando la población en edad escolar.

Fuerte, a favor

4.3 Análisis del contexto local

Las GPC, han pasado a formar parte integrativa del Sistema Obligatorio de Garantía de la Calidad de Atención en Salud, que busca mantener y mejorar la calidad de los servicios de salud en el país. A través de la normativa han sido resaltadas su importancia y necesidad, de ahí que las GPC deban ser incorporadas e implementadas efectivamente dentro de los componentes del sistema; a su vez las GPC deben articularse con esta normativa en pos de la identificación de potenciales barreras o dificultades para su implementación, y para evitar que sus recomendaciones vayan en contravía de lo dispuesto en los diferentes actos administrativos que regulan la salud en Colombia.

Para surtir este proceso se efectuó una búsqueda en los sitios web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, y para la normativa nacional se ubicaron aquellos del Departamento Administrativo de la Presidencia de la República, el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Nacional de Planeación, el Instituto Nacional de Cancerología, la Superintendencia Nacional de Salud y el Congreso de la República, cubriendo así las ramas del poder público nacional.

Tras esta revisión se estableció que no sólo existe una ventana de oportunidad para implementar y adoptar una GPC de cáncer de piel no melanoma sino que es obligación de todas las fuerzas vivas del país colaborar para esta GPC tenga feliz término.

4.3.1 Descripción del ambiente local y las políticas de salud que favorecen la implementación de las GPC

Ante todo, defínase como “bloque constitucional” como el conjunto de actos administrativos de carácter nacional, la normativa que los hace vigentes y los tratados internacionales de los cuales la Nación (representada por el Ejecutivo) es firmante. Entonces, se puede decir que existe un “bloque constitucional” que no sólo favorece la existencia de una GPC de CPNM, sino que ordena su concepción, redacción e implementación.

La Resolución WHA58.22 de 2005 de la Asamblea Mundial de la Salud, en lo tocante a la prevención y control del cáncer, insta a los Estados miembros a que en la planificación de sus actividades de control presten especial atención a los cánceres relacionados con exposiciones evitables.

Así, la Constitución Nacional de 1991, en su artículo 49, establece que la salud es declarada como un servicio público a cargo del Estado; la ley 9ª. de 1979, aunque anterior a la actual Constitución, prescribe medidas sanitarias orientadas a la protección y conservación del medio-ambiente; la ley 100 de 1993 a través de la cual se crea el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano; la ley 1438 de 2011 en su artículo 96 establece la necesidad de generar guías de atención basadas en evidencia, y cuyos artículos 153 y 177 establecen el deber de atender a los pacientes de acuerdo con la evidencia científica y establecer procedimientos para controlar la atención integral, eficiente, oportuna y de calidad en los servicios.

El Plan Nacional de Desarrollo 2010-2014, sancionado mediante la ley 1450 de 2011, establece condiciones para el fortalecimiento de la investigación, las Tecnologías de Información y Comunicación (TICs); textualmente, “el Gobierno nacional buscará altos niveles de calidad y cubrimiento de los servicios de salud, brindando información relevante a sus usuarios en línea, y fortaleciendo el sector a nivel institucional, a partir de la instalación de infraestructura tecnológica y la apropiación y uso eficaz de las TIC en el mismo. De esta manera, se fortalecerán los Sistemas de Información del sector salud en el país, facilitando la atención a los ciudadanos, brindando transparencia en el manejo de recursos de este sector, y buscando mejorar el monitoreo y control de amenazas de salud a través de las TIC. Adicionalmente, las instituciones del Sistema de Protección Social mejorarán sus sistemas de información, promoviendo la interoperabilidad en los mismos, y brindando una mejor atención al ciudadano. De otra parte, se promoverá el uso, apropiación y generación de contenidos de TIC en los currículos del sector salud y también la investigación aplicada a desarrollo de contenidos de TIC para el mismo.” (p. 127-128).

En el apartado sobre salud pública (p. 289-290) señala la transición demográfica con sus consecuentes cambios en el perfil epidemiológico, el cual incluye enfermedades crónicas –entre las cuales se enmarca el cáncer– y advierte sobre la obligación de superar deficiencias en el acceso a los servicios de salud y de mejorar la calidad de la atención al usuario. La primera de sus estrategias (p. 293) consiste en promover el

bienestar y una vida saludable, basada en la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, para lo cual se debía desarrollar un Plan Decenal de Salud Pública (PDSP) que –entre otras funciones– debía poner de relieve la importancia, medición y seguimiento de los factores y determinantes que contribuyesen a la prevención y control de las Enfermedades Crónicas No Transmisibles, e implementar el Plan Decenal de Cáncer (PDC), considerando –entre otros ítems– fortalecer las estrategias de detección oportuna. En cuanto a las GPC se refiere, el PND 2010-2014 estableció como una de sus metas de gestión en el sector salud desarrollar GPC y protocolos para las enfermedades oncológicas priorizadas por los organismos a cargo del tema a nivel nacional (Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología) cuya preparación y redacción fuese financiada por Colciencias (p. 303).

El Plan Decenal de Salud Pública –adoptado mediante resolución del Ministerio de Salud y Protección Social 1841 de 2013–, plantea unas “dimensiones prioritarias”, una de las cuales es Salud Ambiental, definida como “el conjunto de políticas, planificado y desarrollado de manera transectorial, con la participación de los diferentes actores sociales, que busca favorecer y promover la calidad de vida y salud de la población, de las presentes y futuras generaciones, y materializar el derecho a un ambiente sano, a través de la transformación positiva de los determinantes sociales, sanitarios y ambientales”. Uno de sus componentes hace referencia a un hábitat saludable, esto es, todo entorno donde las personas desarrollan su ciclo vital y donde la comunidad que las agrupa es corresponsable en la generación y contribución del propio bienestar individual y colectivo; Así, el Plan propone la intervención con enfoque diferencial de lo que denomina como “determinantes sanitarios y ambientales de la salud”, siendo uno de ellos el espectro de radiaciones electromagnéticas; la meta # 19 de este componente demanda que para el año 2021 deberá haberse diseñado y estar implementado un sistema de vigilancia de cáncer de piel asociado a la exposición a radiación solar ultravioleta.

Este Plan se articula a su vez con las leyes 1384 de 2010 (también conocida como “ley Sandra Ceballos”) y 1388 de 2010 (“por el derecho a la vida de los niños con cáncer). En la ley 1384 de 2010, su artículo 5° declara el cáncer como enfermedad de interés en salud pública y prioridad nacional para la República, y su artículo 17° lo expone como tema prioritario de investigación; por su parte, la ley 1388 de 2010, pese a estar pensada para los niños ya diagnosticados con la condición, propugna por su detección temprana y atención integral.

Por su parte, el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia 2012 – 2021 (PDC) –adoptado por la resolución ministerial 1383 de 2013– tiene como propósito posicionar en la agenda pública el cáncer como un problema de salud pública y movilizar para su control la acción del Estado, la acción intersectorial, la responsabilidad social empresarial y la corresponsabilidad individual. Todos sus objetivos tienen que ver con la presente GPC: reducción de exposición a factores de riesgo para cáncer, reducción del número de muertes evitables a través de la detección temprana y la calidad de la atención, mejoramiento de calidad de vida de pacientes afectados, garantía de la generación, disponibilidad y uso de conocimiento

e información para la toma de decisiones (lo cual se traduce en educación sobre el tema), y el fortalecimiento de la gestión del talento humano para el control del cáncer. Así, su meta estratégica # 1.6 establece el control del riesgo frente a la exposición a radiación solar ultravioleta, para lo cual propone como meta del decenio la implementación de estrategias de intervención sectorial e intersectorial para la prevención del cáncer de piel en el 100% de los departamentos del país.

Entonces, el Plan Decenal de Cáncer establece acciones a ser ejecutadas en diferentes niveles del ordenamiento territorial y jurídico nacional; así, a nivel político y normativo debe contarse con una línea de base y mediciones cada 5 años sobre conocimientos, actitudes y prácticas de la población colombiana en relación con la exposición a radiación solar ultravioleta (RUV), y con GPC para la detección temprana, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas de piel. Al nivel comunitario, deben generarse acciones educativas intersectoriales para proteger de la exposición a RUV a escolares y otras personas en virtud de su ocupación. Por su parte, los servicios de salud deben desarrollar e implementar estrategias educativas para todos sus profesionales y funcionarios, y deben contribuir al fomento masivo de las medidas de protección contra RUV; en cuanto al quehacer médico, deben introducirse en la historia clínica preguntas para evaluar los hábitos de prevención a la exposición de radiación solar ultravioleta e implementar las correspondientes GPC.

No sólo el sector salud ha abordado el cáncer de piel en sus documentos oficiales. El sector educativo colombiano, a cuya cabeza está el Ministerio de Educación Nacional (MEN), cuenta con el Plan Decenal de Educación 2006-2016, y en el especifica que uno de sus desafíos es la educación en y para la paz, la convivencia y la ciudadanía, una de cuyas macro metas es la educación en valores, participación, convivencia democrática y medio ambiente. En la práctica, el MEN ya ha reconocido la necesidad de informar y educar a los escolares acerca del cáncer de piel asociado a RUV: a través del programa Colombia Aprende, cuenta con un manual relativo a Ciencias Naturales; en su página 103 reza: “los rayos X y los rayos ultravioleta (RUV) constituyen un factor relevante en la producción de mutaciones debido a que provocan alteraciones en el ADN. Las radiaciones ultravioleta las producen los rayos solares y, generalmente, se asocian al cáncer de la piel. Las personas de tez clara son más susceptibles (sic) a sufrir daños en su ADN por acción de los RUV y a padecer cáncer de piel, debido a los pocos pigmentos de melanina que presentan”. Expuesto lo anterior, el GDG de esta GPC presenta, con este documento, los argumentos técnicos, científicos y jurídicos para que el MSPS acoja la GPC en el marco del sistema de salud vigente en nuestro medio. Surtido este paso, las entidades pertinentes procederán al ajuste de los Planes de Atención y Beneficios en Salud para incorporar las intervenciones derivadas de las recomendaciones consignadas en esta GPC; específicamente, aquellas relativas a la radiación ultravioleta (RUV).

4.4 Actores clave en el proceso de implementación

Los profesionales clave en el proceso de implementación de la GPNM, se encuentran divididos en dos subgrupos, a los que se debe llegar, con el fin de que se conviertan en facilitadores de estrategias de implementación propuestas en el presente plan (128). Para la identificación de estos actores, el GDG utilizó un instrumento que reúne las metodologías de implementación del New Zealand Guideline Group (NZGG) y del Guidelines International Network (GIN).

4.4.1 Responsables de la implementación de la guía de práctica clínica

Este grupo hace referencia a los tomadores de decisiones y a las organizaciones/empresas involucradas (128). Estos actores son de gran importancia en los aspectos relacionados con la difusión, diseminación y capacitación para la GPNM.

- **Tomadores de decisiones:**
 - Ministerio de Salud y Protección social
 - Instituciones adscritas al Ministerio de Salud y Protección Social
 - Secretarías de salud y seccionales.
 - Entes Territoriales
 - Ministerio de Educación Nacional
 - Consejo ampliado de Ministros
 - Gerentes de Hospitales
 - Rectores y directores de instituciones educativas de pre-escolar, primaria secundaria y educación superior

El rol que se considera deben desempeñar estos actores incluye los siguientes aspectos:

- a. Normatizar las recomendaciones mediante resoluciones o actos administrativos que promuevan la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- b. Evaluar la implementación de las recomendaciones a nivel regional y nacional.
- c. Garantizar a nivel central la infraestructura física y logística, así como la disponibilidad del personal y recursos para la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- d. Difundir las recomendaciones para favorecer la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.

- **Empresas y Organizaciones:**
 - Instituciones educativas de nivel pre-escolar, primario, secundario y educación superior.
 - Agremiaciones de los sectores empresarial y productivo.
 - Administradoras de Riesgos Laborales (ARL)
 - Entidades Prestadoras de Salud (EPS)
 - Empresas administradoras de planes de beneficios. (EAPB)
 - Instituciones Prestadoras de Salud (IPS)
 - Fuerzas Militares y de Policía

El rol que se considera deben desempeñar estos actores incluye los siguientes aspectos:

- Conocer las recomendaciones de la guía y verificar su difusión e implementación.
- Implementar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Educar sobre las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Garantizar la infraestructura física y logística, así como la disponibilidad del personal para la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Evaluar y medir la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Adoptar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta como componente de los currículos educativos, verificando la comprensión y adecuada implementación de los nuevos conceptos.

4.4.2 Facilitadores de la implementación

Profesionales de salud.

En este grupo se incluyen profesionales y técnicos del sector salud en los diferentes niveles de atención y de formación (128). El rol que se considera deben desempeñar estos actores incluye los siguientes aspectos:

- Conocer las recomendaciones y propiciar su difusión brindando información al resto del personal de salud y a la comunidad.
- Liderar las campañas educativas dirigidas a la comunidad a favor de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Acompañar y apoyar al ente gestor, empresas, organizaciones y tomadores de decisiones en los procesos de implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Promover la adaptación y/o modificación de los protocolos de atención de instituciones de todos los niveles de atención.

- Fomentar el monitoreo de la recomendación y sus resultados relacionados con los pacientes.

Población general: En este grupo se incluye a los pacientes y a todas aquellas personas que se puedan encontrar en riesgo de presentar CPNM. El rol que se considera deben desempeñar estos actores incluye los siguientes aspectos:

- Conocer las recomendaciones y propiciar su difusión brindando información al resto del personal de salud y a la comunidad.
- Liderar las campañas educativas dirigidas a la comunidad a favor de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Acompañar y apoyar al ente gestor, empresas, organizaciones y tomadores de decisiones en los procesos de implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Promover la adaptación y/o modificación de los protocolos de atención de instituciones de todos los niveles de atención.
- Fomentar el monitoreo de la recomendación y sus resultados relacionados con los pacientes.

4.5 Análisis de barreras para la implementación

En este paso se efectuaron dos procesos. Se utilizó la herramienta GLIA 2.0 (129) para la identificación de las barreras internas para la implementación. Por otra parte, para identificar las barreras externas se utilizó un instrumento que reúne las metodologías de implementación del New Zealand Guideline Group (NZGG) y del Guidelines International Network (GIN).

4.5.1 Identificación de barreras internas

Previo estandarización del manejo del instrumento GLIA 2.0, dos miembros del GDG evaluaron las recomendaciones clave para la implementación por medio de éste, con el fin de detectar barreras internas para la implementación. Se aplicó el GLIA 2.0 para cada una de las 18 recomendaciones clave; dicha evaluación fue realizada de forma ciega y las discordancias fueron resueltas por medio de consenso informal. En el anexo 9 se presenta el GLIA consensuado entre los dos evaluadores.

Al revisar los resultados de la aplicación de la herramienta GLIA, puede apreciarse que las principales barreras internas se presentan en los ítems 20, 21 y 25, que hacen referencia a los efectos en el proceso de cuidado (el impacto que tienen las recomendaciones sobre el flujo de trabajo en el ámbito de atención) y a la novedad/innovación en los procesos de cuidado que implican las recomendaciones a implementar (específicamente en lo concerniente a la consistencia de las recomendaciones con las creencias y actitudes de profesionales y pacientes).

4.5.2 Identificación de barreras externas

Como se mencionó previamente, se aplicó una herramienta específica para la identificación de barreras externas. La metodología utilizada para la aplicación de la misma fue el consenso informal al interior del GDG (ver anexo 9).

Como resultado de dicho proceso, se encontraron entre las barreras externas:

- Falta de conocimiento de la guía y de las recomendaciones allí presentadas.
- Desconocimiento del proceso sistemático y metodológico que soportan las recomendaciones de la guía.
- Desacuerdo por parte de los profesionales con las recomendaciones o falta de adherencia a la guía.
- Falta de adherencia por parte de los pacientes y la población general a las recomendaciones de la guía.
- No aplicabilidad de las recomendaciones en población blanco (falta de adherencia de los profesionales de la salud a la guía).
- Percepción de un aumento importante en los costos al implementar las recomendaciones.
- Dificultades en la aplicación de las recomendaciones priorizadas.
- Dificultades en el acceso a la guía por parte de usuarios, profesionales, pacientes y población general.
- Percepción por parte de usuarios, pacientes y población general, de que las recomendaciones de la guía no mejorarán resultados en salud.
- Percepción por parte de usuarios, pacientes y población general, de que las recomendaciones de la guía no optimizarán la atención en salud de los pacientes con CPNM.
- Dificultades para conciliar entre las recomendaciones de la guía y las preferencias de los pacientes.
- Falta de interés en favorecer investigaciones sobre CPNM en el país.

4.6 Estrategias de implementación

Para realizar el proceso de implementación de las recomendaciones de la guía de CPNM, se deben llevar a cabo las fases de alistamiento, difusión/diseminación y formación/capacitación (130-132).

En este apartado, el GDG plantea diferentes estrategias para cumplir adecuadamente con cada una de estas fases.

Como punto de partida, se deben tener en cuenta los siguientes elementos (133-136)

- Conciliación de las recomendaciones presentes en la guía y del plan de implementación, entre el GDG y el ente gestor.

- Lanzamiento de la GPC: Este evento, permite dar a conocer la GPC a los usuarios de la guía y a los pacientes. Para ello es necesario contar con el apoyo del ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social), Colciencias y el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.
- Trabajo conjunto con todos los actores relacionados con el uso de la guía para favorecer su divulgación de manera masiva y la generación de políticas alrededor de la misma. Estos actores incluyen las sociedades científicas, instituciones educativas en todos los niveles de estudio, Ministerio de Salud y Protección Social, Instituciones adscritas a éste (INC, CDFLLA), secretarías de salud y seccionales, entes territoriales, profesionales y técnicos del sector salud, entre otros.
- Difusión en medios de comunicación con particular énfasis en aquellos especializados en áreas de la salud.
- Participación en eventos científicos dirigidos a los usuarios y a la población blanco de la guía que favorezcan la divulgación de la GPC y permitan valorar la adherencia a la misma.

4.6.1 Fase de alistamiento

En esta fase es necesario conformar un grupo liderado por el ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social o por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS), que lidere bajo el acompañamiento de expertos de la guía, la implementación de la misma.

Entre las funciones sugeridas para este grupo coordinador se encuentran:

- Normatizar las recomendaciones mediante resoluciones o actos administrativos que promuevan la implementación de las recomendaciones priorizadas.
- Información, aplicación, replicación y empoderamiento de recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros, enfocadas de modo general a toda la población, y específicamente a poblaciones jóvenes en zonas urbanas y rurales.
- Despliegue de contenidos de la guía de CPNM en sus diferentes versiones (larga, corta y de pacientes) en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social.
- Implementación y educación en las recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM.
- Generar estímulos e incentivos para información y educación (presencial, virtual) sobre el contenido y alcance de las recomendaciones priorizadas para su implementación.
- Evaluación y medición de la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.
- Desarrollo de un Programa de Ciencia, Tecnología e Innovación cuyo propósito sea el estudio a largo plazo de la epidemiología, costos y alternativas preventivas y terapéuticas para el CPNM.

- Actualizar la GPC - CPNM de acuerdo con la evidencia científica disponible.
- Poner en marcha el plan de implementación de la GPC de CPNM.

4.6.2 Fase de adaptación de difusión y diseminación

Para llevar a cabo este proceso es necesario partir de la localización de los profesionales propuestos dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo; para esto se proponen las siguientes alternativas:

- Identificación de las instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías.
- Envío de la GPC-CPNM a las sedes principales de agremiaciones e instituciones seleccionadas, así como a representantes de los grupos destinatarios.
- Invitación al lanzamiento de la GPC-CPNM a través de correo físico, correo electrónico, redes sociales y diferentes medios de comunicación.
- Promoción de la GPC-CPNM a través de medios de comunicación, físicos y virtuales, disponibles para los diferentes grupos destinatarios, con énfasis en el carácter interactivo.
- Concientizar a las sociedades científicas, instituciones educativas (con énfasis en aquellas que incluyen población escolar), agremiaciones, entre otros, sobre la importancia de conocer y adoptar las recomendaciones de la GPC de CPNM.
- Participación en eventos científicos dirigidos a los grupos destinatarios.
- Participación de las agremiaciones en las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación.
- Facilitar el acceso a los contenidos de la GPC por medios magnéticos off-line (CD's, DVD's, memorias USB) y por medios on-line como la publicación de las GPC en páginas del ente gestor, secretarías, sociedades científicas, permitiendo no solo la consulta del documento sino la descarga de los mismos o incluso la creación de aplicaciones especiales que puedan ser instaladas en dispositivos móviles (celulares, tabletas, etc.).

4.6.3 Fase de formación y capacitación

Esta fase va dirigida al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías, centrando el proceso en un grupo de profesionales y técnicos de la salud que se desempeñarían como multiplicadores.

- Capacitación de los multiplicadores, cuyos parámetros, estrategia y alcance estarán a cargo del Ministerio de Salud y Protección Social.
- Planeación y desarrollo de cursos de formación de multiplicadores de la GPC-CPNM, virtuales o presenciales –según capacidad y recursos en cada nivel del orden territorial.

- Capacitación de multiplicadores en los diferentes niveles del orden territorial, cuyos parámetros, estrategia y alcance estarán a cargo de instituciones educativas.

A continuación se presentan los medios y las actividades para desarrollar estas estrategias:

a-Instituciones educativas y de salud como multiplicadoras

Las instituciones educativas en todos sus niveles, pre-escolar, primaria, secundaria y de educación superior son consideradas como unos de los principales actores en el componente de educación en prevención del CPNM. Vale la pena anotar que el fotodaño acumulado se asocia con el mayor riesgo de CBC y de queratosis actínicas, por lo que comenzar procesos educativos desde edades tempranas facilitaría la adopción de conductas de protección ante la RUV. En las citadas instituciones se requiere de la participación no solo de las directivas de las mismas sino de los profesores, padres y los alumnos.

Adicionalmente, las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, etc.), cumplen un papel muy importante en la educación de los profesionales y técnicos/tecnólogos del área de la salud, dando a conocer la GPC de CPNM y la importancia de acoger las recomendaciones que allí se hacen para replicarlas durante su ejercicio profesional. Las EPS-IPS desempeñan un papel fundamental en la creación y ejecución de programas de promoción y prevención en salud para sus afiliados, lo que se consideraría un escenario ideal para dar a conocer las recomendaciones de la guía tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes. Es necesario que desde las EPS-IPS se divulgue a los laboratorios que procesan las muestras de patología, las recomendaciones de la GPCPNM con respecto a la manera de generar los reportes de patología con una adecuada caracterización del tumor.

Por último, es necesario destacar la significativa labor que las sociedades científicas y las asociaciones de profesionales pueden cumplir en el proceso de impulsar, replicar y favorecer la adopción de las recomendaciones de la GPC en los ámbitos regional y nacional.

b- Actividades propuestas para este medio:

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas a las instituciones educativas escolares, instituciones educativas de nivel superior, Instituciones formadoras de profesionales y técnicos/tecnólogos en el área de la salud, EPS-IPS, asociaciones de profesionales y sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GPC-CPNM.

- Socialización de documento de la GPC de CPNM en sus versiones para profesionales de la salud y para pacientes a las diferentes instituciones educativas y de salud.

- Páginas web a las que pueda tener fácil acceso la población blanco de la GPC y los profesionales involucrados tales como la página web de la GPC, la del Ministerio de Salud y Protección Social, sitios web de las EPS, de las instituciones educativas escolares y de educación superior, facultades de ciencias de la salud, sociedades científicas y asociaciones de profesionales.
- Cursos de capacitación a todos los actores que se han considerado como promotores y multiplicadores de la GPC-CPNM. Se insistirá en utilizar diferentes estrategias educativas, de acuerdo al público que se va a capacitar.
- Se considera necesario la generación de nodos territoriales que puedan facilitar la extensión del proceso educativo a nivel nacional, buscando así, descentralizarlo para agilizar la implementación y adopción de la GPC-CPNM.
- Generación de campañas educativas por medio del uso de medios virtuales interactivos (plataformas Moodle, Blackboard, etc) como una manera de mejorar la difusión de la GPC en los usuarios y la población blanco. Estas herramientas, además de motivar a quienes se encuentren en proceso de capacitación, permiten la interacción de los alumnos con los capacitadores, mediante chats, foros, videos, y en general diferentes recursos de manera sincrónica y asincrónica.

Entre los aspectos a considerar en los procesos de capacitación se encuentran:

- Proceso de construcción de la GPC-CPNM.
- Importancia de la adopción de las recomendaciones, especialmente las de prevención que fueron priorizadas para el proceso de implementación.
- Presentación de las recomendaciones de la GPC-CPNM con especial énfasis en aquellas relacionadas con prevención.
- Conocimientos, actitudes y prácticas de prevención frente a la acción de la radiación UV.
- Consecuencias e implicaciones del no seguimiento de las recomendaciones en la salud de la población.
- Presentación de flujogramas orientados al tratamiento de pacientes con CPNM.
- Talleres de capacitación a nivel regional para profesionales y población blanco (Instituciones educativas en todos los niveles, facultades de ciencias de la salud, pacientes) que ofrezcan los aspectos conceptuales para la aplicación de la GPC.
- Uso de medios de comunicación como redes sociales, televisión, radio, entre otros para dar a conocer los efectos nocivos de la radiación UV, la necesidad de prevenir sus efectos desde edades tempranas por medio de la adopción de recomendaciones.
- Incentivar el incremento del uso de medidas físicas de protección contra la RUV como son las prendas de vestir de manga y bota larga, uso de sombreros de ala ancha, buscar la sombra en las actividades al aire libre.
- A nivel escolar, y con el objetivo de evitar el fotodaño desde edades tempranas, se recomienda la disminución de las actividades al aire libre

en horarios con mayor RUV (9 am a 4 pm). Por ejemplo, tomar las clases de educación física en las primeras horas de la mañana y en todo caso evitarlas en los horarios cercanos al medio día que es cuando se presenta mayor RUV. Se recomienda adoptar como parte del uniforme el uso de sombreros que disminuyan la exposición a la radiación en la cara ya que ésta es una de las áreas más expuestas del cuerpo.

- Se recomienda crear o adaptar zonas de sombra por medio de la siembra de árboles o creación de lugares cubiertos que disminuyan la exposición a la RUV.
- Se sugiere el uso de protector solar con un mínimo FPS de 30 sin que ello reemplace el uso de medidas físicas de protección contra la RUV.
- Se recomienda que las campañas realizadas en los diferentes niveles sean reforzadas periódicamente pues con el tiempo algunos conocimientos adquiridos, actitudes y prácticas pueden ser olvidadas o realizadas con menor frecuencia. Esta estrategia permitirá una labor continua de prevención en todos y cada uno de los actores involucrados en este proceso.
- Se recomienda incentivar en los laboratorios encargados de procesar muestras de patología, la caracterización adecuada del tumor de piel (CPNM), según las recomendaciones de la guía, con el fin de optimizar el tratamiento para el paciente afectado.
- Se propone que haya un Día Nacional de la Prevención contra el Cáncer de Piel en el año, como una manera de sensibilizar a la población general sobre los riesgos de la exposición a los RUV y la manera de protegerse de éstos.

4.7 Indicadores

Para el planteamiento y definición de los indicadores diseñados para evaluar la implementación de las recomendaciones trazadoras, el GDG adelantó una revisión de indicadores ya propuestos por los planes de salud pública del país y lo complementó con otros indicadores provenientes de organismos gubernamentales o privados de otros países. Un factor común a ellos es el énfasis en la participación de los sectores de salud y educación a través de sus diversas instituciones en la prevención de la exposición a la RUV, mientras que otro factor está constituido por la corresponsabilidad que a cada persona –sin importar su edad, sexo o condición– le cabe en cuanto a conocer los riesgos y las medidas protectoras frente a la RUV. La tabla con el resumen de indicadores revisados se presenta a continuación.

Tabla 4. Indicadores propuestos por diferentes planes de salud pública y guías nacionales e internacionales

TÍTULO	FECHA	FUENTE	INDICADOR(ES)
Plan Decenal de Salud Pública	2013	http://www.minsalud.gov.co/plandecenal/Documents/dimensiones/Documento-completo-PDSP.pdf	El Plan propone dos indicadores de gestión, de evaluación anual y a cargo de departamentos y municipios: • % de avance en el diseño del sistema de vigilancia de cáncer de piel asociado a exposición solar ultravioleta. • % de avance en la implementación del sistema de vigilancia de cáncer de piel asociado a exposición solar ultravioleta.
Plan Decenal de Cáncer	2013	http://www.cancer.gov.co/documentos/Plandecenalparacontrolcancer/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf	El Plan propone como indicadores: • % departamentos con estrategias de intervención sectorial e intersectorial para la prevención del cáncer de piel. • Líneas de base sobre CPNM. • % CAP quinquenal sobre RUV y CPNM. • Número de acciones educativas intersectoriales sobre RUV y CPNM.
Guidelines For The Management Of Skin Cancer	ND	http://staff.aub.edu.lb/~webhcc/downloads/gui_pro/skin.pdf	Los autores proponen: • Seguimiento de largo plazo • Prevención • Educación • Uso de sombrero • Uso de bloqueador solar
Prevention guidelines	ND	http://www.skincancer.org/prevention	La página web propone: • Evitar quemaduras • Evitar bronceado • Usar protector solar de amplio espectro • Evitar exposición de recién nacidos al sol • Examen corporal cutáneo cada mes • Examen médico anual

TÍTULO	FECHA	FUENTE	INDICADOR(ES)
Preventing skin cancer	ND	http://www.cancer.org.au/preventing-cancer/sun-protection/preventing-skin-cancer/	La página web propone: • Uso de ropa protectora • Uso de bloqueador solar • Uso de sombrero • Uso de sombra • Uso de lentes de sol
Guidelines for School Programs To Prevent Skin Cancer	2002	http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5104a1.htm	Los autores proponen: • Carga de cáncer de piel • Incidencia de cáncer de piel • Mortalidad por cáncer de piel • Prevalencia de CAP sobre protección solar
Environmental Health Indicators	2006	http://c.ymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/EnvironmentalHealth/EHIndicatorephi999worklist.pdf	El documento propone: • Proporción de adultos que siguen medidas protectivas para prevenir cáncer de piel. • Proporción de adolescentes que siguen medidas protectivas para prevenir cáncer de piel. • Número y tipo de mensajes alusivos a la protección solar difundidos al público. • Número de compras de productos bloqueadores solares.
Health and wellbeing of young Australians: indicator framework and key national indicators	2010	http://www.aihw.gov.au/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=6442452965	El documento propone: • Proporción de jóvenes entre 12 y 24 años que usan protección solar.
NCNN Guidelines	2012	http://pic2.cmt.com.cn/WebImages/20130528/20130528_44232c3f-7105-48a1-8e30-b49a4cdca3e6.pdf	Los autores proponen • Lesiones QA estudiadas • Citas de seguimiento • Repetición y profundidad de la educación al paciente sobre cáncer de piel • Frecuencia y rapidez de acceso al sistema de salud. • Conteo de sujetos en alto riesgo de CPNM • Estudios de cáncer de piel realizados por diseño y por tipo de cáncer.

TÍTULO	FECHA	FUENTE	INDICADOR(ES)
Guidelines for School Programs to Prevent Skin Cancer	2013	http://www.cdc.gov/cancer/skin/what_cdc_is_doing/guidelines.htm	La página web propone: • Cuántas personas usando medidas protectoras • Historial de quemaduras solares • Escuelas con programas de protección solar (“sun safety”) • Escuelas integrando programas antisolares en la educación en salud. • Uso de sombrero • Uso de bloqueador solar • Uso de lentes oscuros • Cuántos adultos, educadores, niños, adolescentes usan el paquete de medidas. • Permisos de los padres para que los niños usen protector solar. • Presencia de política de prevención de cáncer de piel y control de exposición solar.
Clinical guidelines (skin cancer)	2013	http://www.racgp.org.au/your-practice/guidelines/redbook/early-detection-of-cancers/skin-cancer/	Los autores proponen: • Barreras antisolares si pronóstico climático sugiere alta radiación UV. • Examen total corporal por médico general/dermatólogo • Autoexamen, autofotografías c/3 meses
Early detection of cancers. In: Guidelines for preventive activities in general practice, 8th edition.	2013	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43855&search=non-melanoma+skin+cancer+and+sskin+cancer	• Valoración de riesgo de cáncer • Tamizaje de grupos de alto riesgo • Consejería/pre-consulta sobre protección solar y prevención • (Auto)examen físico cutáneo • Fotografía en grupos de alto riesgo. • Biopsia excisional.
Non-melanoma skin cancer (In development)	2014	http://www.aad.org/education/clinical-guidelines	Guías en desarrollo

4.7.1 Indicadores propuestos por el GDG

La tabla 5 presenta los indicadores que esta GPC propone para medir su implementación y facilitar su seguimiento y progreso a lo largo de las décadas venideras; se describen las diferentes características de los indicadores propuestos, definiciones, forma de medirse, periodicidad además de resumir algunos aspectos de la confiabilidad de la información con que serán medidos, alertas y pruebas especiales sugeridas

**Tabla 5. Indicadores propuestos para seguir la implementación de la GPC
INDICADORES RELACIONADOS CON LAS RECOMENDACIONES DE PREVENCIÓN PRIORIZADAS**

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
INSTITUCIONES EDUCATIVAS CON POLÍTICAS VERIFICABLES DE PROTECCIÓN CONTRA RUV BASADAS EN LA GPC-CPNM. INDICADOR DE PROCESO	Proporción de instituciones de educación, preescolar, primaria, secundaria y superior, que cuentan con políticas que especifiquen la necesidad de protegerse contra radiación solar ultravioleta y que sean verificables a través de documentos, programas o actividades varias.	Monitorizar cuántas instituciones educativas cuentan con políticas verificables de protección contra RUV.	A mayor número de instituciones involucradas, mayor posibilidad de difusión, conocimiento e implementación de las medidas de protección contra RUV.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Encuestas y visitas de auditoría	Depende de la periodicidad y veracidad del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Prueba piloto para la ENDS. Coordinación entre MSPS y MEN (nivel nacional) y secretarías de salud y educación (nivel departamental).	50%
PORCENTAJE DE INSTITUCIONES DE SALUD QUE CUENTAN CON PROGRAMAS PREVENTIVOS VERIFICABLES DE PROTECCIÓN CONTRA RUV, BASADAS EN LA GPC-CPNM.	Proporción de instituciones de salud incluyendo EPS, IPS, ARL, Sanidad Militar y Policía, que cuentan con políticas que especifiquen la necesidad de protegerse contra radiación solar ultravioleta y que sean	Instituciones de salud con programas preventivos verificables de protección contra RUV, basadas en la GPC-CPNM.	A mayor número de instituciones involucradas, mayor posibilidad de difusión, conocimiento e implementación de las medidas de protección contra RUV.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Visitas de la Superintendencia Nacional de Salud Instituciones: MEN, MSPS Secretarías de Salud	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones	Coordinación entre MSPS y (nivel nacional) Superintendencia Nacional de Salud, secretarías de salud.	50%

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
INDICADOR DE PROCESO	verificables a través de documentos, programas o actividades varias.							involucradas en la medición.		
PORCENTAJE DE PERSONAS QUE CONOCEN RIESGOS DE EXPOSICIÓN A LA RUV BASADAS EN LA GPC-CPNM.	Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional – específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer los riesgos de exposición a RUV.	Personas que conocen riesgos de exposición a RUV	En virtud de la responsabilidad que cada sujeto tiene, como parte integral de su comunidad, de entender y adaptarse a la exposición a RUV.	Se requiere de una medición basal y luego hacer mediciones anualmente	Porcentaje	Encuestas: ENDS Estudios transversales Instituciones: MSPS Secretarías de Salud Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Prueba piloto para la ENDS. Coordinación entre MSPS y MEN (nivel nacional) y secretarías de salud y educación (nivel departamental). Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	50%
INDICADOR DE DESENLACE										
PORCENTAJE DE PERSONAS QUE USAN MEDIDAS PROTECTORAS CONTRA RUV BASADAS EN LA GPC-CPNM.	Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional – específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer las medidas protectoras contra la RUV, incluyendo sombrero, protector solar,	Personas que usan medidas protectoras contra RUV	En virtud de la responsabilidad que cada sujeto tiene, como parte integral de su comunidad, de entender y adaptarse a la exposición a RUV.	Se requiere de una medición basal y luego hacer mediciones anualmente	Porcentaje	Encuestas: ENDS Estudios transversales Instituciones: MSPS Secretarías de Salud Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas	Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	50%
INDICADOR DE DESENLACE										

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
	sombra, ropa de manga larga.							en la medición.		
INCIDENCIA DE CPNM	Total de casos nuevos de CPNM a nivel nacional dividido entre población a riesgo.	Incidencia de CPNM	El número de casos nuevos medido a largo plazo puede reflejar la efectividad de las medidas protectoras contra RUV.	Anualmente	Casos Años-persona	Encuestas: Estudios descriptivos Instituciones: MSPS INC Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedad de transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	--
CARGA DE ENFERMEDAD POR CPNM	Total de Años de Vida Saludable perdidos por morbilidad y por mortalidad a causa de CPNM.	Carga de enfermedad por CPNM	La carga de CPNM, especialmente por mortalidad, puede reflejar el diagnóstico, la calidad de atención y la calidad de vida de aquellos pacientes afectados.	Anualmente	AVISA	Encuestas: Estudios descriptivos Instituciones: MSPS INC Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento o de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedad de transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	--
INDICADOR DE DESENLACE										
MORTALIDAD POR CPNM	Total de fallecimientos a causa CPNM a nivel nacional	Mortalidad por CPNM	El número de fallecimientos medido a largo plazo puede	Anualmente	Mortalidad específica	Encuestas: Estudios descriptivos	Depende de la periodicidad y	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA	Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo	--

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
INDICADOR DE DESENLACE	dividido entre población a riesgo.		reflejar la efectividad de las medidas protectoras contra RUV.			Instituciones: MSPS INC Grupos de Investigación	completitud del levantamiento o de la información.	en cuanto a enfermedad s no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	(nacional, departamental) y los grupos de investigación.	

INDICADORES RELACIONADOS CON LAS RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRIORIZADAS

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
PORCENTAJE DE CIRUGÍAS DE MOHS INDICADAS DE ACUERDO A CRITERIOS DE LA GPC.	Número de cirugías de MoHS indicadas según recomendación es de la GPC sobre el total de cirugías de MoHS realizadas para CPNM, multiplicado por 100%	Verificar adherencia a las recomendaciones relacionadas con las indicaciones de la Cirugía Micrográfica de MoHS.	A mayor porcentaje de cirugías indicadas correctamente mayor adherencia a las recomendaciones relacionadas con la cirugía Micrográfica de MoHS.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anuales	Porcentaje	Revisión de reportes de cirugías autorizadas en EPS y revisión de historias clínicas y de CTC para verificar la indicación de la Cirugía Micrográfica de MoHS	Como barrera para la medición de este indicador, se encuentra que no todos los cirujanos que realizan Cirugía de MoHS en Colombia, están realmente capacitados para realizar el	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedad s no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Coordinación entre MSPS y (nivel nacional) Superintendencia Nacional de Salud, secretarías de salud.	60%

Nombre	Definición	Objetivo	Relevancia	Periodicidad	Unidad de Medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta
PORCENTAJE DE REPORTES DE PATOLOGÍA CON DIAGNÓSTICO DE CEC, QUE VALORAN INVASIÓN PERINEURAL, GROSOR DEL TUMOR Y DIFERENCIACIÓN sobre el total de reportes de patologías con diagnóstico de CEC, multiplicado por 100%	Número de reportes de patología con diagnóstico de CEC, que valoran invasión perineural, grosor del tumor y diferenciación sobre el total de reportes de patologías con diagnóstico de CEC, multiplicado por 100%	Valorar adherencia a las recomendaciones de reporte de patología presentes en la GPC de CEC.	A mayor porcentaje de reportes caracterizados correctamente mayor adherencia a las recomendaciones de reporte de patología presentes en la GPC de CEC.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anuales	Porcentaje	Revisión de reportes de patología y de historias de los pacientes.	Pueden generarse dificultades logísticas ya que se requiere de una revisión exhaustiva de las historias de los pacientes para verificar la indicación de la Cirugía Micrográfica de Mohs.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Coordinación entre MSPS y Superintendencia Nacional de Salud, secretarías de salud.	60%

4.8 Concertación del plan de implementación y la propuesta de indicadores por parte del GDG, el IETS y el ente gestor (Ministerio de Salud y Protección Social)

Una vez concluido el proceso al interior del GDG para formular la propuesta de implementación para la GPC-CPNM se efectuaron dos reuniones entre el GDG, el IETS y el ente gestor con el fin de revisar los indicadores planteados y discutir la viabilidad de su medición.

4.8.1 Resultados Primera Reunión

En la primera reunión el GDG presentó las recomendaciones priorizadas por el GDG, todas ellas relacionadas con la prevención del CPNM. Se enfatizó en la necesidad de generar y fortalecer estrategias de prevención para poder disminuir a largo plazo la incidencia de CPNM; se planteó que dichas estrategias deben ser implementadas desde la edad escolar pues las características del CPNM involucran el fotodaño acumulado desde edades de vida muy tempranas.

Con respecto a los tópicos de tratamiento y diagnóstico, el GDG encontró que hay poca viabilidad para conseguir generar indicadores de tratamiento y diagnóstico por las dificultades que estas mediciones podrían generar debido a la necesidad de realizar una revisión exhaustiva de historias clínicas, reportes de Comités Técnico-Científicos CTC, reportes de resultados de patología, lo que podría no ser eficiente. Al revisar los indicadores de prevención propuestos por el GDG, el IETS y el ente gestor encontraron que los dos primeros indicadores propuestos eran complejos de medir pues implican un trabajo en conjunto con el Ministerio de Educación, lo que dificultaría su medición a corto o mediano plazo. Los últimos tres indicadores planteados, relacionados con incidencia, carga de la enfermedad y mortalidad asociados a CPNM, si bien se deben medir como se evalúan las diferentes enfermedades en el país, no dan cuenta de la adherencia a la GPC pues el hecho de modificar estos indicadores epidemiológicos podría llevar varias décadas, tiempo en el cual se espera ver reflejados los resultados de una gran actividad en los aspectos de prevención del CPNM desde edades tempranas.

Finalmente, la recomendación por parte del IETS y del ente gestor fue la de adoptar los indicadores relacionados con la medición de conocimientos y prácticas sobre riesgo y medidas preventivas de protección contra la RUV, por ser fácilmente medibles al poderse incluir en la Encuesta Nacional de Demografía y Salud.

Por último, el Ministerio y el IETS recomendaron al GDG la generación de indicadores de tratamiento y de diagnóstico de la guía con el fin de poder mejorar la medición de la adherencia a la misma y sus recomendaciones.

4.8.2 Resultados Segunda reunión

En la segunda reunión el GDG presentó al Ministerio y al IETS un indicador de tratamiento y dos indicadores de diagnóstico. Para ello fue necesario modificar el proceso de priorización de recomendaciones (herramienta 13) elaborado inicialmente, modificar las herramientas para identificar barreras internas (GLIA 2.0), revisar las barreras identificadas y las estrategias de implementación.

A pesar de reconocer las dificultades que pueden existir para la recolección de la información de estos tres indicadores que se plantean, los mismos fueron concertados y aceptados por el ente gestor y el IETS.

4.8.2.1 Lista final de recomendaciones priorizadas para evaluar la implementación

PREVENCIÓN

a. Uso de medidas de protección física

2. Para la población general, se recomienda promover medidas que eviten la exposición solar entre las 9 am y las 4 pm.	Fuerte, a favor
3. Para la población general, se sugiere buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre.	Fuerte, a favor
4. Para la población general, se aconseja usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bota larga, que impidan el paso de la radiación ultravioleta.	Fuerte, a favor
5. No se recomienda el uso de cámaras de bronceo en la población general, por el aumento del riesgo de CPNM.	Fuerte en contra

b. Uso de medidas de protección tópica

6. Se recomienda el uso de barreras químicas (protector solar) en conjunto con otras medidas de protección física.	Fuerte, a favor
7. Se aconseja que el protector solar sea de amplio espectro (UVA-UVB) con un Factor de Protección Solar (FPS) mínimo de 30.	Consenso de expertos

c. Uso de medidas de salud pública

12. Se sugiere la realización de campañas educativas integrales (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros) para la prevención del carcinoma escamocelular de piel, que proporcionen conocimientos referentes a los riesgos de la exposición a la radiación ultravioleta y que promuevan la modificación de dichas conductas de riesgo, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor
13. Se recomienda que las campañas educativas integrales para la prevención del carcinoma escamocelular de piel (publicidad, cartillas educativas y educación dirigida a la población general, entre otros), sean reforzadas periódicamente para mantener la adherencia a las intervenciones preventivas, priorizando la población en edad escolar.	Fuerte, a favor

DIAGNÓSTICO

20. Se recomienda, posterior a la clasificación TNM, aplicar la clasificación de Jambusaria-Pahlajani et al. (2013) para los pacientes con carcinoma escamocelular de piel: • T1= Sin factores de riesgo • T2a= presencia de 1 factor de riesgo. • T2b= presencia de 2 a 3 factores de riesgo. • T3= presencia de 4 factores de riesgo. Los factores de riesgo a tener en cuenta en estos casos son: • Diámetro tumoral ≥ 2 cm. • Pobre diferenciación histopatológica. • Invasión perineural. • Invasión más allá de la grasa subcutánea (sin incluir hueso).	Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)
--	--

21. Se recomienda como herramienta complementaria a la clasificación TNM tener en cuenta otros factores pronósticos adversos del carcinoma escamocelular de piel no incluidos en las clasificaciones previamente mencionadas:

- Carcinoma escamocelular de piel de rápido crecimiento
- Carcinoma escamocelular de piel recurrente
- Carcinoma escamocelular de piel originado en úlcera, cicatriz o área irradiada
- Bordes clínicos del tumor mal definidos
- Carcinoma escamocelular de piel adenoide, adenoescamoso y desmoplásico.

Consenso de expertos
Fuerte a favor
(En ausencia de evidencia disponible)

TRATAMIENTO

26. Se sugiere emplear la cirugía micrográfica de Mohs para el manejo de la enfermedad de Bowen recurrente, así como en aquellas lesiones localizadas en sitios anatómicos donde se requiera el ahorro de tejido, (periorificial, párpados y dedos).

Débil a favor
(Calidad global de la evidencia= muy baja)

29. Se recomienda emplear la cirugía micrográfica de Mohs para el manejo del carcinoma escamocelular de bajo riesgo donde se requiera el ahorro de tejido (periorificial, párpados y dedos), así como en carcinomas recurrentes.

Fuerte a favor
(Calidad global de la evidencia= muy baja)

30. Se aconseja el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con carcinoma escamocelular de piel de mediano riesgo T2a:

- Cirugía convencional con margen mínimo de 6 mm.
- Cirugía micrográfica de Mohs.

Fuerte a favor
(Calidad global de la evidencia= muy baja)

31. Se sugiere el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con carcinoma escamocelular de piel de mediano riesgo T2a:

- Cirugía convencional con margen mínimo de 6 mm.
- Cirugía micrográfica de Mohs.

Fuerte a favor
(Calidad global de la evidencia=
muy baja)

33. Se recomienda el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con carcinoma escamocelular de piel de alto riesgo T2b:

- Cirugía micrográfica de Mohs.
- Cirugía convencional con márgenes amplios.

Fuerte a favor
(Calidad global de la evidencia=
muy baja)

36. Se aconseja el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con carcinoma escamocelular de piel de alto riesgo T3-4:

- Cirugía convencional con márgenes amplios.
- Cirugía micrográfica de Mohs.

Fuerte a favor
(Calidad global de la evidencia=
muy baja)

Tabla 6. Indicadores finales relacionados con las recomendaciones de prevención prioritizadas

Recomendación	Nombre	Definición	Objetivo	Numerador	Denominador	Relevancia	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta año 1	Meta año 3
2-5,6-7,12-13	PORCENTAJE DE PERSONAS QUE CONOCEN LOS RIESGOS DE EXPOSICIÓN A LA RUV BASADAS EN LA GPC-CPNM. INDICADOR DE DESENLACE	Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer los riesgos de exposición a RUV.	Personas que conocen riesgos de exposición a RUV	Número de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer los riesgos de exposición a RUV.	Número de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS).	En virtud de la corresponsabilidad que cada sujeto tiene, como parte integral de su comunidad, de entender y adaptarse a la exposición a RUV.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Encuestas: ENDS Estudios transversales Instituciones: MSPS Secretarías de Salud Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Prueba piloto para la ENDS. Coordinación entre MSPS y MEN (nivel nacional) y secretarías de salud y educación (nivel departamental). Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	50%	55%
2-5,6-7,12-13	PORCENTAJE DE PERSONAS QUE USAN MEDIDAS PROTECTORAS CONTRA LA RUV BASADAS EN LA GPC-CPNM. INDICADOR DE DESENLACE	Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer las medidas protectoras contra la RUV, incluyendo protector solar, protector solar, sombra, ropa de manga larga.	Personas que usan medidas protectoras contra RUV	Número de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirman conocer las medidas protectoras contra la RUV, incluyendo protector solar, protector solar, sombra, ropa de manga larga.	Número de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS).	En virtud de la corresponsabilidad que cada sujeto tiene, como parte integral de su comunidad, de entender y adaptarse a la exposición a RUV.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Encuestas: ENDS Estudios transversales Instituciones: MSPS Secretarías de Salud Grupos de Investigación	Depende de la periodicidad y completitud del levantamiento de la información.	Necesidad de expandir capacidades del SIVIGILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Cooperación y articulación entre los niveles del Ejecutivo (nacional, departamental) y los grupos de investigación.	50%	55%

Tabla 7. Indicadores finales relacionados con las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento prioritizados

Recomendación	Nombre	Definición	Objetivo	Númerador	Denominador	Relevancia	Periodicidad	Unidad de medida	Fuente	Confiabilidad	Alertas	Pruebas especiales	Meta año 1	Meta año 3
26,29,30,31,33,36	PORCENTAJE DE CIRUGÍAS DE MOHS INDICADAS DE ACUERDO A CRITERIOS DE LA GPC.	Número de cirugías de MoHS indicadas según recomendaciones de la GPC sobre el total de cirugías de MoHS realizadas para CPNM, multiplicado por 100	Verificar adherencia a las recomendaciones relacionadas con las indicaciones de la Cirugía Micrográfica de Mohs.	Número de cirugías de MoHS indicadas según recomendaciones de la GPC (CUPS 864300)	Total de cirugías de MoHS realizadas para CPNM (CUPS 864300)	A mayor porcentaje de cirugías indicadas correctamente mayor adherencia a las recomendaciones relacionadas con la cirugía Micrográfica de Mohs.	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Revisión de reportes de cirugías autorizadas en EPS y revisión de historias clínicas y de CTC para verificar la indicación de la Cirugía Micrográfica de Mohs	Como barrera para la medición de este indicador, se encuentra que no todos los cirujanos que realizan Cirugía de Mohs en Colombia, están realmente capacitados para realizar el procedimiento. Pueden generarse dificultades logísticas ya que se requiere de una revisión exhaustiva de las historias clínicas de los pacientes para verificar la indicación de la Cirugía Micrográfica de Mohs.	Necesidad de expandir capacidades del SVICILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Coordinación entre MSPS y (nivel nacional) Superintendencia Nacional de Salud, secretarías de salud.	60%	66%
20,21	PORCENTAJE DE REPORTES DE PATOLOGÍA CON DIAGNÓSTICO DE CEC, QUE VALORAN INVASIÓN PERINEURAL, GROSOR DEL TUMOR Y DIFERENCIACIÓN DE REPORTES DE patologías con diagnóstico de CEC, multiplicado por 100%	Número de reportes de patología con diagnóstico de CEC, que valoran invasión perineural, grosor del tumor y diferenciación sobre el total de reportes de patologías con diagnóstico de CEC, multiplicado por 100%	Valorar adherencia a las recomendaciones de reporte de patología presentes en la GPC de CEC	Número de reportes de patología con diagnóstico de CEC, que valoran invasión perineural, grosor del tumor y diferenciación (CÓDIGO CIE 10 C440-C449;D040-AD049)	Total de reportes de patologías con diagnóstico de CEC (CÓDIGO CIE 10 C440-C449;D040-AD049)	A mayor porcentaje de reportes caracterizados mayor adherencia a las recomendaciones de reporte de patología presentes en la GPC de CEC	Se requiere de una medición basal y luego realizar mediciones anualmente	Porcentaje	Revisión de reportes de patología y de historias clínicas de los pacientes.	Pueden generarse dificultades logísticas ya que se requiere de una revisión exhaustiva de los reportes de patologías y de las historias clínicas de los pacientes con CEC para verificar la información.	Necesidad de expandir capacidades del SVICILA en cuanto a enfermedades no transmisibles se refiere. Necesidad de crear conciencia entre los individuos e instituciones involucradas en la medición.	Coordinación entre MSPS y (nivel nacional) Superintendencia Nacional de Salud, secretarías de salud.	60%	66%

Tabla 8. Códigos CIE-10 relacionados con las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento priorizadas

CÓDIGO	Diagnóstico
C440	Tumor maligno de la piel del labio
C441	Tumor maligno de la piel del párpado, incluida la comisura palpebral
C442	Tumor maligno de la piel de la oreja y del conducto auditivo externo
C443	Tumor maligno de la piel de otras partes y de las no especificadas de la cara
C444	Tumor maligno de la piel del cuero cabelludo y del cuello
C445	Tumor maligno de la piel del tronco
C446	Tumor maligno de la piel del miembro superior, incluido el hombro
C447	Tumor maligno de la piel del miembro inferior, incluida la cadera
C449	Tumor maligno de la piel, sitio no especificado
D040	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del labio
D041	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del párpado y de la comisura palpebral
D042	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel de la oreja y del conducto auditivo externo
D043	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel de otras partes y de las no especificadas de la cara
D044	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del cuero cabelludo y cuello
D045	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del tronco
D046	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del miembro superior, incluido el hombro
D047	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel del miembro inferior, incluida la cadera
D048	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel de otros sitios especificados
D049	Carcinoma <i>in situ</i> de la piel, sitio no especificado

Tabla 9. Clasificación única de procedimientos en salud – CUPS

864300	Cirugía micrográfica de Mohs por corte sod +	Resolución 1896 de 2001
--------	--	-------------------------



5. Anexos



Anexo 1. Declaración de conflictos de intereses

Se socializó con el Grupo Desarrollador de Guía -GDG el contenido de la GM en lo relativo al conflicto de intereses, fueron explicados los tipos de conflicto y se solicitó a cada uno de los miembros del GDG que diligenciaran la Herramienta 2 Código y Formato para la Declaración de Intereses. Una vez reunidos los documentos de cada uno de los miembros del GDG estos fueron recopilados para revisión por parte de los líderes de la Guía de Cáncer de Piel no Melanoma

Se revisó la situación de cada uno de los miembros del GDG y tomando como base las recomendaciones de la GM se conformó un Comité ad hoc integrado por:

1. Álvaro Acosta –Líder temático Guía Cáncer de Piel no Melanoma
2. Guillermo Sánchez Vanegas- Investigador principal Guía Cáncer de Piel no Melanoma
3. Ingrid Arévalo Rodríguez – Coordinadora Metodológica Guía Cáncer de Piel no Melanoma
4. Diana Carolina Buitrago- Coordinadora Administrativa Guía Cáncer de Piel no Melanoma

Todos los integrantes en consenso evaluaron y expresaron su concepto acerca de la situación de cada uno de los miembros del GDG. Los análisis se presentan en este anexo. En los casos de la declaración de conflictos de interés de los miembros del Comité su declaración de conflicto fue revisada y evaluada por los otros tres miembros del mismo.

Tabla 10. Herramienta 3: Reporte de análisis de intereses y toma de decisiones sobre la conformación del grupo desarrollador

Nombre	Intereses		Tipo de intereses declarados	Decisión sobre participación en la Guía			Acuerdo GDG sobre la decisión		Presentación ante Comité Independiente		Aspectos en los que estará limitado
	SI	NO		Participa	Limitación Parcial	Exclusión	SI	NO	SI	NO	
Álvaro Acosta	X		Económico personal no específico.	X			X			X	
Xavier Rueda	X		Económico personal no específico.	X			X			X	
	X		Personal de un familiar no específico.	X			X			X	
Hugo Herrera	X		Económico personal no específico.	X			X			X	
	X		Personal de un familiar no específico.	X			X			X	
Guillermo Jiménez Calfat	X		Económico personal no específico.	X			X			X	
Martha Valbuena	X		Personal de un familiar no específico.	X			X			X	
Ana Francisca Ramírez	X		Económico personal no específico.	X			X			X	
John Alexander Nova		X									
Enrique Cadena	X										
Mariam Rolón		X									
Victoria Franco	X		Económico personal no específico.	X			X			X	

[illegible]

5.1 Anexo 2. Gradación de desenlaces y definición de preguntas clínicas con estructura PICO

Sección introductoria

- A. ¿Cómo se define la queratosis actínica (QA)? (Pregunta de contexto)
- B. ¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para la aparición de QA? (Pregunta de contexto).

Sección prevención primaria y secundaria

- C. ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención primaria de la QA?

Población	Población general.
Intervención	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas.
Comparador	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas.
Desenlaces críticos (9-7)	Nuevos casos de QA, Tiempo de aparición de la primera lesión-subsecuentes lesiones, Persistencia de lesiones tipo QA, Adherencia al uso de medidas preventivas.
Desenlaces importantes (6-4)	Efectos adversos.
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales-series de casos.

- D. ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención secundaria de la QA?

Población	Población con antecedente de QA
Intervención	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas
Comparador	Bloqueador solar tópico, medidas de protección física (sombrero, estar a la sombra), campañas educativas, medidas sistémicas, otras medidas
Desenlaces críticos (9-7)	Nuevos casos de QA, Tiempo de aparición de la primera lesión-subsecuentes lesiones, Efectos adversos, Persistencia de lesiones tipo QA, Adherencia al uso de medidas preventivas.
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales-series de casos

Sección diagnóstico de las queratosis actínicas

- E. ¿Cuáles son las herramientas diagnósticas recomendadas para la evaluación de la QA? (Pregunta de contexto).

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada
Intervención	Adapalene gel, Calcipotriol, Colchicina, Diclofenaco, DFMO, 5-FU, Imiquimod, Ingenol mebutato, Isotretinoína, Masoprocol, Nicotinamida, Resiquimod, Vitamina E, Etreinato, Nicotinamida, Perilil-alcohol.
Comparador	Placebo, Adapalene gel, Calcipotriol, Colchicina, Diclofenaco, DFMO, 5-FU, Imiquimod, Ingenol mebutato, Isotretinoína, Masoprocol, Nicotinamida, Resiquimod, Vitamina E, Etreinato, Nicotinamida, Perilil-alcohol.
Desenlaces críticos (9-7)	Costo del medicamento versus medidas destructivas, Remisión de la QA en 75% o más a 1 año, Persistencia de lesiones tipo QA, Progresión de las lesiones tipo QA, Complicaciones, Eventos adversos, Calidad de vida en QA, Observancia y/o adherencia al tratamiento, Reporte subjetivo de mejoría de los síntomas, Desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales

G. ¿Cuál es la efectividad de los bloqueadores solares para el manejo de la QA?

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada.
Intervención	Bloqueador solar.
Comparador	Placebo, otras medidas.
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75% o más a 1 año, Costo del medicamento versus medidas destructivas, Persistencia de lesiones tipo QA, Progresión de las lesiones tipo QA, Complicaciones, Eventos adversos, Observancia y/o adherencia al tratamiento.
Desenlaces importantes (6-4)	Reporte subjetivo de mejoría de los síntomas, Calidad de vida en QA, Desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales.

H. ¿Cuáles son los métodos no-farmacológicos más efectivos (técnicas destructivas) para el manejo de la QA?

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada
Intervención	Láser ablativo, crioterapia, terapia fotodinámica, ácido tricloroacético, electrodesecación/curetaje.
Comparador	Placebo, Láser ablativo, crioterapia, terapia fotodinámica, ácido tricloroacético, electrodesecación/curetaje.
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75% o más a 1 año, Costo del medicamento versus medidas destructivas, Persistencia de lesiones tipo QA, Progresión de las lesiones tipo QA, Complicaciones, Eventos adversos, calidad de vida en QA, Observancia y/o adherencia al tratamiento, Reporte subjetivo de mejoría de los síntomas, Desenlaces cosméticos (incluye pigmentación y cicatrices).
Tipo de estudios considerados	RS-ECC- Observacionales

Sección seguimiento de las queratosis actínicas

I. ¿Cómo debe realizarse el seguimiento de pacientes con QA?

Población	Paciente con queratosis actínica bajo tratamiento
Intervención	Seguimiento periódico a diferentes intervalos, Métodos para realizar el seguimiento
Comparador	No hacer seguimiento, Seguimiento periódico a diferentes intervalos, Métodos para realizar el seguimiento, combinación de métodos
Desenlaces críticos (9-7)	Remisión de la QA en 75% a 1 año, Persistencia de lesiones tipo QA, Progresión de las lesiones tipo QA, Eventos adversos, Observancia y/o adherencia al tratamiento, Progresión a CEC.
Desenlaces importantes (6-4)	Complicaciones, calidad de vida en QA.

5.2 Anexo 3. Búsqueda sistemática y calificación de GPC

Sección introductoria

La búsqueda sistemática de guías coincidentes con los temas incluidos en las GPC fue desarrollada en los siguientes sitios de búsqueda:

A. Compiladores

- AHRQ National Guidelines Clearinghouse www.guideline.gov
- NHS National Library of Guidelines www.library.nhs.uk/GuidelinesFinder
- GuiaSalud www.guiasalud.es

B. Instituciones Elaboradoras

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network www.sign.ac.uk
- National Institute for Clinical Excellence www.nice.org.uk
- Australian National Health and Medical Research Council www.nhmrc.gov.au
- New Zealand Guidelines Group www.nzgg.org.nz
- Geneva Foundation for Medical Education and Research: www.gfmer.ch
- Organización Mundial de la Salud (OMS): www.who.int/library/database/index.en.shtml
- Organización Panamericana de la Salud (OPS): www.paho.org/hq/publications

- paho.org
- ICSI Health Care Guidelines: www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/
- Singapore MoH Guidelines Project: www.moh.gov.sg/mohcorp/publications.aspx?id=16266

C. Meta buscadores

- TRIP database: www.tripdatabase.com
- Excelencia Clínica: www.excelenciaclinica.net

D. Otros

- MEDLINE a través de PubMed: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez
- EMBASE a través de OVID: www.embase.com

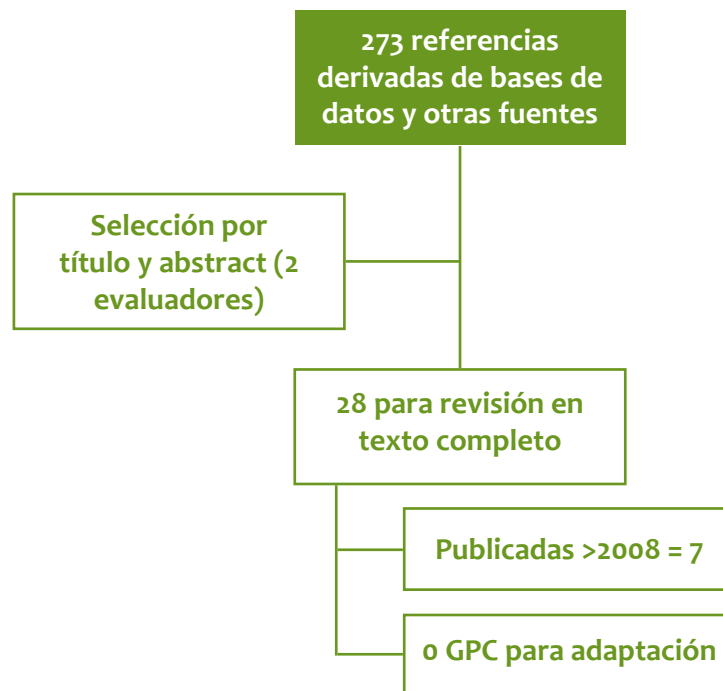
Un ejemplo de los términos empleados en la estrategia de MEDLINE pueden verse en la Tabla 1. Luego de reunir la información de los diferentes sitios, se eliminaron duplicados fueron seleccionados los documentos a examinar en texto completo por dos de los miembros del GDG. Se excluyeron versiones previas de referencias relacionadas y actualizadas, así como críticas y comentarios a GPC, versiones resumidas de las mismas o documentos previos al año 2000. En la figura 1 se puede ver los resultados de estas búsquedas.

Tabla 11. Estrategia de búsqueda de GPC Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínicas, Carcinoma escamocelular de Piel y Carcinoma Basocelular)- MEDLINE

Términos empleados en la búsqueda	“Carcinoma, Squamous Cell”[MeSH], squamous cell carcinoma[tiab] “Skin Neoplasms”[MAJR] non-melanoma skin[tiab] SCC[tiab], (actinic and keratos*) or (solar and keratos*) or (senile and keratos) or (hyperkeratos*), Keratosis, Actinic[MeSH], Neoplasms, Basal Cell[MeSH], Carcinoma, Basal Cell [MeSH], basal cell carcinoma:ti,ab, basal cell cancer:ti,ab, BCC:ti,ab
Fecha de Búsqueda	Marzo 2013
Rango (Años Límite)	2000-2013
Límites/filtros (en MEDLINE)	practice guideline as topic/ or guidelines/ or consensus development conferences/ or guideline adherence/ or practice guideline[pt] or guideline[pt] or consensus development conference[pt] or practice guideline*[tw] or practice parameter*[tw] or recommendation*[tw] or guideline*[ti] or consensus[ti] not comment[pt] not letter[pt] not editorial[pt] not survey[tw] not news[pt] not newspaper article[pt] not patient
Idiomas	Inglés, Español, Francés
Número de referencias obtenidas	273

El GDG adicional a la selección por título y abstract también limitó su clasificación a aquellas referencias que hubieran sido publicadas después de 2008. Luego de esta selección, se encontraron siete referencias para evaluación completa por la Herramienta 7. Al revisar los resultados de dicha herramienta en consenso informal del GDG se encontró que las referencias seleccionadas no cumplían con los requisitos mínimos para ser tenidas en cuenta en procesos de adaptación/adopción, debido en su mayoría a la ausencia de soportes referentes a los procesos metodológicos de búsqueda de literatura y evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios incluidos para basar las recomendaciones. Los resultados para cada una de las referencias seleccionadas pueden verse en el Anexo 1 de este documento.

Figura 1. Flujograma resultados de la búsqueda sistemática de GPC relacionadas con Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis Actínicas, Carcinoma Escamocelular de Piel y Carcinoma Basocelular)



Conclusiones

Posterior a la revisión de la literatura disponible de guías de práctica clínica para el manejo del Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínicas, Carcinoma escamocelular de Piel y Carcinoma Basocelular), no se encontraron GPC susceptibles de ser adoptadas/adaptadas por el GDG. Si bien los documentos encontrados ofrecen información útil para alimentar los consensos de expertos y la generación de recomendaciones, se hace necesaria la construcción de novo de tres GPC bajo el sistema GRADE que respondan de manera adecuada a las necesidades del país en este temática.

Tabla 12. Resultados de la evaluación de GPC susceptibles de adopción por medio de la Herramienta 7 (GM)

Société Française de Dermatologie 2009 (137)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>	x		
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>		x	La GPC ofrece una adaptación de varias GPC previas, algunas de las cuales no se basan en evidencia
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>		x	No se ofrece una discusión explícita de la calidad de los estudios citados.
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>	x		
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>	x		
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>	x		

Lee 2009 (138)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>	x		Esta GPC presenta una revisión narrativa acerca del CPNM.
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>		x	
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>		x	
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>	x		
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>		x	
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>	x		

Miller 2010 (139)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>	x		
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>	x		
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>		x	No es posible reproducir adecuadamente la estrategia.
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores (Más de 5 personas).</i>	x		
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>	x		
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>	x		

Bonerandi 2011 (140)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>			Esta referencia es otra versión de Société Française de Dermatologie 2009, previamente evaluada.
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>			
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>			
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>			
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>			
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>			

Bree 2011(141)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>		x	
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>			
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>			
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>			
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>			
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>			

Buethel 2011 (142)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>		x	El documento es un artículo de debate.
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>			
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>			
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>			
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>			
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>			

Morton 2012 (143)	SI	NO	COMENTARIOS
¿Los alcances y objetivos de nuestra guía están incluidos en la guía evaluada? <i>Convergencia entre los alcances (pertinencia).</i>	x		
¿Es una GPC basada en la evidencia? <i>¿Se hicieron búsquedas de información exhaustivas, con base en estrategias preestablecidas para cada una de las preguntas?</i>		x	
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria? <i>Revisiones sistemáticas de la literatura en diferentes bases de datos, para cada pregunta</i>		x	No es posible reproducir adecuadamente la estrategia.
¿Tiene un proceso de desarrollo y grupo desarrollador? <i>Describen el proceso de desarrollo y dan información sobre la conformación del grupo de autores. (Más de 5 personas).</i>	x		
¿Establece recomendaciones? <i>Revisar si dentro del documento se establecen recomendaciones.</i>	x		
Año de publicación > 2008 <i>Puede ajustarse la fecha según cantidad y calidad de evidencia disponible.</i>	x		

5.3 Anexo 4. Estrategia de búsqueda y construcción del conjunto de evidencia

En la búsqueda de la evidencia clínica para el desarrollo de novo de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: Queratosis Actínica, el grupo desarrollador de la guía (GDG) procedió a buscar en primer lugar revisiones sistemáticas de la literatura en conjunto con las GPC para el manejo del Carcinoma escamocelular de piel y Carcinoma Basocelular. Esto permitió conocer la existencia de información de alta calidad para ser incluida en las preguntas de las GPC mencionadas previamente, así como definir la información que se requería actualizar o buscar de fuentes primarias de evidencia (ensayos clínicos, estudios observacionales, etc.). En la tabla 13 se muestran las diferentes estrategias desarrolladas para la búsqueda de este tipo de estudios secundarios.

Tabla 13. Estrategias de búsqueda revisiones sistemáticas GPC Cáncer de Piel no Melanoma.

DARE	12.06.2013	Keyword: skin cancer Report Types: Research Reviews , Research Reports Status: Final Keyword: non-melanoma skin Report Types: Research Reviews , Research Reports Status: Final
MEDLINE (PubMed)	12.06.2013	1. "Carcinoma, Squamous Cell"[MeSH], squamous cell carcinoma[tiab] "Skin Neoplasms"[MAJR] non-melanoma skin[tiab] SCC[tiab], (actinic and keratos*) or (solar and keratos*) or (senile and keratos) or (hyperkeratos*), Keratosis, Actinic[MeSH], Neoplasms, Basal Cell[MeSH], Carcinoma, Basal Cell [MeSH], basal cell carcinoma:ti,ab, basal cell cancer:ti,ab, BCC:ti,ab 2. "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis "[Publication Type] OR "systematic review" [tiab]
The Cochrane Library Issue 6 of 12, June 2013	26/06/2013	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Squamous Cell] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees #3 squamous cell carcinoma:ti,ab #4 non-melanoma skin:ti,ab #5 SCC:ti,ab #6 skin cancer*:ti #7 skin tumor*:ti #8 skin tumour*:ti #9 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 #10 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees #11 Non-Small Cell Lung Cancer:ti,ab #12 lung:ti #13 NSCLC:ti,ab #14 #10 or #11 or #12 or #13 #15 #9 not #14

Para seleccionar los estudios que iban a ser analizados en texto completo e incluir dentro de cada una de las GPC de cáncer de piel no melanoma, el GDG incluyó revisiones sistemáticas de la literatura de cualquiera de los temas incluidos en las GPC mencionadas previamente. Asimismo, se excluyeron revisiones narrativas, revisiones sistemáticas que excedieran el alcance y objetivos de las GPC de cáncer de piel no melanoma, así como revisiones que contaran con versiones actualizadas de la información analizada. Los principales resultados de dichas búsquedas, así como las razones de exclusión de revisiones en texto completo pueden verse en el anexo 5 de la presente GPC.

En los casos en que el GDG no identificó revisiones sistemáticas para responder alguna pregunta de las GPC de cáncer de piel no melanoma, o ante la necesidad de actualizar la información de las citadas revisiones a la fecha de desarrollo de la GPC se procedió a buscar información específica para cada una de esas preguntas (ensayos clínicos, estudios observacionales, estudios de evaluación de pruebas diagnósticas), acorde con la naturaleza de la pregunta de la GPC. En el caso de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma: Queratosis Actínica, el GDG sólo buscó ensayos clínicos y estudios observacionales, teniendo en cuenta que las preguntas referentes al diagnóstico de QA fueron tratadas como preguntas de contexto.

Para las preguntas relacionadas con la prevención primaria y secundaria de las QA, el GDG empleó la estrategia de búsqueda presentada en la tabla 2 para la identificación de ensayos clínicos y estudios observacionales que permitieran determinar la evidencia relacionada con estas preguntas, empleando filtros adecuados para la identificación de esta clase de estudios. Los principales resultados de dichas búsquedas, así como las razones de exclusión de estudios en texto completo, pueden verse en el anexo 5 de la presente GPC.

Tabla 14. Estrategias de búsqueda preguntas de prevención primaria y secundaria GPC QA

MEDLINE (PubMed)	05.08.2013	#16 "Carcinoma, Squamous Cell"[MeSH] #17 "Skin Neoplasms"[MAJR] #18 squamous cell carcinoma[tiab] #19 SCC[tiab] #20 skin cancer*[ti] #21 skin tumor*[ti] #22 skin tumour*[ti] #23 #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 #24 "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MAJR] #25 non-small cell lung cancer[ti] #26 NSCLC[ti] #27 lung[ti] #28 #24 or #25 or #26 or #27 #29 #23 NOT #28 #30 "Keratoses, Actinic"[MeSH] #31 actinic keratos*[tiab] #32 solar keratos*[tiab] #33 senile keratos*[tiab] #34 hyperkeratos*[tiab] #35 #30 or #31 or #32 or #33 or #34 #36 "Carcinoma, Basal Cell"[MeSH] #37 "Neoplasms, Basal Cell"[MeSH] #38 basal cell carcinoma[tiab] #39 basal cell cancer[tiab] #40 BCC[tiab] #41 gorlin syndrome[tiab] #42 basal cell epithelioma[tiab] #43 non-melanoma skin cancer[tiab] #44 #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 #45 #29 OR #35 OR #44

		#46 preventi*[ti] #47 prophila*[ti] #48 protecti*[ti] #49 prophyla*[ti] #50 risk[ti] #51 #46 or #47 or #48 or #49 or #50 #52 #45 AND #51 #68 esophag*[ti] OR oesophag*[ti] OR bladder[ti] OR vulvar[ti] OR oral[ti] OR buccal[ti] OR human papillomavirus*[ti] OR HPV[ti] OR colorectal[ti] OR gastrointestinal[ti] OR gastric[ti] OR digestive[ti] OR pancrea*[ti] OR cervical[ti] OR ovarian[ti] OR larynx[ti] OR hypopharynx[ti] OR oropharyngeal[ti] OR aerodigestive[ti] OR laryngeal[ti] OR penile[ti] OR penis[ti] OR transplant*[ti] #69 #52 not #68 #70 animals[MeSH] NOT humans[MeSH] #71 #69 NOT #70 #75 indoor tanning[ti] OR sun[ti] OR sunlight[ti] OR sunburn[ti] OR sunscreen*[ti] OR solar[ti] OR UV[ti] OR ultraviolet[ti] #76 #45 AND #75 #77 #76 NOT #68 #78 #77 NOT #70 #79 #78 NOT #71
EMBASE Ovid 1980 to 2013 Week 28	08/08/2013	1 exp basal cell carcinoma/ 2 basal cell carcinoma.ti,ab. 3 basal cell cancer.ti,ab. 4 BCC.ti,ab. 5 gorlin syndrome.ti,ab. 6 basal cell epithelioma.ti,ab. 7 non-melanoma skin cancer.ti,ab. 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 9 *squamous cell carcinoma/ 10 *skin cancer/ 11 squamous cell carcinoma.ti. 12 non-melanoma skin.ti. 13 SCC.ti. 14 9 or 10 or 11 or 12 or 13 15 8 not 14 16 *prevention/ 17 preventi*.ti. 18 prophila*.ti. 19 protecti*.ti. 20 prophyla*.ti.

- | | |
|----|--|
| 21 | risk.ti. |
| 22 | prophyla*.ti. |
| 23 | 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 |
| 24 | 15 and 23 |
| 25 | (indoor tanning or sun or sunlight or sunburn or sunscreen* or solar or UV or ultraviolet).ti. |
| 26 | 15 and 25 |
| 27 | 26 not 24 |

Para la selección de los estudios a analizar en texto completo e incluir dentro de cada una de las preguntas de prevención de QA, el GDG incluyó ensayos clínicos, estudios de cohorte y casos y controles referentes a intervenciones para la prevención de las QA, tanto en nivel primario como secundario. Asimismo, se excluyeron estudios de series de casos, estudios observacionales cuando se contara con ensayos clínicos de buena calidad para responder la pregunta de prevención, así como estudios de prevención en población fuera del alcance de la GPC de QA.

Para las preguntas relacionadas con el tratamiento de las QA, el GDG empleó la estrategia de búsqueda presentada en la tabla 3 para la identificación de ensayos clínicos que permitieran actualizar la evidencia derivada de las revisiones sistemáticas previamente detalladas , empleando filtros adecuados para la identificación de esta clase de estudios. Los principales resultados de dichas búsquedas así como las razones de exclusión de estudios en texto completo pueden verse en el anexo 5 de la presente GPC.

Tabla 15. Estrategias de búsqueda preguntas de tratamiento GPC QA

The Cochrane Library Issue 6 of 12, June 2013	26/06/2013	#1 MeSH descriptor: [Keratosi, Actinic] explode all trees #2 (actinic and keratos*) or (solar and keratos*) or (senile and keratos) or (hyperkeratos*) #3 #1 or #2
MEDLINE (PubMed)	26/06/2013	#9 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) #10 "Carcinoma, Squamous Cell"[MeSH] #11 "Skin Neoplasms"[MAJR] #12 squamous cell carcinoma[tiab] #13 non-melanoma skin[tiab] #14 SCC[tiab] #15 skin cancer*[ti] #16 skin tumor*[ti] #17 skin tumour*[ti] #24 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR

		#17 #19 "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[MAJR] #20 non-small cell lung cancer[ti] #21 NSCLC[ti] #22 lung[ti] #23 #19 OR #20 OR #21 OR #22 #25 #24 NOT #23 #26 "Keratosis, Actinic"[MeSH] #27 actinic keratos*[tiab] #28 solar keratos*[tiab] #29 senile keratos*[tiab] #30 hyperkeratos*[tiab] #31 #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 #32 #31 NOT #25 #33 systematic[sb] #34 #32 AND #33 #35 #32 AND #9 #36 #35 NOT #34
EMBASE Ovid 1980 to 2013 Week 26	08/07/2013	1 skin cancer*.ti,ab. 2 skin tum?r*.ti,ab. 3 non-metastatic squamous cell.ti,ab. 4 NMSC.ti,ab. 5 non-melanoma skin cancer.ti,ab. 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 7 exp "systematic review"/ 8 meta analysis/ 9 systematic review.ti. 10 meta?nalysis.ti. 11 meta analys*.ti. 12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 13 6 and 12 14 random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.mp. 15 6 and 14 16 15 not 13 17 exp actinic keratosis/ 18 actinic keratos*.ti,ab. 19 solar keratos*.ti,ab. 20 senile keratos*.ti,ab. 21 hyperkeratos*.ti,ab. 22 17 or 18 or 19 or 20 or 21 23 22 not 6 24 23 and 12 25 23 and 14 26 25 not 24

Para la selección de los estudios a analizar en texto completo e incluir dentro de cada una de las preguntas de tratamiento de QA, el GDG comprendió ensayos clínicos referentes a intervenciones para el tratamiento de las QA, tanto tópicos como destructivos, incluyendo información sobre la efectividad del bloqueador solar. Asimismo, se excluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos en población fuera del alcance de la GPC de QA.

Finalmente, para la pregunta relacionada con el seguimiento de las QA, el GDG empleó la estrategia de búsqueda presentada en la tabla 4 para la identificación de estudios de cualquier tipo que permitieran identificar información para responder la pregunta planteada. Los principales resultados de dichas búsquedas, así como las razones de exclusión de estudios en texto completo, pueden verse en el anexo 5 de la presente GPC.

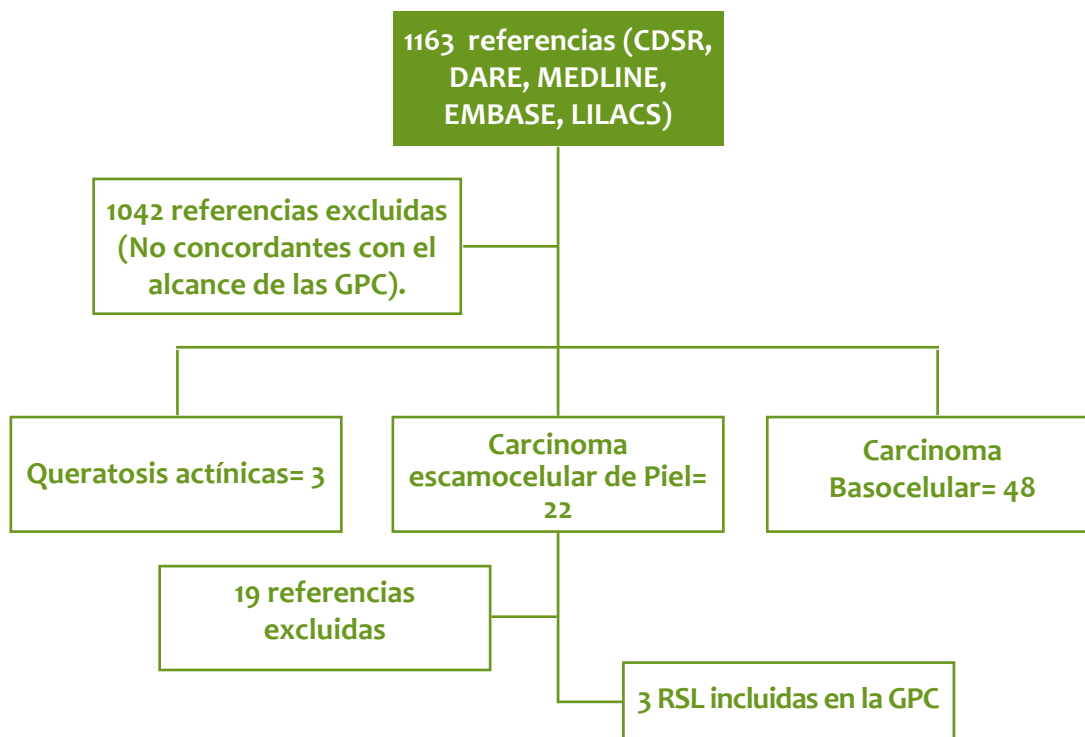
Tabla 16. Estrategias de búsqueda preguntas de seguimiento GPC QA

NHS Evidence	05.08.2013	actinic keratosis Filtered by type of information: Guidelines
MEDLINE (PubMed)	05.08.2013	#94 "Keratosis, Actinic"[MeSH] #95 actinic keratos*[tiab] #96 solar keratos*[tiab] #97 senile keratos*[tiab] #98 hyperkeratos*[tiab] #100#94 OR #95 OR #96 OR #97 OR #98 #108follow[tiab] #109monitor*[ti] #110 monitoring[tiab] #111 recurrence[ti] #112 Prognosis[MeSH] #113 "Follow-Up Studies"[MeSH] #114 #108 OR #109 OR #110 OR #111 OR #112 OR #113 #115 #100 AND #114
EMBASE Ovid 1980 to 2013 Week 30	08.08.2013	1 follow.ti,ab. 2 monitor*.ti,ab. 3 recurrence.ti. 4 exp prognosis/ 5 exp follow up/ 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 7 exp actinic keratosis/ 8 actinic keratos*.ti,ab. 9 solar keratos*.ti,ab. 10 senile keratos*.ti,ab. 11 hyperkeratos*.ti,ab. 12 7 or 8 or 9 or 10 or 11 13 6 and 12

Para hacer la selección de los escritos que iban a ser analizados en texto completo e incluir dentro de la pregunta de seguimiento de las QA, el GDG comprendió estudios de diferente diseño referentes a cómo hacer el seguimiento de las QA, incluyendo los que evaluaran el tiempo de monitoreo y los métodos para llevarlos a cabo. Asimismo, se excluyeron series de casos e investigaciones efectuadas en poblaciones no concordantes con el alcance de la GPC.

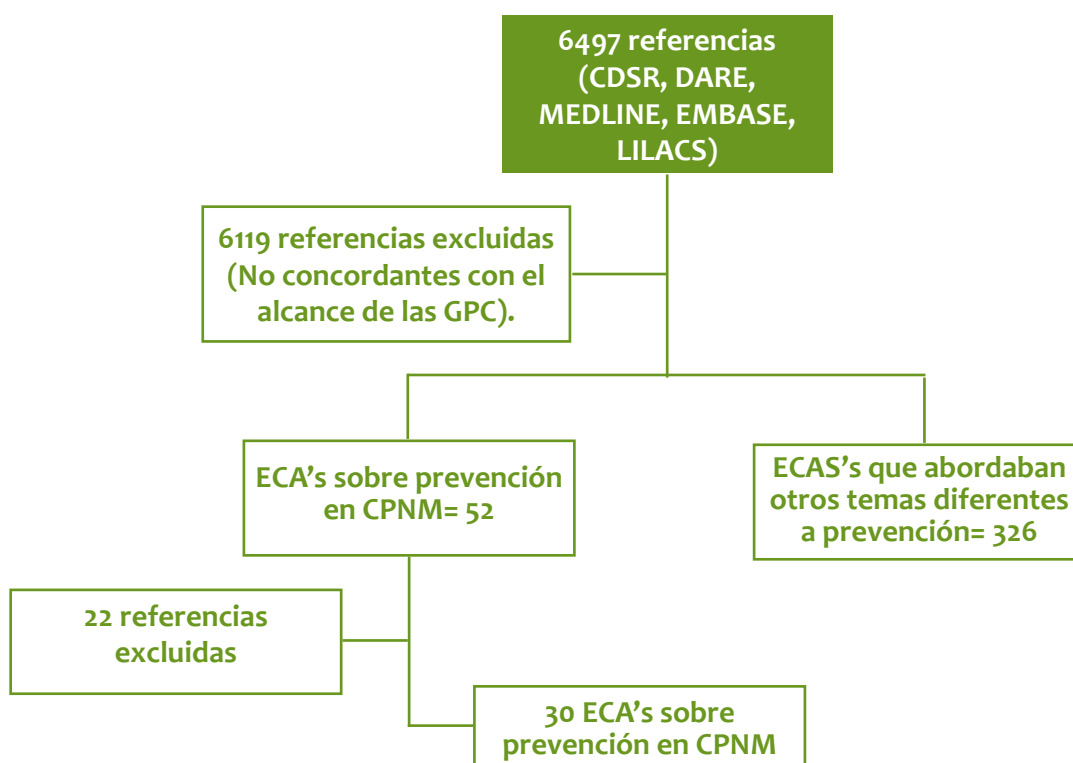
5.4 Anexo 5. Flujograma de proceso de inclusión de artículos

5.4.1 Inclusión de Revisiones sistemáticas de la Literatura dentro de las GPC de Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular)



ID referencia	Decisión	Comentario
Hadley 2006 (97)	Excluido	Se dispone de una revisión sistemática de la literatura de publicación más reciente, la cual cubre el tema de tratamiento de QA con Imiquimod.

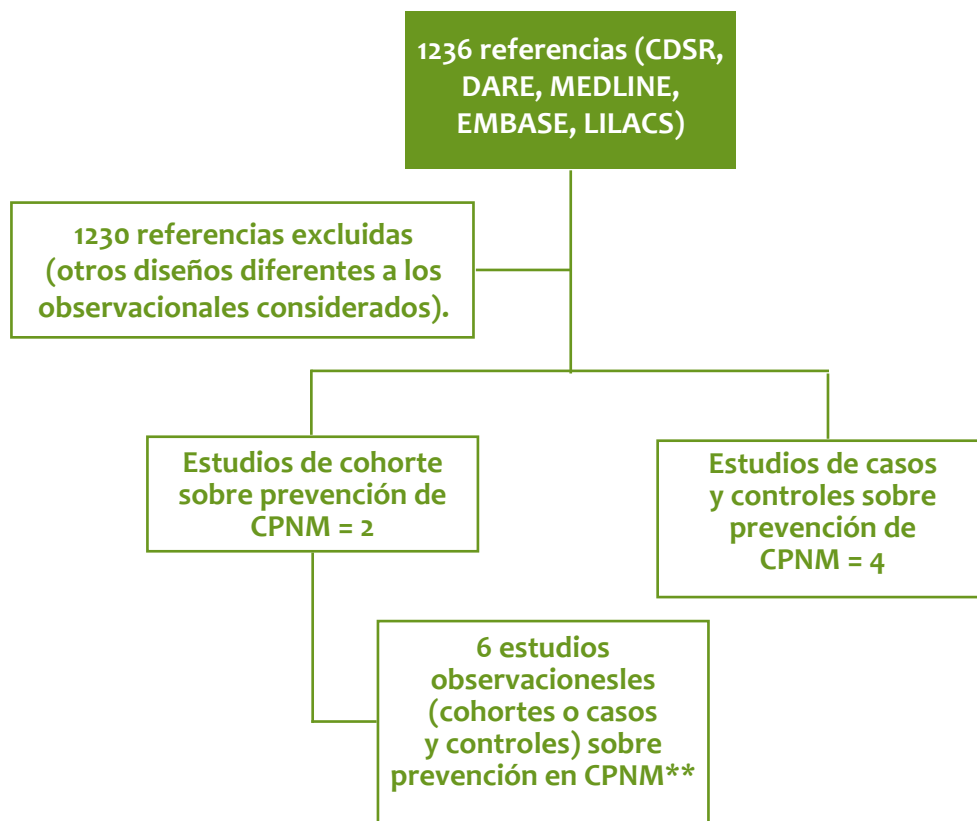
5.4.2 Inclusión de ensayos clínicos para la prevención del Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular).



ID referencia	Decisión	Comentario
Hillhouse, J., R. Turrisi, et al. (2008).	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Hornung, R. L., P. A. Lennon, et al. (2000).	Excluido	Estudio piloto.
Jung, G. W., A. Senthilselvan, et al. (2010).	Excluido	Estudio de antes y después no adecuado para responder la pregunta.
Mayer, J. A., D. J. Slymen, et al. (2007)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Neale, R., G. Williams, et al. (2002).	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
van der Pols, J. C., G. M. Williams, et al. (2006).	Excluido	Estudio de cohorte de participantes en un ECA previo.
Weinstock, M. A., J. S. Rossi, et al. (2002).	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Roberts, D. C. and D. Black (2009).	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Reeder, A. I., J. A. Jopson, et al. (2012).	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Emmons KM, et al. (2010)	Excluido	No reporta IC para algunos OR calculados por regresión. Los detalles de dicha regresión no se presentan en el estudio. La evaluación de desenlaces es muy poco clara y la tabla 2 no es clara al momento de leer e interpretar
Aitken (2006)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Azizi (1997)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Boer (2006)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Buller (2000)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.

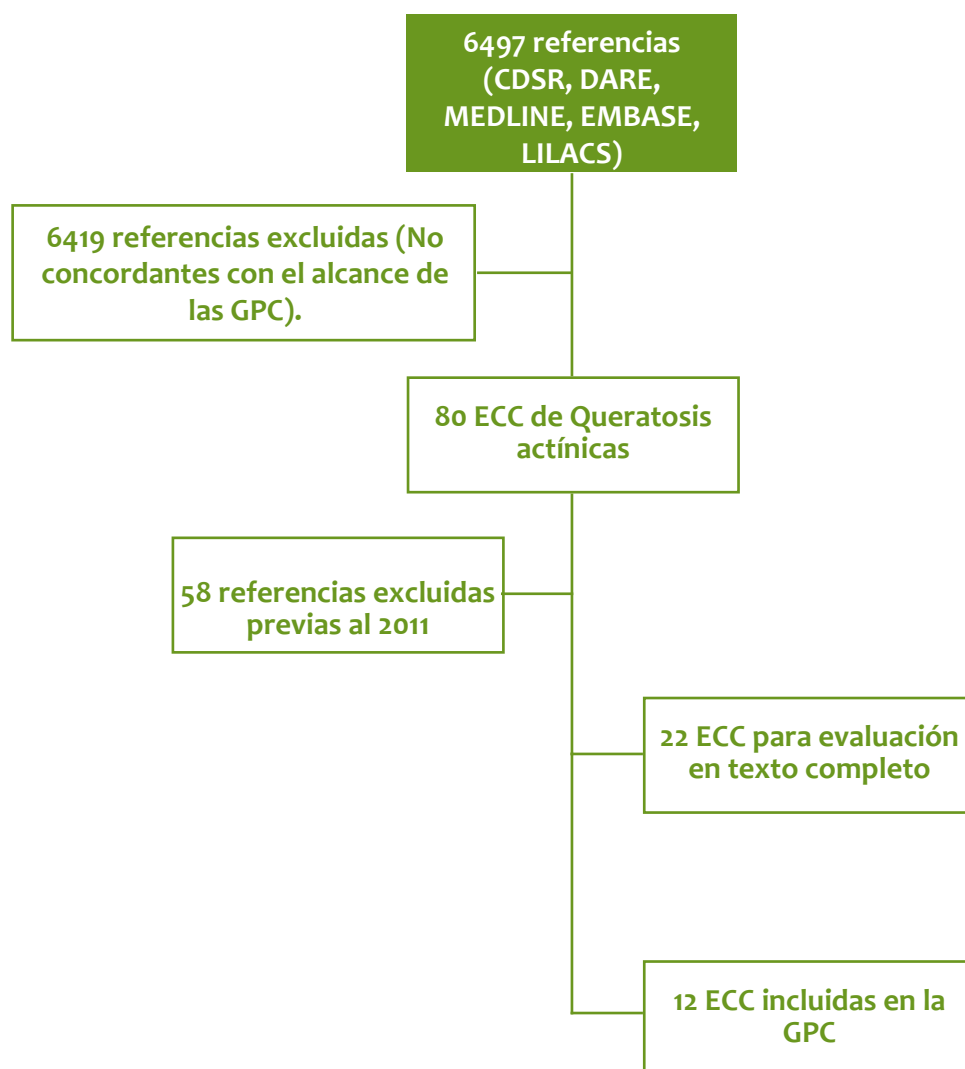
Glanz (2001)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Glanz (2002)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Gritz (2005)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Harry (2012)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Hawkes (2012)	Excluido	Es un protocolo.
Heinen (2007)	Excluido	Es un estudio de cohorte
Hillhouse (2002)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.
Buller (1997)	Excluido	Calidad metodológica muy baja. Aleatorización no reportada, no es claro si son grupos similares, desenlaces no relevantes.

5.4.3 Inclusión de estudios de cohorte y casos y controles para la prevención del Cáncer de Piel no Melanoma (Queratosis actínica, Carcinoma escamocelular de Piel, Carcinoma Basocelular).



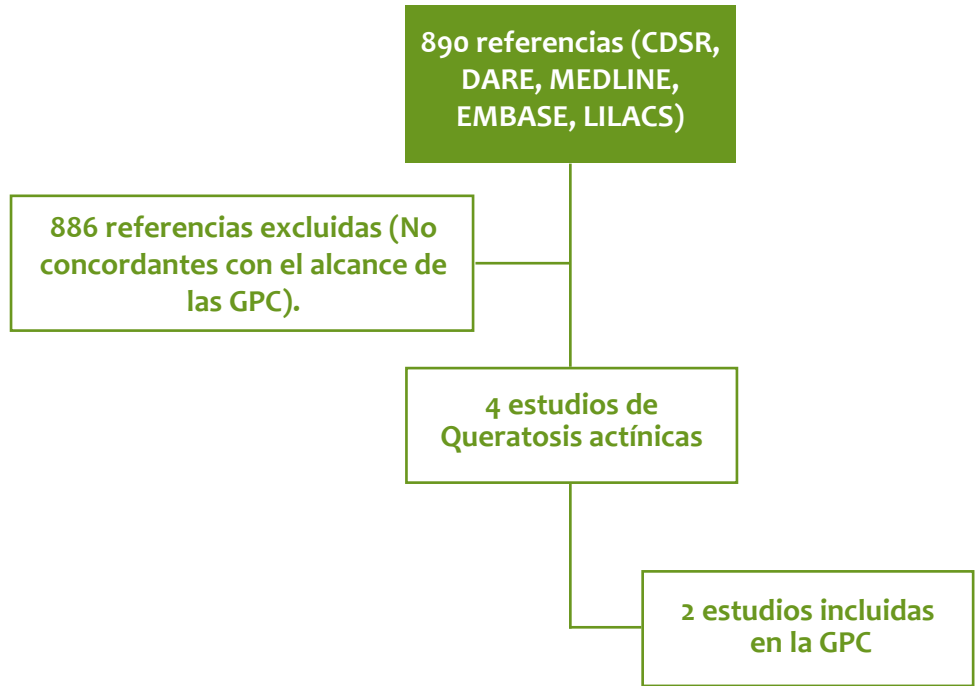
****Los 2 estudios de cohorte y los 4 estudios de casos y controles fueron incluidos.**

5.4.4 Inclusión de ensayos clínicos para el tratamiento del Cáncer de Piel no Melanoma: Queratosis actínica



ID referencia	Decisión	Comentario
Reeder 2012 (98)	Excluido	Es un ECC acerca de estrategias preventivas
Martin 2013 (99)	Excluido	La referencia presenta información narrativa acerca del Ingenol Mebutato.
Pflugfelder 2012 (100)	Excluido	El artículo referencia a un estudio abierto. Se dispone de ensayos clínicos aleatorizados con cegamiento relacionados con el Diclofenaco en QA.
Martin 2012 (101)	Excluido	La referencia presenta información narrativa acerca del Diclofenaco gel.
Gilchrest 2012 (102)	Excluido	El artículo presenta una intervención preventiva en cáncer de piel melanoma.
Sotiriou 2012 (103)	Excluido	El artículo presenta información sobre PDT-ALA, técnica en desuso para el tratamiento de QA.
Kelleher 2012 (104)	Excluido	La referencia presenta información narrativa acerca de la terapia fotodinámica.
Stangeland 2012 (105)	Excluido	El estudio refiere al manejo del dolor durante la administración de terapia fotodinámica.
Serra-Guillen 2012 (106)	Excluido	Se dispone de otros estudios de mejor calidad para el tema evaluado.
Pandey 2012 (107)	Excluido	El artículo presenta información acerca de la extensión folicular y su asociación con el pronóstico en QA.

5.4.5 Inclusión de estudios para el seguimiento del Cáncer de Piel no Melanoma: Queratosis actínica.



ID referencia	Decisión	Comentario
Farhi 2013 (108)	Excluido	El artículo presenta los resultados al seguimiento de pacientes tratados con PDT-MAL en Francia.
Criscione 2009 (109)	Excluido	El artículo presenta los hallazgos al seguimiento de pacientes con QA (historia natural).

5.5 Anexo 6. Evaluación de la calidad de estudios para la selección

SIGN – Evaluación de ensayos clínicos aleatorizados -

Referencia	Año	Preg. Clínica	PR1_01	PR1_02	PR1_03	PR1_04	PR1_05	PR1_06	PR1_07	PR1_08	PR1_09	PR1_00	PR2_01	PR2_02	PR2_03	PR2_04
Dirschka T, et al. Br J Dermatol. 2013 Apr;168(4):82-5-36.	2013	QA08	Si	Si	Si	CS	Si	Si	Si	5,0% (33/663)	Si	Si	2	Si	Si	Se confirmó la alta eficacia y seguridad a largo plazo (6 y 12 meses) después de la última PDT con BF-200 tratamiento ALA en comparación con el tratamiento de MAL o placebo durante el período de seguimiento del estudio
Scola N, et al. Br J Dermatol. 2012 Dec; 167(6):1366-73.	2012	QA08	Si	Si	Si	CS	Si	Si	Si	37,5% (12/32)	Si	Si	1	Si	Si	La comparación de la PDT y la ablación con láser u dióxido de carbono CO2-LA son opciones terapéuticas eficaces para múltiples QA. La PDT parece ser superior en términos de reducción de las QA y el nivel de satisfacción de

Referencia	Año	Preg- Clinic a	PR1_01	PR1_02	PR1_03	PR1_04	PR1_05	PR1_06	PR1_07	PR1_08	PR1_09	PR1_10	PR2_01	PR2_02	PR2_03	PR2_04
																los investigadores
Schmieder GJ, et al. J Drugs Dermatol. 2012 Dec; 11(12):1483-9.	2012	QA08	Si	Si	Si	Si	CS	Si	1,4% (69/70)	Si	Si	Si	Si	Si	Si	La comparación de la seguridad y eficacia del uso de luz azul ALA-PDT versus luz azul placebo (VEH) en el tratamiento de QA en extremidades y la evaluación del efecto de oclusión después de su respectiva aplicación, mostró mayor eficacia e la desaparición de las lesiones con ALA=PDT

Referencia	Año	Preg- Clínic a	PR1_01	PR1_02	PR1_03	PR1_04	PR1_05	PR1_06	PR1_07	PR1_08	PR1_09	PR1_00	PR2_01	PR2_02	PR2_03	PR2_04
Hadley J, et al. Dermatol Surg. 2012 May; 38(5):722-7.	2012	QA08	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	18,0% (50/60)	Si	CS	1	Si	Si	La comparación de la eficacia y tolerancia a la PDT con ALA-PDT e imiquimod crema al 5% mostró una tasa de aclaramiento un poco más alta y mayor de reducción para ALA-PDT con un mayor índice de calidad de vida a partir de las medidas secundarias de los resultados. Se reconoce que el tamaño de muestra es una limitación del estudio.

Referencia	Año	Preg- Clínic a	PR1_01	PR1_02	PR1_03	PR1_04	PR1_05	PR1_06	PR1_07	PR1_08	PR1_09	PR1_10	PR2_01	PR2_02	PR2_03	PR2_04
Wiegell SR, et al. Br J Dermatol. 2012 Jun;166(6):1327-32.	2012	QAo8	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	0%	Si	1	Si	Si	Si	La evaluación del uso de luz natural en la PDT para los diferentes grados de QA mediante la utilización de un protector solar con factor 20 y la aplicación de MAL y su posterior exposición a la luz solar finalizada la terapia en el verano no presentó diferencias significativas en la respuesta de la lesión con una exposición de hora y media y dos horas y media a la PDT. Las lesiones tipo II y III se redujeron después de 3 meses con el tratamiento de

QUESTION

Referencia	Año	Preg- Cínic a	PR1_o 1	PR1_o 2	PR1_o 3	PR1_o 4	PR1_o 5	PR1_o 6	PR1_o 7	PR1_o8 (45/42)	PR1_o 9	PR1_o 0	PR2_o 1	PR2_o 2	PR2_o3	PR2_o4
Stangeland KZ, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Jul; 26(7):849-54.	2012	QA08	Si	Si	Si	CS	CS	CS	CS	4.3% (45/42)	CS	Si	1	Si	Si	La evaluación del efecto del aire frío para aliviar el dolor durante la MAL-PDT en la puntuación de disminución del dolor general en la zona que recibió el aire frío y la disminución en el eritema después de 1 hora y 24 horas de la terapia. El aire frío es un método eficaz para aliviar el dolor moderado, es un método sencillo y de bajo costo no invasivo y que puede ser usado en diferentes partes del cuerpo.

Referencia	Año	Preg-Clínica	PR1_01	PR1_02	PR1_03	PR1_04	PR1_05	PR1_06	PR1_07	PR1_08	PR1_09	PR1_10	PR2_01	PR2_02	PR2_03	PR2_04
Serra-Guillen C., et al. Br J Dermatol. 2011 Feb; 164 (2):429-33.	2011	QA08	Si	Si	Si	3	Si	Si	Si	0%	Si	NA	1	Si	Si, teniendo en cuenta la eficacia de los tratamientos y el buen nivel de tolerancia reportado para lesiones en cara o el cuero cabelludo	Se reporta un alto nivel de satisfacción y tolerancia a los tratamientos con PDT e iniquimod para los pacientes que presentan QA en cara y cuero cabelludo, siendo mayor para PDT
Galitzer Bl., J Drugs Dermatol. 2011 Oct; 10 (10):1124-32.	2011	QA08	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	0%	Si	CS	1	Si	Si	Se evidencia un decremento significativo en las lesiones después de 8 semanas de tratamiento pre PDT con tazarotene en gel en las áreas afectadas. Puede haber variaciones dependiendo de los recuentos invisibles de la lesión y de la forma de aplicación de la

Referencia	Año	Preg- Clic a	PR1_o 1	PR1_o 2	PR1_o 3	PR1_o 4	PR1_o 5	PR1_o 6	PR1_o 7	PR1_o8	PR1_o 9	PR1_o 0	PR1_o 1	PR2_o 1	PR2_o 2	PR2_o3	PR2_o4
Foley P, et al. J Drugs Dermatol. 2011 Dec; 10(12):1432-8.	2011	QAo8	Si	Si	Si	CS	Si	Si	Si	21,1% (15/71)	Si	3	1	Si		Si	crema por parte de los pacientes de acuerdo con las instrucciones. Llama la atención que el estudio se practica a partir de la observación de únicamente 10 sujetos.
			Si	Si	Si												La comparación de la respuesta a las lesiones después de 12 meses de tratamiento con IMQ versus crioterapia fue más alta con crioterapia repetida, pero los resultados cosméticos fueron mejores con IMQ

Notas= 1.1 = La dirección del estudio tiene una pregunta apropiada y claramente enfocada; 1.2 = la asignación de los sujetos al tratamiento de los grupos es aleatoria; 1.3 = una adecuada se utiliza el método de cegamiento; 1.4 = sujetos y los investigadores se mantienen ‘ciegos’ sobre la asignación al tratamiento; 1.5 = el tratamiento y control de los grupos son similares al comienzo del juicio; 1.6 = la única diferencia entre los grupos es el tratamiento de la investigación; 1.7 = todos los resultados relevantes se miden en forma estándar, válida y fiable; 1.8 = Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento del estudio abandonaron antes de que se completara el estudio?; 1.9 = todos los temas son analizados en los grupos que fueron aleatoriamente asignados (a menudo referida como intención intention to treat análisis); 1.10 = donde el estudio se lleva a cabo en más de un sitio, los resultados son comparables para todos los sitios; 2.1 = Cómo se hizo el estudio para minimizar el sesgo?; 2.2 = teniendo en cuenta consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, es cierto que el efecto general es debido a la intervención del estudio?; 2.3 = son directamente aplicables al grupo de pacientes dirigido por esta pauta de los resultados de este estudio?; 2.4 = Resumir las conclusiones de los autores.

AMSTAR - Evaluación de revisiones sistemáticas –

Nº.	REFERENCIA	T E M A	A M S_ 01	A M S_ 02	A M S_ 03	A M S_ 04	A M S_ 05	A M S_ 06	A M S_ 07	A M S_ 08	A M S_ 09	A M S_ 10	A M S_ 11	SUM A_S MPL E	COMEN TARIO
57	Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer: an international consensus. International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol. 2007;56(1):125-143.	Q A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	No calificable, No es RSL
60	Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. Br J Dermatol. 2013 May 6. The Natural History of Actinic Keratosis: A Systematic Review. 23647091.	Q A	Si	N o	N o	N o	N o	N o	N o	N o	N o	N o	Si	2	Excluido
61	Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W	Q A	C A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	C A	9	Incluido

Notas: Artículo 1 = Diseño a priori; Artículo 2 = extracción de datos de selección/estudio duplicado; Artículo 3 = búsqueda bibliográfica completa; Artículo 4 = criterio de inclusión-estado de la publicación; Artículo 5 = lista de estudios proporcionados; Tema 6 = características de los estudios incluidos proporcionados; Tema 7 = calidad científica de los estudios incluidos evaluaron & documentada; Artículo 8 = calidad científica de los estudios incluidos en la formulación de conclusiones; Tema 9 = métodos utilizados para combinar los resultados de estudios apropiados; Artículo 10 = sesgo de publicación evaluado; Artículo 11 = conflicto de interés indicado.

5.6 Anexo 7. Tablas de evidencias GRADE

C. ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención primaria del carcinoma de piel no melanoma?

Question: Should Use of protector solar be used for Reducción de queratosis actínica? Bibliography: Thompson et al. Reduction of solar keratoses by regular sunscreens by regular sunscreen use. N Engl J Med 1993; 329:1149-51.											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects <i>Time frame is 1 año</i>	
							With Control	With Uso de protector solar			
Incidencia (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Nuevas lesiones de queratosis actínica confirmadas por dermatólogo)											
3498 (1 study) 1 years	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	508/1642 333/1856 (30.9%) ⁴ (17.9%) ³		RR 0.58 (0.51 to 0.65) ⁵	Study population	
										309 INC per 1000 ⁴	130 fewer INC per 1000 (from 108 fewer to 152 fewer)
										Moderate	

Question: Should Medidas educativas be used for prevención cáncer de piel?										
Bibliography: Abar B.W., Turrisi R et al. . Preventing skin cancer in college females: heterogeneous effects over time. Health Psychol 2010; 29(6): 574-82.										
Quality assessment						Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects <i>Time frame is 6 meses</i>
							With Control	With Medidas educativas		
Incidencia (CRITICAL OUTCOME; measured with: Promedio de sesiones de bronceo artificial al final del seguimiento (octubre a marzo); range of scores: 0-4; Better indicated by lower values)										
379 (1 study) 6 months	serious ¹	serious ²	serious ³	serious ⁴	undetected	⊕⊕⊕⊖ VERY LOW ^{1,2,3,4} due to risk of bias, inconsistency, indirectness, imprecision	204	175 ⁵	-	The mean incidencia in the intervention groups was 0.9 lower (0 to 0 higher) ^{6,7}
Incidencia (2) (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Porcentaje de mujeres que no se broncearon en el último mes de seguimiento (marzo) ⁸)										
	serious ¹	serious ²	serious ³	serious ⁴	undetected					Study population

No es claro el método de aleatorización, no se reporta ocultamiento de la secuencia de asignación.

No son muy claras las características de la población incluida. Las pacientes provienen de 2 universidades pero no se informan las características de cada una de ellas. No se reporta tabla 1 de características sociodemográficas.

El desenlace que se pretende evaluar es la incidencia de CPNM, sin embargo, el desenlace aquí medido (menor exposición a cámaras de bronceo) es una variable proxy de la incidencia de CPNM, que en teoría, a futuro podría impactar en la disminución de la misma.

No se reporta cálculo de tamaño muestral.

La intervención se trataba de un libro de 24 páginas que fue profesionalmente ilustrado y que incluía 6 ítems: perspectiva histórica del bronceo, creencias, efectos de los rayos UV sobre la piel, aspectos asociados al bronceo artificial, guías para disminuir el bronceo artificial y alternativas para mejorar apariencia.

No reportado

Diferencia de medias entre intervención y control: al mes 0.2, a 2 meses (-0.2), a 3 meses (-0.8), a 4 meses (-1.1), a 5 meses (-0.1), a los 6 meses (-0.9)

Mujeres que reportaron no haberse bronceado en el último mes

Calculado por EPI-INFO 7

Question: Should Mensajes de texto be used for Mejorar adherencia al uso de protección solar?										
Bibliography: Armstrong AW, Watson AJ et al. Text-message reminders to improve sunscreen use: a randomized, controlled trial using electronic monitoring. Arch Dermatol. 2009; 145(11):1230-6.										
Quality assessment						Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is 6 semanas
							With Control	With Mensajes de texto		
Incidencia de CPNM (CRITICAL OUTCOME; measured with: Número de días en que participantes aplicaron protector solar; range of scores: 0-42; Better indicated by higher values)										
70 (1 study) 6 weeks	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	serious ³	undetected	⊕⊕⊕⊕ ^{2,3} LOW due to indirectness, imprecision	35	35	-	The mean incidencia de cpnm in the control groups was 12.6 Días The mean incidencia de cpnm in the intervention groups was 23.6 higher (20.2 to 26.9 higher) ⁴
Adherencia al uso de protector solar (Copy) (CRITICAL OUTCOME; measured with: Número de días en que participantes aplicaron protector solar; range of scores: 0-42; Better indicated by higher values)										
70 (1 study) 6 weeks	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	undetected	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ³ due to imprecision	35	35	-	The mean adherencia al uso de protector solar (copy) in the control groups was 12.6 Días The mean adherencia al uso de protector solar (copy) in the intervention groups was

[illegible]

2395 (1 study) 23 months	no serious inconsistency	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, indirectness	4/1366 (0.29%) ⁴ 304/1029 (29.5%) ³	RR 100.9 (37.7 to 269.7)	3 INC per 1000 ⁴	293 more INC per 1000 (from 107 more to 787 more)
						Low	
						4	-
						High	
						1000 INC per 1000 ⁴	1000 more INC per 1000 (from 1000 more to 1000 more)
Incidencia (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Uso de sombrero en primavera)							
2395 (1 study) 23 months	no serious inconsistency	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕⊖ LOW ^{1,2} due to risk of bias, indirectness	15/1366 (1.1%) 417/1029 (40.5%)	RR 36.9 (22.2 to 61.4)	Study population	
						11 INC per 1000	394 more INC per 1000 (from 233 more to 663 more)
						Low	
						-	

250 (1 study) 2 months	serious ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	125	125 ⁵	-	The mean tomar el sol in the intervention groups was 2.77 higher (0 to 0 higher)	The mean tomar el sol in the control groups was 3.98 PUNTOS ¹
Quemaduras solares (CRITICAL OUTCOME; measured with: quemaduras solares durante primeros 2 meses de seguimiento ⁶ ; range of scores: 1-5; Better indicated by lower values)											
250 (1 study) 2 months	serious ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	125	125 ⁵	-	The mean quemaduras solares in the intervention groups was 0.20 higher (0 to 0 higher)	The mean quemaduras solares in the control groups was 0.45 PUNTOS ⁶
Uso de ropa protectora (CRITICAL OUTCOME; measured with: Frecuencia de uso de ropa como protección a radiación solar ⁷ ; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values)											
250 (1 study) 2 months	serious ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	125	125	-	The mean uso de ropa protectora in the intervention groups was 2.34 higher (0 to 0 higher)	The mean uso de ropa protectora in the control groups was 1.65 PUNTOS ⁷
Uso de protector solar (CRITICAL OUTCOME; measured with: Frecuencia de uso del protector solar ⁷ ; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values)											
250 (1 study) 2 months	serious ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3,4} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	125	125	-	The mean uso de protector solar in the intervention groups was 2.21 PUNTOS ⁷	The mean uso de protector solar in the control groups was 2.21 PUNTOS ⁷

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Uso de protector solar (1 AÑO) (CRITICAL OUTCOME; measured with: Frecuencia de uso del protector solar ⁷ ; range of scores: 0-4; Better indicated by higher values)									
250 (1 study) 2 months	serious ²	serious ³	no serious indirectness	serious ⁴	undetected	⊕⊖⊖⊖ VERY LOW ^{3,4} due to risk of bias, inconsistency, imprecision	125 125	-	The mean uso de protector solar (1 año) in the intervention groups was 2.74 higher (0 to 0 higher)
									The mean uso de protector solar (1 año) in the control groups was 2.60 PUNTOS ⁷

¹ Se utilizó una escala ordinal para medir exposición al sol a los 2 meses: 0=nunca 1=una vez, 2=2 veces, 3=una vez por semana, 4=2 veces por semana, 5=3-5 veces por semana, 6=todos los días

² No se aclaró el método de aleatorización ni se reporta ocultamiento.

³ En la tabla de características sociodemográficas de los grupos comparados aunque no se reportan valores P, pueden apreciarse diferencias entre los dos grupos.

⁴ No se reporta cálculo de tamaño muestral.

⁵ La intervención incluía, explicar a los participantes sobre las características y uso del bronceador sin sol, los participantes lo aplicaron sobre su cuerpo y podían apreciar los cambios que éste generaba. Se informaba de beneficios de esta forma de bronceo con respecto al bronceo con exposición solar. Se les indicó las limitaciones del bronceador sin sol (no brinda protección solar). También se les repartió volantes informativos sobre el cáncer de piel. Asimismo se tomaron fotos con cámaras UV, para mostrar a los participantes los cambios inducidos en la piel que no son visibles. Por otra parte, los participantes recibieron protector solar y a los 10 meses se les envió por mail la foto tomada con la cámara UV como recordatorio para no exponerse al sol.

⁶ Se utilizó la escala siguiente: 1=una quemadura, 2=2 quem., 3=3quem., 4=4 quem., 5=5 o más quem.

⁷ Se utilizó la siguiente escala: 0=nunca, 1=raramente, 2=algunas veces, 3=frecuentemente, 4=siempre

Question: Should Use of protector solar a largo plazo be used for Prevención de Cáncer de Piel?										
Bibliography: van der Pols JC, Williams GM, Neale RE, Clavarino A, Green AC.. Long-term increase in sunscreen use in an Australian community after a skin cancer prevention trial. Prev Med. 2006 Mar;42(3):171-6										
Quality assessment							Summary of Findings			
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is 5 años de seguimiento
							With Control	With Use of protector solar a largo plazo		
Adherencia (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Uso regular de protección solar 5 años después del ensayo clínico inicial en pacientes que no empleaban protector solar o lo usaban ocasionalmente ¹)										
662 (1 study) 5 years	serious ²	serious ³	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ LOW ^{2,3,6,7} due to risk of bias, inconsistency, large effect, plausible confounding would change the effect	37/336 (11%) ⁵	65/326 (19.9%) ⁴	RR 2 (1.3 to 3.2)	Study population
							Moderate			
							5	-		

¹ Porcentaje de participantes que reportaron una frecuencia promedio de uso de protección solar de más de 3-4 días por semana (media > 0 = 3-5)

² La recolección de información se llevó a cabo por medio del autorreporte de los participantes en cuestionarios diseñados y enviados por los investigadores. De los pacientes de la cohorte inicial (los que participaron en el ensayo) solo 63% completaron el seguimiento de 5 años.

³ Los pacientes que se perdieron en el seguimiento presentaban diferencias importantes con respecto a los que completaron el seguimiento. Los pacientes perdidos tenían historia de quemaduras solares más frecuentes, mayor exposición a bronceo y menos uso de bloqueador solar.

⁴ Uso diario de protector solar

⁵ Uso discrecional o no uso

⁶ RR=2 (IC 95%: 1.3-3.2)

⁷ Al controlar las variables de confusión se mantiene la asociación

Question: Should Uso de bloqueador solar be used for Disminuir incidencia de CBC y CEC?											
Bibliography: van der Pols JC1, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC.. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(12):2546--8											
Quality assessment						Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is Personas de la comunidad	
							With Control	With Uso de bloqueador solar			
										Risk with Control	Risk difference with Uso de bloqueador solar (95% CI)
Incidencia de CBC (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con CBC confirmados histológicamente)											
					undetected					Study population	

1484 (1 study) 9 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision		⊕⊕⊕⊕ MODERATE ³ due to plausible confounding would change the effect	119/740 (16.1%) ² 121/744 (16.3%) ¹	RR 1.02 (0.78 to 1.35)	161 ICBC per 1000 ² 3 more ICBC per 1000 (from 35 fewer to 56 more)
Incidencia de CEC (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con CEC confirmados histológicamente)									
1484 (1 study) 9 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{3,4} due to large effect, plausible confounding would change the effect	76/740 (10.3%) ² 51/744 (6.9%) ¹	RR 0.65 (0.45 to 0.94)	Study population 103 ICEC per 1000 ² 36 fewer ICEC per 1000 (from 6 fewer to 56 fewer)
Moderate									
² -									

¹ Uso diario de protector solar medido a través de cuestionarios hechos a los participantes

² No uso diario de protector solar medido a través de cuestionarios hechos a los participantes

³ Se mantienen controladas las posibles variables de confusión por la aleatorización del ensayo clínico inicial

⁴ RR:0.65 (IC 95%: 0.45-0.94) - protector solar como factor protector contra CEC.

Question: Should Dieta baja en grasa be used for Reducir incidencia de CPNM?

Bibliography: Gamba eta al. Low-fat diet and skin cancer risk: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22(9):1509-19.

Quality assessment						Summary of Findings		
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)	Anticipated absolute effects Time frame is 8.1 años
							With Control	Risk with Control
							With Dieta baja en grasa	Risk difference with Dieta baja en grasa (95% CI)
Incidencia de CPNM (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Autorreporte de CPNM-Confirmación médica)								
0 (1 study) 8.1 years	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕ MODERATE ¹ due to risk of bias	- ²	HR 0.98 (0.92 to 1.04)
								Moderate
								-

¹ No reporta método de aleatorización ni de ocultamiento.

² Dieta con disminución de grasa en un 20%, incremento de frutas, vegetales y cereales.

Question: Should Intervenciones educativas ("Block the Sun, Not the Fun") be used for Prevención de cáncer de piel? Bibliography: Crane LA, Schneider LS, Yohn JJ, Morelli JG, Plomer KD. "Block the sun, not the fun": evaluation of a skin cancer prevention program for child care centers. Am J Prev Med. 1999;17(1):31-7.									
Quality assessment					Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Anticipated absolute effects Time frame is 1 año
							With Control	With Intervencions educativas ("Block the Sun, Not the Fun")	Risk with Control Intervencions educativas ("Block the Sun, Not the Fun") (95% CI)
Actitudes y conocimientos (measured with: Encuesta hecha a directores de instituciones educativas y a padres; Better indicated by higher values)									
27 (1 study) 1 years	serious ¹	very serious ²	no serious indirectness	no serious imprecision ³	undetected	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{2,3} due to risk of bias, inconsistency	14 ⁶	13 ^{4,5}	The mean actitudes y conocimientos in the control groups was 52 PUNTOS ⁸ The mean actitudes y conocimientos in the intervention groups was 57 higher (0 to 0 higher) ⁷

¹ No se reporta ocultamiento de la secuencia de asignación ni método de aleatorización

² El estudio no reporta características sociodemográficas de los colegios asignados a cada brazo

³ No valorable dado que se trata de un experimento de base poblacional

⁴ Intervención: mejoramiento de protección solar de los niños por parte de las instituciones, de los padres y mediante la educación de los niños. Promoción de conductas de protección solar como aplicación de protector solar SPF 15 en la mañana y en la tarde, actividades al aire libre antes de las 10 am y después de las 3 pm, incrementar lugares de sombra, juego de los niños en lugares bajo la sombra y uso de sombreros. Se incluyeron talleres para cuidadores de las instituciones educativas y educación para padres.

⁵ 13 instituciones educativas

⁶ 14 instituciones educativas ⁷ Ver tablas de reporte adjuntas

⁸ Escala de actitudes y conocimientos aplicada los directores de las instituciones

Question: Should Programa educativo be used for Adopción de políticas en centros educativos para prevenir el CP?

Bibliography: Buller DB et al. Motivating public school districts to adopt sun protection policies: a randomized controlled trial. Am J Prev Med. 2011;41(3):309-16.

Quality assessment							Summary of Findings					
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects <i>Time frame is 5 años</i>		
							With Control	With Programa educativo		Risk with Control	Risk difference with Programa educativo (95% CI)	
Adopción de políticas (CRITICAL OUTCOME; assessed with: % Colegios que adoptaron Políticas												
100 (1 study) 5 years	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ MODERATE ¹ due to risk of bias	(12%)	(24%) ^{2,3}	p=0.142	Study population		
										See comment	-	
										Moderate		
										-	-	

¹ No se reporta método de aleatorización ni ocultamiento.

² Intervención: información sobre cáncer de piel, prevención del mismo, guías del CDC para prevención del cáncer de piel en escolares, sitio web con información sobre radiación UV, cáncer de piel, papel de los colegios en la seguridad frente a exposición solar, herramientas interactivas para evaluar la seguridad frente a exposición solar en el colegio, experiencias de otros colegios o comunidades.

³ Se realiza un ANCOVA cuya tabla se reporta a continuación.

Question: Should Programa Educativo (Living in the sun) be used for Efectividad para modificar conocimientos, actitudes y conductas sobre protección solar? Bibliography: Sancho-Garnier H, Pereira B, Césarini P., A cluster randomized trial to evaluate a health education programme “Living with Sun at School”. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2012;9(7):2345-61.											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is 1 año	
							With Control	With Programa Educativo (Living in the sun)			
Modificación de conocimientos (IMPORTANT OUTCOME; assessed with: Cuestionarios contestados por los estudiantes previa estandarización del instrumento)											
0 (1 study) 1 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	See comment	-	.1,2	.3	Study population	
										See comment ⁴	-
										Moderate	
										4	-

¹ Grupo de intervención: 798 niños

² Intervención: talleres a los niños orientados a aumentar sus conocimientos sobre el Sol, características, relación con la Tierra, beneficios y riesgos de la exposición solar. Se realizaron 10 talleres en 3 meses.

³ A continuación se presentan las tablas de respuesta para cada uno de los ítems evaluados.

⁴ Grupo control: 567 niños

Question: Should Celecoxib be used for Prevención de CPNM?

Bibliography: Elmetts CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Natl Cancer Inst. 2010;102(24):1835-44

Quality assessment							Summary of Findings			
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects <i>Time frame is 11 meses</i>
							With Control	With Celecoxib		
Incidencia de QA (CRITICAL OUTCOME; measured with: Lesiones nuevas de queratosis actínica; Better indicated by lower values)										
240 (1 study) 9 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	118	122	-	The mean incidencia de qa in the control groups was 9.6 Lesiones ³ 8.5 higher (6.9 to 10.1 higher)
Incidencia de CBC a seis meses de seguimiento (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Número de CBC)										
240 (1 study) 6 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	118/118 (100%)	122/122 (100%)	RR 0.41 (0.13 to 1.29)	Moderate
										-
Incidencia de CEC a seis meses de seguimiento (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Número de CEC)										

240 (1 study) 6 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	118/118 (100%)	122/122 (100%)	RR 0.71 (0.27 to 1.86)	Moderate
Incidencia de CBC a 11 meses de seguimiento (Copy) (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Número de CBC)										
240 (1 study) 11 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	118/118 (100%)	122/122 (100%)	RR 0.44 (0.19 to 0.99)	Moderate
Incidencia de CEC a 11 meses de seguimiento (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Número de CEC)										
240 (1 study) 11 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	118/118 (100%)	122/122 (100%)	RR 0.42 (0.19 to 0.92)	Moderate
Eventos adversos serios (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Frecuencia de EA en grupo de tratamiento y grupo control)-Infecciones, desórdenes gastrointestinales, m.esq, piel, HTA.										
239 (1 study) 9 months	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊖ MODERATE ² due to risk of bias	7/118 (5.9%)	9/121 (7.4%)	RR 1.25 (0.48 to 3.26) ⁴	Study population
									59 EA per 1000	15 more EA per 1000 (from 31 fewer to 134 more)
Moderate										

¹ "Los individuos elegidos para participar debían ser mayores de 18 años de edad y tener un tipo de piel reactiva según la clasificación o fototipo Fitzpatrick de I, II o III. Todos los sujetos debían tener 10-40 queratosis actínicas en las extremidades superiores, cuello, cara y cuero cabelludo en el momento de entrada en el estudio y un diagnóstico histológico previo de por lo menos una queratosis actínica o cáncer de piel no melanoma".

² No se reporta ocultamiento de la secuencia de aleatorización

³ IC 95%: 7.4-11.8.

⁴ Calculado por Epi-info 7.0

Author(s): RODRÍGUEZ AE

Date: 2013-08-31

Question: Should Protección solar y betacaroteno be used for prevention of CBC o CEC?

Settings: Comunidad

Bibliography: Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A. 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(9180):723-9.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Protección solar y betacaroteno	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Incidencia de CBC en pacientes con uso de bloqueador solar (follow-up 4-5 years; assessed with: Pacientes con nuevos casos de CBC)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	- ²	-	RR 1.03 (0.73 to 1.46)	-	 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Incidencia de CEC en pacientes con uso de bloqueador solar (follow-up 4-5 years; assessed with: Pacientes con nuevos casos de CEC)												
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	- ²	-	RR 0.88 (0.5 to 1.56)	-	 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Incidencia de CBC en pacientes con uso de Betacaroteno (follow-up 4-5 years; assessed with: Pacientes con nuevos casos de CBC)												
1		serious ¹				none	- ³	-		-		CRITICAL

	randomised trials	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision			0%	RR 1.04 (0.73 to 1.27)	-	$\frac{0.73}{1.27}$ MODERATE	
Incidencia de CEC en pacientes con uso de Betacaroteno (follow-up 4-5 years; assessed with: Pacientes con nuevos casos de CEC)											
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	- ³	-	RR 1.35 (0.84 to 2.19)	$\frac{0.84}{2.19}$ MODERATE	CRITICAL
								0%	-		

¹ No se reporta método de ocultamiento. No es claro el método de aleatorización.

² Uso diario de bloqueador SPF 15

³ Betacaroteno30mg tabletas

Author(s): RODRÍGUEZ AE

Date: 2013-08-31

Question: Should Tretinoin be used for Preventing CPNM?

Settings: Pacientes con antecedente de CPNM

Bibliography: Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al.; 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(6):1583-90.

Quality assessment						Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		
							Tretinoin	Control	Absolute
Incidencia de CBC (follow-up 5 years; assessed with: Personas con CBC a los 2 años)									
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	238/566 (42%)	258/565 (45.7%)	46 fewer per 1000 (from 91 fewer to 23 more)
								0%	-
									CRITICAL
									MODERATE
Incidencia de CEC (follow-up 5 years; assessed with: Personas con CEC in situ a los 5 años)									
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73/566 (12.9%)	79/565 (14%)	11 fewer per 1000 (from 43 fewer to 34 more)
								0%	-
									CRITICAL
									MODERATE

Incidencia de CEC Invasivo (follow-up 5 years; assessed with: Personas con CEC invasivo a los 5 años)										
1	randomised trials	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	124/566 (21.9%)	140/565 (24.8%)	RR 0.88 (0.72 to 1.09) ²	30 fewer per 1000 (from 69 fewer to 22 more)
								0%		-
										MODERATE
										CRITICAL

¹ No es claro el método de aleatorización. No se menciona si hubo ocultamiento.

² Calculado por Epi-info 7

Author(s): RODRIGUEZ AE
Date: 2013-09-13
Question: Should AINES (CUALQUIER) vs NO AINES be used for Disminuir riesgo de CPNM?
Settings: Población general
Bibliography: Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT.. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer. A population-based Casos y controles study.. Cancer. 2012;118(19):4768-76

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AINES (CUALQUIER)	NO AINES	Relative (95% CI)	Absolute	
Carcinoma escamo-celular (timing of exposure 18 years ⁵ ; assessed with: Registro de Cáncer Danés - Histología)											
1	observational studies ²	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~ ³ dose response gradient ⁴	1921 cases 19163 controls ^{5,6}	0%	OR 0.85 (0.76 to 0.94)	-	<

¹ Años 1990 a 2008. ² Casos y controles ³ Al no controlar los factores de confusión podría diluirse la asociación entre CED y AINES como factor protector ⁴ El artículo reporta que a mayores dosis aunque sea por corto tiempo se genera un efecto protector. ⁵ 839 pacientes con exposición a AINES de un total de 1921 casos con CEC ⁶ 8497 pacientes expuestos a AINES de un total de 19.163 controles ⁷ 5042 pacientes con exposición a AINES de un total de 12.864 pacientes con CBC ⁸ 48.943 pacientes con exposición a AINES de un total de 128.609 controles

Author(s): RODRÍGUEZ AE
Date: 2013-09-13
Question: Should AINES NO SELECTIVOS vs NO AINES be used for Disminuir riesgo de CPNM?
Settings: Población general
Bibliography: Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT.. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer. A population-based Casos y controles study. Cancer. 2012;118(19):4768-76.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AINES NO SELECTIVOS	NO AINES	Relative (95% CI)	Absolute	
Carcinoma Escamocelular (timing of exposure 18 years; assessed with: Registro de Cáncer Danés - Histología)											
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 dose response gradient ^{2,3}	1921 cases 19163 controls ^{4,5}		OR 0.85 (0.75 to 0.97) ⁶	-	CRITICAL
								0%			
Carcinoma Basocelular (timing of exposure 18 years; assessed with: Registro de Cáncer Danés - Histología)											
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 dose response gradient ^{2,3}	12864 cases 128609 controls ^{7,8}		OR 0.91 (0.87 to 0.96) ⁶	-	CRITICAL
								0%			

¹ Casos y controles
² Al no controlar los factores de confusión podría diluirse la asociación entre CBC y AINES no selectivos como factor protector
³ El artículo reporta que a mayores dosis aunque sea por corto tiempo se genera un efecto protector.
⁴ 388 expuestos a AINES no selectivos en un total del 1921 casos de CEC
⁵ 3893 expuestos a AINES no selectivos en un total de 19.163 controles

⁶ Ajustado por regresión logística

⁷ 2541 expuestos a AINES no selectivos en 12864 casos de CBC

⁸ 26128 expuestos a AINES no selectivos de 128.609 controles

Author(s): RODRIGUEZ AE

Date: 2013-09-13

Question: Should AINES SELECTIVOS vs NO AINES be used for Disminuir riesgo de CPNM?

Settings: Población general

Bibliography: Johannesdottir SA1, Chang ET, Mehner F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HT.. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer. A population-based Cases y controles study. Cancer. 2012; 118(19):4768-76

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AINES SELECTIVOS	NO AINES	Relative (95% CI)	Absolute	
Carcinoma Escamocelular (timing of exposure 18 years; assessed with: Registro de Cáncer Danés - Histología)											
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 dose response gradient ²	1921 cases 19163 controls ^{3,4}	0%	OR 0.84 (0.71 to 1) ⁵	-	CRITICAL HIGH
Carcinoma Basocelular (timing of exposure 18 years; assessed with: Registro de Cáncer Danés - Histología)											
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1	12864 cases 128609 controls ^{5,7,8}		OR 1.01 (0.95 to 1.08) ⁵	-	CRITICAL HIGH

						dose response gradient ^{2,6}		0%		-	
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------	--	----	--	---	--

¹ Casos y controles

² Al no controlar los factores de confusión podría diluirse la asociación entre CBC y AINES no selectivos como factor protector

³ 205 Expuestos a AINES selectivos en un total de 1921 casos de CEC

⁴ 2051 expuestos a AINES selectivos en un total de 19163 controles

⁵ Ajustado por regresión logística

⁶ El artículo reporta que a mayores dosis aunque sea por corto tiempo se genera un efecto protector.

⁷ 1418 expuestos a AINES selectivos en un total de 12864 casos de CBC

⁸ 13035 expuestos a AINES selectivos en un total de 128.609 controles

Author(s): RODRIGUEZ AE

Date: 2013-09-14

Question: Should AINES vs NO AINES be used for DISMINUIR RIESGO DE CARCINOMA ESCAMOCELULAR?

Settings: Población general

Bibliography: Asgar MM, Chren MM, Warton EM, Friedman GD, White E. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and cutaneous squamous cell carcinoma. Arch Dermatol. 2010;146(4):388-395

Quality assessment				Effect		Quality		Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients	
							AINES	Relative (95% CI)
							NO AINES	Absolute

Carcinoma Escamocelular (timing of exposure 10 years; assessed with: Registros-Patología - Medición de exposición por autoreporte)

1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	reduced effect for RR >> 1 or RR << 1 ²	415 cases 415 controls ^{3,4}	OR 1.32 (0.92 to 1.89) ⁵	-	MODERATE	CRITICAL
---	------------------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	--	---------------------------------------	-------------------------------------	---	---------------------	----------

Author(s): RODRÍGUEZ AE

Date: 2013-09-14

Question: Should AINES vs NO AINES be used for DISMINUIR RIESGO DE CECY QA?

Settings:

Bibliography: Butler Neale R, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the skin. J Am Acad Dermatol. 2005;53(6):966-72

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality		Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AINES	NO AINES	Relative (95% CI)	Absolute			
Carcinoma Escamocelular (timing of exposure 10 years)													
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ²	-	-	-	-	MODERATE		CRITICAL
								0%		-			
Queratosis Actínica (timing of exposure 10 years)													
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ²	-	-	-	-	MODERATE		CRITICAL
								0%		-			

¹ Casos y controles

² El no incluir los factores de confusión diluiría la asociación. En el estudio se tuvieron en cuenta y se utilizó una regresión logística.

Author(s): RODRÍGUEZ AE

Date: 2013-09-14

Question: Should AINES vs NO AINES be used for DISMINUCIÓN RIESGO DE CPNM?

Settings: Población general

Bibliography: Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Apr;18(4):276-83.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	AINES	NO AINES	Relative (95% CI)	Absolute		
Carcinoma escamocelular (follow-up 5 years; assessed with: CEC confirmado histológicamente en pacientes con uso de AINES durante tiempo del estudio)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ¹	-	-	HR 0.488 (0.275 to 0.869)	-	 MODERATE	CRITICAL
Carcinoma escamocelular (follow-up 5 years; assessed with: CEC confirmado histológicamente en pacientes con uso de AINES desde antes del estudio)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ¹	-	-	HR 1.11 (0.647 to 1.92)	-	 MODERATE	CRITICAL
Carcinoma Basocelular (follow-up 5 years; assessed with: CEC confirmado histológicamente en pacientes con uso de AINES durante el tiempo del estudio)												
1							-	-		-		CRITICAL

	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ¹		0%	HR 0.428 (0.252 to 0.729)	-	 MODERATE	
Carcinoma Basocelular (follow-up 5 years; assessed with: CEC confirmado histológicamente en pacientes con uso de AINES desde antes del estudio)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ¹	-	-	HR 0.879 (0.515 to 1.50)	-	 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

¹ El no incluir los factores de confusión diluiría la asociación. En el estudio se tomaron en cuenta y se utilizó una regresión de cox.

Estudio de cohorte

Author(s): RODRÍGUEZ AE

Date: 2013-09-14

Question: Should AINES vs NO USO DE AINES be used for DISMINUCIÓN RIESGO DE CPNM?

Settings: Población general

Bibliography: Torti DC, Christensen BC, Storm CA, Fortuny J, Perry AE, Zens MS et al. Analgesic and non steroidal anti-inflammatory use in relation to non melanoma skin cancer: a population-based case-control study. Am Acad Dermatol. 2011 ; 65(2): 304–312.

Quality assessment						Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	NO USO DE AINES	Relative (95% CI)	Absolute
Carcinoma Escamocelular (timing of exposure Previo al dx; assessed with: Dx por Dermatólogos)									
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ²	535 cases 462 controls	OR 0.78 (0.59 to 1.03)	-
							0%		-
									CRITICAL
Carcinoma Basocelular (timing of exposure Previo al dx; assessed with: Dx por Dermatólogos)									
1	observational studies ¹	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	increased effect for RR ~1 ²	487 cases 462 controls	OR 0.91 (0.69 to 1.21)	-
							0%		-
									CRITICAL
Queratosis Actínica (timing of exposure Previo al dx; assessed with: Dx por Dermatólogos)									

³ Ver tabla (indica valores beta de regresión)

Author(s):**Date:** 2013-09-12**Question:** Should Bloqueador solar diario vs No bloqueador solar diario be used in Adultos 20-69 años?**Settings:** Prevención primaria de cáncer de piel no melanoma**Bibliography:** 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(9180):723-9.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bloqueador solar diario	No bloqueador solar diario	Relative (95% CI)	Absolute
Incidencia de carcinoma basocelular (follow-up 4.5 years; assessed with: Histológico)										
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	65/812 (8%) ²	63/809 (7.8%) ³	HR 1.03 (0.73 to 1.46)	2 more per 1000 (from 20 fewer to 34 more)
								0%		-
										CRITICAL
Incidencia de carcinoma escamocelular (follow-up 4.5 years; assessed with: Histológico)										
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	22/812 (2.7%) ⁴	25/809 (3.1%) ⁵	HR 0.88 (0.5 to 1.56)	4 fewer per 1000 (from 15 fewer to 17 more)
								0%		-
										CRITICAL

Eventos adversos (follow-up 4-5 years)										
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	41/812 (5%) ⁴	0/809 (0%) ⁵	-	MODERATE
								0%		
IMPORTANT										

¹ Tamaño de muestra insuficiente
² Incidencia: 2588 por 100 000
³ Incidencia: 2509 por 100 000
⁴ 876 por 100 000
⁵ 996 por 100 000

Date: 2013-09-12

Settings: Prevención primaria de cáncer de piel no melanoma

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Betacaroteno	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Incidencia de carcinoma basocelular (follow-up 4.5 years; assessed with: Histológico)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious¹	none	102/820 (12.4%)²	93/801 (11.6%)³	HR 1.04 (0.73 to 1.27)	4 more per 1000 (from 30 fewer to 29 more)	77/777 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Incidencia de carcinoma escamocelular (follow-up 4.5 years; assessed with: Histológico)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious¹	none	40/820 (4.9%)²	28/801 (3.5%)⁴	HR 1.35 (0.84 to 2.19)	12 more per 1000 (from 6 fewer to 40 more)	77/777 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Evento adverso (Muerte) (follow-up 4.5 years)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	11/820 (1.3%) ²	21/801 (2.6%) ³	RR 0.5 (0.3 to 1.1)	13 fewer per 1000 (from 18 fewer to 3 more)	27/270 MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------	----------------------	------	----------------------------	----------------------------	---------------------	---	-----------------	----------

¹ Tamaño de muestra insuficiente

² 3954 por 100 000

³ 3806 por 100 000

⁴ 1146 por 100 000

Author(s):

Date: 2013-09-12

Question: Should Tipo de dieta be used in Población adulta?

Settings: Prevención primaria de CEC

Bibliography: Ibiebele T11, van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Williams GM, Green AC. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study.

Am J Clin Nutr. 2007 May;85(5):1401-8.

Quality assessment										No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tipo de dieta	Control	Relative (95% CI)	Absolute					
Incidencia de carcinoma escamocelular (follow-up 11 years; assessed with: Histológico)															
1		serious				None	- ¹	-	-	-				CRITICAL	

	observational studies	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision		0%	-	VERY LOW	
--	-----------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	--	----	---	----------	--

¹ Ver tablas

Author(s):

Date: 2013-09-13

Question: Should Extracto de polypodium leucotomos oral be used for Fotodermatosis idiopática?

Settings:

Bibliography: Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2007; 23(1):46-7.

Quality assessment										No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Extracto de polypodium leucotomos oral	Control	Relative (95% CI)	Absolute					
No mejoría (follow-up 4 months ¹ ; assessed with: Manifestaciones en piel y síntomas subjetivos no cambian)															
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	5/25 (20%)	-	- ³	-		VERY LOW	CRITICAL		
									0%	-					
Mejoría leve (follow-up 4 months ¹ ; assessed with: Manifestaciones en piel y síntomas subjetivos mejoraron en un 10-50%)															

1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	9/25 (36%)	-	3	-	7/27 ² VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Clara mejoría (follow-up 4 months ¹ ; assessed with: Manifestaciones cutáneas y síntomas subjetivos mejoran en un 50-90%)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	4/25 (16%)	-	3	-	7/27 ² VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Normalización (follow-up 4 months ¹ ; assessed with: No aparecen manifestaciones cutáneas ni síntomas subjetivos)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ²	no serious imprecision	none	7/25 (28%)	-	3	-	7/27 ² VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Eventos adversos (follow-up 4 months)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	-	-	-	-		IMPORTANT
								0%		-		

¹ Durante el verano + 15 días.

² Desenlace no relacionado

³ No estimable

⁴ No incluido en el análisis

Author(s):

Date: 2013-09-13

Question: Should 'French maritime pine bark extract' be used in Eritema inducido por exposición a UV?

Settings:

Bibliography: Saliou C, Rimbach G, Moïni H, McLaughlin L, Hosseini S, Lee J, et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. Free Radic Biol Med. 2001;30(2):154-60.

Quality assessment						No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	'French maritime pine bark extract'	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mínima dosis para eritema (dosis 1.10mg/kg/día) (follow-up 4 weeks; measured with: Región color rosado con bordes bien definidos; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	None	21	21	-	mean 34.62 (31.87 to 37.37 higher)	0000 VERY LOW	CRITICAL
Mínima dosis para eritema (dosis 1.66mg/kg/día) (follow-up 4 weeks; measured with: Región color rosado con bordes bien definidos; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	None	21	21	-	mean 39.62 (37.51 to 41.73 higher)	0000 VERY LOW	CRITICAL

¹ Desenlace surrogado

Author(s):

Date: 2013-09-13

Question: Should Bloqueador solar vs No bloqueador solar be used in Población expuesta a radiación solar simulada?

Settings: Prevención primaria

Bibliography: Seité S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000 Feb;16(1):3-9

Seité S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, Montastier C, Fourtanier A, Lapière C, Nussgens B. A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2000 Aug;16(4):147-55.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Bloqueador solar	No bloqueador solar	Relative (95% CI)	Absolute		
Cambios cutáneos (follow-up 6 weeks; assessed with: Eritema, pigmentación, hidratación de la piel, microfotografía, histología e inmunquímica de piel, niveles ARNm de colágeno y metaloproteínasa)												
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	- ²	-	-	-	ⓈⓈⓈⓈ VERY LOW	CRITICAL
									0%	-		

¹ Desenlaces surrogados

² Ver tablas artículo

Author(s):

Date: 2013-09-13

Question: Should Radiación UV vs Radiación UV+Polypodium leucotomos be used in Población adulta sana?

Settings: Prevención primaria

Bibliography: Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, et al. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004;51(6):910-8.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Radiación UV	Radiación UV+Polypodium leucotomos	Relative (95% CI)	Absolute	
Células con quemadura de sol por mm de epidermis (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	22.4	mean 16.3	-	mean 16.3 (0 to 0 higher) ²	²²²²² VERY LOW
Células CPD positivo/mm de epidermis (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	74.7	mean 43.7	-	mean 43.7 (0 to 0 higher) ³	²²²²² VERY LOW
Mastocitos/mm2 de dermis papilar (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	173.76	mean 126.4	-	mean 126.4 (0 to 0 higher) ⁴	²²²²² VERY LOW
Vasodilatación (% vasos en área de superficie) (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											

1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	2.38	mean 1.94	-	mean 1.94 (o to o higher) ⁵	VERY LOW
% células Ki-67 positivas en epidermis (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	38.85	mean 25.94	-	mean 25.94 (o to o higher) ⁶	VERY LOW
Células de Langerhans/mm2 de epidermis (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	18.56	mean 24.8	-	mean 24.8 (o to o higher) ⁷	VERY LOW
Eritema (measured with: Histológico; Better indicated by lower values)											
1	observational studies	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ¹	no serious imprecision	none	Tabla		-	MD o higher (o to o higher)	VERY LOW

¹ Desenlace surrogado

² SEM= 2.9

³ SEM= 4.03

⁴ SEM= 14.72

⁵ SEM= 0.18

⁶ SEM= 1.9

⁷ SEM= 6.08

D. ¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención secundaria del carcinoma de piel no melanoma?

Question: Should Use of protector solar be used for Reducción de queratosis actínica?											
Bibliography: Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. N Engl J Med. 1993;329(16):1147-51.											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is 1 año	
							With Control	With Uso de protector solar		Risk with Control	Risk difference with Uso de protector solar (95% CI)
Incidencia (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Nuevas lesiones de queratosis actínica confirmadas por dermatólogo)											
3498 (1 study) 1 years	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	⊕⊕⊕⊕ LOW ^{1,2} due to risk of bias, imprecision	508/1642 (30.9%) ⁴	333/1856 (17.9%) ³	RR 0.58 (0.51 to 0.65) ⁵	Study population	
										309 INC per 1000 ⁴	130 fewer INC per 1000 (from 108 fewer to 152 fewer)
										Moderate	
							4		-		
Remisión (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Remisión de lesiones existentes por evaluación de médico dermatólogo)											

3498 (1 study) 1 years	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²	undetected	⊕⊕⊕⊕ LOW^{3,2} due to risk of bias, imprecision	301/1642 (18.3%)	457/1856 (24.6%) ³	RR 1.34 (1.18 to 1.53) ⁵	Study population	
										183 REM per 1000	62 more REM per 1000 (from 33 more to 97 more)
										Moderate	
										-	

¹ No se reporta método de aleatorización aunque se informa que fue estratificada por género y tipo de piel. No se reporta ocultamiento.

² No se reportan aspectos relacionados con el tamaño muestral

³ Uso de protector solar SPF 17. Denominador es el total de lesiones.

⁴ Uso de crema base. Denominador es el total de lesiones.

⁵ Calculado por EPI-INFO 7

Question: Should Beta caroteno be used for Prevenir nuevos episodios de CBC y CEC?											
Bibliography: Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK et al.. A clinical trial of beta-carotene to preven basal-cell and squamous cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1990;323(12):789-95.											
Quality assessment							Summary of Findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects Time frame is 5 años	
							With Control	With Beta caroteno			
Recurrencia de CBC o CEC al año (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con nuevos cánceres de piel no melanoma)											
1731 (1 study) 5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ HIGH	145/850 (17.1%)	153/881 (17.4%)	RR 1.02 (0.83 to 1.26)	Study population	
										171 REC per 1000	3 more REC per 1000 (from 29 fewer to 44 more)
										Moderate	
											-
Recurrencia de CBC o CEC al año a dos años (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con nuevos cánceres de piel no melanoma)											

1672 (1 study) 5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ HIGH	131/825 (15,9%)	147/847 (17,4%) ¹	RR 1.09 (0.88 to 1.36)	Study population	
										159 REC per 1000	14 more REC per 1000 (from 19 fewer to 57 more)
										Moderate	
										-	
Recurrencia de CBC o CEC al año a tres años (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con nuevos cánceres de piel no melanoma)											
1612 (1 study) 5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	undetected	⊕⊕⊕⊕ HIGH	121/798 (15,2%)	126/814 (15,5%) ¹	RR 1.02 (0.81 to 1.28)	Study population	
										152 REC per 1000	3 more REC per 1000 (from 29 fewer to 42 more)
										Moderate	
										-	
Recurrencia de CBC o CEC al año a cuatro años (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con nuevos cánceres de piel no melanoma)											
					undetected					Study population	

1416 (1 study) 5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ HIGH	100/714 (14%) 122/702 (17.4%) ¹	RR 1.24 (0.97 to 1.58)	140 REC per 1000	34 more REC per 1000 (from 81 more to 1000 more)
								Moderate	
									-
								Recurrencia de CBC o CEC al año a cinco años (CRITICAL OUTCOME; assessed with: Pacientes con nuevos cánceres de piel no melanoma)	
824 (1 study) 5 years	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	⊕⊕⊕⊕ HIGH	71/425 (16.7%) 74/399 (18.5%) ¹	RR 1.11 (0.83 to 1.49)	Study population	18 more REC per 1000 (from 28 fewer to 82 more)
								167 REC per 1000	167 REC per 1000
								Moderate	
									-

¹ Betacaroteno 50mg en cápsulas.

F. ¿Cuáles son los medicamentos tópicos más efectivos para el manejo de la QA?

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Adapalene gel versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Adapalene gel versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Global Improvement Indices (investigator)-cleared (follow-up 9 months)										
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	2/60 (3.3%) ⁴	0/30 (0%)	RR 2.54 (0.13 to 51.31)	-
								0%		-
									7/77 ² MODERATE	CRITICAL
Mean changes in lesion counts (follow-up 9 weeks; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	60	30	-	MD 2 lower (2.73 to 1.27 lower)
									7/77 ² MODERATE	CRITICAL
Mean changes in lesion counts - 0.1% adapalene gel ⁵ (follow-up 9 months; Better indicated by lower values)										
1	randomised trials ⁶	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	30	15	-	MD 2 lower (2.73 to 1.27 lower)
									7/77 ² MODERATE	CRITICAL

Mean changes in lesion counts - 0.3% adapalene gel (follow-up 9 months; measured with: Cambio en el número de QA desde la evaluación basal; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials ⁶	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	30	15	-	MD 4 lower (4.73 to 3.27 lower)	27272 MODERATE	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	3/60 (5%) ⁷	0/30 (0%)	RR 3.56 (0.19 to 66.72)	-	27272 MODERATE	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatitis (follow-up 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	20/60 (33.3%) ⁸	3/30 (10%)	RR 3.33 (1.08 to 10.34)	233 more per 1000 (from 8 more to 934 more)	27272 MODERATE	CRITICAL
								10%		233 more per 1000 (from 8 more to 934 more)		

¹ Kang 2003

² Adapalene gel es más efectivo que el placebo en el tratamiento de las QA (RR= 2.54; IC 95%= 0.13-51.31); el tratamiento con 0.3% de Adapalene gel tiene mejores resultados comparado con 0.1% de adapalene gel, teniendo en cuenta la reducción promedio del conteo de lesiones posterior al tratamiento (DM= -4; IC 95%= -4.73 a -3.27).

³ Aunque se proporciona una estimación del tamaño muestral, no parece haber una suficiente cantidad de eventos para la estimación. Amplio intervalo de confianza.

⁴ El RR asociado a la comparación entre los dos grupos con Adapaleno activo para el desenlace de Mejoría global fue 0.93 (IC 95%= 0.73-1.13).

⁵ La DM para la comparación entre ambos grupos con Adapaleno fue -2.00 (IC 95%= -2.46 a -1.54).

⁶ Comparado con placebo

⁷ El RR asociado al retiro por EA asociados al tratamiento resultante de comparar los dos grupos con Adapaleno fue de 0.14 (IC 95%= 0.01-2.65).

⁸ El RR asociado a la comparación entre los dos grupos con Adapaleno activo para la incidencia de dermatitis fue 0.20 (IC 95%= 0.01-4).

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should 0.1% adapalene vs 0.3% adapalene be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	0.1% adapalene	0.3% adapalene	Relative (95% CI)	Absolute		
Global Improvement Indices (investigator)-cleared (follow-up 9 months)												
1 ¹	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	25/30 (83.3%)	27/30 (90%)	RR 0.93 (0.76 to 1.13)	63 fewer per 1000 (from 216 fewer to 117 more)	MODERATE	CRITICAL
								90%		63 fewer per 1000 (from 216 fewer to 117 more)		
Mean changes in lesion counts (follow-up 9 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	30	30	-	MD 2 lower (2.46 to 1.54 lower)	MODERATE	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 9 months)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	0/30 (0%)	3/30 (10%)	RR 0.14 (0.01 to 2.65)	86 fewer per 1000 (from 99 fewer to 165 more)	27/27 MODERATE	CRITICAL
								10%		86 fewer per 1000 (from 99 fewer to 165 more)		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatitis (follow-up 9 months)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ³	none	0/30 (0%)	2/30 (6.7%)	RR 0.2 (0.01 to 4)	53 fewer per 1000 (from 66 fewer to 200 more)	27/27 MODERATE	CRITICAL
								6.7%		54 fewer per 1000 (from 66 fewer to 201 more)		

¹ Kang 2003

² Fototipos de piel I y II = 79%; Incluidos participantes con 5 a 25 lesiones de QA visibles de la menos 2mm de diámetro, lesiones target de al menos 5mm.

³ Aunque se proporciona una estimación del tamaño muestral, no parece haber una suficiente cantidad de eventos para la estimación. Amplio intervalo de confianza.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Arotinoid Methyl Sulfone (Ro 14-9706) versus Tretinoin be used for actinic keratoses?^{1,2,3}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Arotinoid Methyl Sulfone (Ro 14-9706) versus Tretinoin	Control	Relative (95% CI)	Absolute	
Mean percentage of reduction in lesion counts (Better indicated by lower values)											
1 ²	randomised trials	no serious risk of bias ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	25 ⁶	25	-	MD 7.5 higher (6.57 to 8.43 higher)	 MODERATE CRITICAL

¹ El tratamiento con Ro 14-9706 0.05% de las QA muestra una reducción promedio mayor en el conteo de lesiones en comparación con el uso de Tretinoin 0.05%, aunque este último tiene un mayor número de participantes con una respuesta completa al final del seguimiento.

² Misiewicz 1991

³ >= 3 lesiones actínicas de rostro.

⁴ Los autores de la revisión reportan que no se tuvieron datos claros tanto para la generación de la secuencia aleatoria como para su cumplimiento.

⁵ No se reporta un cálculo de tamaño de muestra. La muestra total del estudio son 26 participantes.

⁶ Se reporta para 25 participantes, aunque se incluyeron 26.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Calcipotriol (vitamin D) versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Calcipotriol (vitamin D) versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean changes in lesion counts (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	8	8	-	MD 3.63 lower (8.19 lower to 0.93 higher)	VERY LOW	CRITICAL
Cosmetic outcomes: Reduction in total cosmetic appearance score (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	8	8	-	MD 0.9 higher (1.17 lower to 2.97 higher)	VERY LOW	CRITICAL

¹ El tratamiento de las QA con Calcipotriol no es más efectivo que el placebo para la reducción del número de lesiones o la valoración de la apariencia cosmética.

² >= 2 lesiones de QA palpables con un diámetro mínimo de 2mm.

³ Seckin 2009: Estudio intraindividual.

⁴ El estudio es valorado como de alto riesgo en sesgo de deserción (un paciente reclutado no se reporta en los resultados finales), así como en reporte selectivo de resultados (no se reporta la severidad de las reacciones locales en la piel).

⁵ No se proporciona un cálculo del tamaño de muestra.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should 1% colchicine cream versus 0.5% colchicine cream be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	1% colchicine cream versus 0.5% colchicine cream	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance (follow-up 4 weeks)												
1 ³	randomised trials	no serious risk of bias ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	6/8 (75%)	7/8 (87.5%)	RR 0.86 (0.53 to 1.38)	122 fewer per 1000 (from 411 fewer to 332 more)	7/10 ⁶ MODERATE	CRITICAL
								87.5%		122 fewer per 1000 (from 411 fewer to 332 more)		
Mean reduction in lesion counts-total (follow-up 4 weeks; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	8	8 ⁶	-	not pooled	7/10 ⁶ MODERATE	CRITICAL
Cosmetic outcomes: Number of participants with decreased infiltration and disappearance of crust (follow-up 4 weeks; assessed with: Disminución de la infiltración y desaparición de la costra al mes de seguimiento.)												

1 ⁴	randomised trials ⁵	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁷	none	8/49 (16.3%)	2/49 (4.1%)	RR 4 (0.89 to 17.89)	122 more per 1000 (from 4 fewer to 689 more)	MODERATE	CRITICAL
								4.1%		123 more per 1000 (from 5 fewer to 692 more)		
Investigator Global Improvement Indices-completely improved - 60 day treatment/30 day follow-up (follow-up 30 days)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁷	none	15/48 (31.3%)	5/49 (10.2%)	RR 3.06 (1.21 to 7.77)	210 more per 1000 (from 21 more to 691 more)	MODERATE	CRITICAL
								10.2%		210 more per 1000 (from 21 more to 691 more)		
Investigator Global Improvement Indices-completely improved - 90 day treatment/30 day follow-up (follow-up 30 days)												
1 ⁸	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹⁰	none	27/58 (46.6%)	11/59 (18.6%)	RR 2.5 (1.37 to 4.55)	280 more per 1000 (from 69 more to 662 more)	MODERATE	CRITICAL
								18.6%		279 more per 1000 (from 69 more to 660 more)		

Participant Global Improvement Indices-completely improved - 30 day treatment/30 day follow-up (follow-up 30 days)									
1 ⁴	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/49 (16.3%)	2/49 (4.1%)	RR 4 (0.89 to 17.89)
								4.1%	122 more per 1000 (from 4 fewer to 689 more)
									123 more per 1000 (from 5 fewer to 692 more)
									MODERATE
									CRITICAL
Participant Global Improvement Indices-completely improved - 60 day treatment/30 day follow-up (follow-up 30 days)									
1	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/48 (29.2%)	5/49 (10.2%)	RR 2.86 (1.12 to 7.32)
								10.2%	190 more per 1000 (from 12 more to 645 more)
									190 more per 1000 (from 12 more to 645 more)
									MODERATE
									CRITICAL
Participant Global Improvement Indices-completely improved - 90 day treatment/30 day follow-up (follow-up 30 days)									
1 ⁸	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ¹⁰	none	24/58 (41.4%)	10/59 (16.9%)	RR 2.44 (1.28 to 4.64)
								17%	244 more per 1000 (from 47 more to 617 more)
									245 more per 1000 (from 48 more to 617 more)
									MODERATE
									CRITICAL

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

										10.2%		232 more per 1000 (from 31 more to 735 more)		
Participant complete clearance (target lesions) - 90 day treatment/ 30 day follow-up (follow-up 30 days)														
2 ¹⁹	randomised trials	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	57/131 (43.5%)	20/136 (14.7%)	RR 2.87 (1.84 to 4.48)	275 more per 1000 (from 124 more to 512 more)	MODERATE ^{22,23}	CRITICAL		
								15.4%		288 more per 1000 (from 129 more to 536 more)				
Participant complete clearance (all lesions) (follow-up 30 days)														
3 ²⁰	randomised trials ²¹	serious ^{6,9}	no serious inconsistency ²²	no serious indirectness	no serious imprecision	none	67/208 (32.2%)	27/212 (12.7%)	RR 2.46 (1.66 to 3.66) ^{2,3}	186 more per 1000 (from 84 more to 339 more)	MODERATE ^{22,23}	CRITICAL		
								13.2%		193 more per 1000 (from 87 more to 351 more)				
Mean reduction of lesion counts (30-90 days): At the end of study - 90 days (follow-up 30-more days; Better indicated by lower values)														

1 ²⁴	randomised trials ⁵	serious ^{2,6}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	73	77	-	MD 0.8 higher (1.48 lower to 3.08 higher)	MODERATE	CRITICAL
Mean reduction of lesion counts (30-90 days): 30 day follow-up (follow-up 30 days; Better indicated by lower values)												
2	randomised trials ²⁷	serious ^{6,26}	no serious inconsistency ²⁸	no serious indirectness	no serious imprecision	none	170	175	-	MD 2.55 higher (1.56 to 3.53 higher)	MODERATE	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events^{29,30} (follow-up Not stated)												
4 ³¹	randomised trials	serious ^{13,26}	no serious inconsistency ¹⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/293 (15%)	12/299 (4%)	RR 3.59 (1.92 to 6.7)	104 more per 1000 (from 37 more to 229 more)	MODERATE	CRITICAL
								4.3%		111 more per 1000 (from 40 more to 245 more)		

¹ El diclofenaco es más efectivo en general que el ácido hialurónico solo, pero está asociado a un mayor número de retiros debido a EA.

² Pflugfelder et al., (2012) hicieron un estudio experimental multicéntrico con 418 pacientes, comparando la remisión completa de lesiones de queratosis actínica mediante clínica e histopatología alcanzada con Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico 2,5%. El grupo fue asignado así: 204 pacientes durante 3 meses y 214 durante 6 meses. Los investigadores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la remisión clínica (167 vs 174 ptes, p=0,38) o en la histopatológica (119 vs 134, p=0,25).

³ >= 5 lesiones en tres bloques de tratamiento.

⁴ Rivers 2002

⁵ Uno de los estudios (Ulrich 2010) fue realizado en pacientes inmunosuprimidos (pacientes que recibieron trasplante).

⁶ Los autores de la revisión señalan que se presentan diferencias entre los datos de seguridad reportados en Rivers 2002 y el folleto publicado de Solaraze. Peligro de sesgo no claro para las características de la aleatorización.

⁷ Se afirma que fue estimado el tamaño de muestra, pero el número de eventos totales son 10.

⁸ Wolf 2001

⁹ Wolf 2001= Se reporta un riesgo de sesgo no claro en la mayoría de los criterios evaluados (generación de la secuencia aleatoria, cumplimiento de la asignación, sesgo de deserción,

reporte selectivo de datos),

¹⁰ Los autores reportan un cálculo del tamaño de muestra.

¹¹ Gebauer 2003 + McEwan 1997

¹² Los dos estudios que informaron la evaluación de eficacia al final del tratamiento utilizan un período de tratamiento de más de 30 días y demostraron la superioridad del tratamiento diclofenaco más 2,5% HA de gel solo

¹³ Los autores de la revisión anotan para McEwan 1997 alto riesgo de sesgo debido a sesgo de deserción (no hay información para 20 participantes referente al seguimiento; discrepancias entre lo reportado en tablas y texto. Asimismo, se presentan variaciones importantes en los tiempos de finalización del tratamiento para los participantes.

¹⁴ I²= 0%

¹⁵ No es muy claro si hay estimaciones del tamaño de muestra; el número de eventos total es 61 casos.

¹⁶ Esto fue similar a los índices de mejoría global para mejorar totalmente entre 60 y 90 días de tratamiento, pero no 30 días de tratamiento. Diclofenaco y ácido hialurónico mostró superioridad sobre el vehículo para las lesiones blanco.

¹⁷ Se afirma que se estimó el tamaño de muestra, pero el número de eventos totales son 9.

¹⁸ Se afirma que se efectuó una estimación del tamaño de muestra, pero el número de eventos totales son 21.

¹⁹ Gebauer 2003 + Wolf 2001

²⁰ Ribers 2002 + Wolf 2001 + Solaraze study 2

²¹ Una vez más, la separación completa participante fue significativamente diferente para la terapia de 60 días y 90 días, pero no después de 30 días de tratamiento. Los tamaños de muestra pequeños dieron lugar a diferencias significativas en los RR para el participante con separación completa entre las diferentes localizaciones anatómicas

²² I²= 0.0%

²³ Participant complete clearance for 30 days treatment by location (RR): Scalp= 5.00; Forehead= 2.00; Face= 1.93; Back of hand= 0.33. Participant complete clearance for 60 days treatment by location (RRScalp= 6.13; Forehead= 3.02; Face= 3.42; Arm/forearm= 0.0; Back of hand= 2.25.

²⁴ Gebauer 2003

²⁵ The healing properties of diclofenac seem to continue after treatment. There was no significant difference in the mean reduction of lesion counts at the end of 60- to 90- day treatment between diclofenac and vehicle.

²⁶ Gebauer 2003= Se reporta un riesgo de sesgo no claro en la mayoría de los criterios evaluados (generación de la secuencia aleatoria, cumplimiento de la asignación, sesgo de deserción, reporte selectivo de datos),

²⁷ In contrast, a significantly better reduction in lesion counts was achieved by the diclofenac treatment compared to 2.5% hyaluronic acid gel alone after a 30 day follow up.

²⁸ I²= 9%

²⁹ Significantly more participants withdrew because of AE in the 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid group compared to the 2.5% hyaluronic acid group for the other studies, corresponding to a NNT of 9.4 for an additional harmful outcome.

³⁰ Minor adverse events were reported for several body systems, and only the number of participants experiencing minor AE related to metabolic and nutritional disorders was significantly higher for diclofenac/ hyaluronic acid, corresponding to a NNT of 7.2 for an additional harmful outcome. Unfortunately, the authors of the study (Wolf 2001) did not give the details of the AE related to metabolic and nutritional disorders. A large number of specific minor AE have been reported by only one study, and none of them were significantly different between the two groups.

³¹ Gebauer 2003 + McEwan 1997 + Rivers 2002 + Wolf 2001

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid vs 5% imiquimod be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid	5% imiquimod	Relative (95% CI)	Absolute	
Investigator Global Improvement Indices-Complete improvement-12 months (follow-up 12 weeks)											
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	3/24 (12.5%)	6/25 (24%)	RR 0.52 (0.15 to 1.85)	115 fewer per 1000 (from 204 fewer to 204 more)	CRITICAL
								24%		115 fewer per 1000 (from 204 fewer to 204 more)	LOW
Participant Global Improvement Indices-Complete improvement-12 months (follow-up 12 months)											
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	7/24 (29.2%)	6/25 (24%)	RR 1.22 (0.48 to 3.1)	53 more per 1000 (from 125 fewer to 504 more)	CRITICAL
								24%		53 more per 1000 (from 125 fewer to 504 more)	LOW

Complete clearance-24 months (follow-up 24 months; measured with: 5-point total thickness score; Better indicated by lower values)									
1 ⁸	randomised trials	no serious risk of bias ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	21	20	-
								MD 0.85 higher (0.36 to 1.66 higher)	MODERATE
									CRITICAL
Patient global improvement-24 months ¹¹ (follow-up 24 months; measured with: Patient global improvement index; Better indicated by lower values)									
1 ⁸	randomised trials	no serious risk of bias ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	21	20	-
								MD 0.49 higher (0.99 lower to 1.05 higher)	MODERATE
									CRITICAL

¹ No se presentan diferencias significativas entre el diclofenaco y el imiquimod en términos de índices de mejoría global evaluados por el participante o por el investigador.

² No se presentaron retiros en este estudio debido a EA.

³ >= 3 lesiones.

⁴ Akarsu et al., (2011) también reportan cifras a las 12 semanas de desaparición completa de las lesiones y mejoría reportada por el paciente, no encontrando diferencias significativas entre los grupos evaluados (similar a lo encontrado por Kose 2008).

⁵ Kose 2008

⁶ Alto riesgo de sesgo en cegamiento (personal, participantes y evaluadores) y reporte selectivo de resultados.

⁷ No se reporta un cálculo de tamaño muestral, número de eventos total = 9.

⁸ Akarsu 2011

⁹ Aunque no se presenta información clara de la aleatorización; la evaluación de las lesiones se hace por personal cegado a la intervención, sin embargo los pacientes no se encuentran cegados, aparentemente.

¹⁰ No se presenta un cálculo de tamaño de muestra; los grupos están integrados por alrededor de 20 pacientes.

¹¹ 75% de los que recibieron imiquimod reportaron eritema, erosión, edemas o costras, especialmente en las primeras 4 semanas de tratamiento.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 2-(Difluoromethyl)-dl-ornithine (DFMO) versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	2-(Difluoromethyl)-dl-ornithine (DFMO) versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean reduction in lesions counts (follow-up 24 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	42	42	-	MD 5.9 higher (3.84 lower to 15.64 higher) ⁵	 MODERATE	CRITICAL

¹ En el tratamiento de la QA el DFMO tiene una eficacia limitada y está asociado a reacciones inflamatorias severas.

² Moderadas a severas (≥ 10 QA).

³ Albers 2000

⁴ Alto riesgo debido a reporte selectivo de datos. No fue claro el cumplimiento de la secuencia aleatoria.

⁵ Dos participantes de este estudio intraindividual se retiraron debido a EA.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 0.5% 5-FU versus vehicle be used for actinic keratoses?^{1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	0.5% 5-FU versus vehicle	Control	Relative (95% CI)	Absolute	
Participant complete clearance (follow-up 4 weeks)											
3 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/326 (30.4%)	3/196 (1.5%)	RR 8.86 (3.67 to 21.4) ⁶	120 more per 1000 (from 41 more to 312 more)	LOW
								0%		-	
CRITICAL											
Mean percentage of reduction in lesion counts (follow-up 4 weeks; Better indicated by lower values)											
7 ⁷	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72	70	-	MD 33.6 higher (22.88 to 44.32 higher) ⁸	HIGH
CRITICAL											
Withdrawal due to adverse events (follow-up 4 weeks)											
9 ⁹	randomised trials ¹⁰	very serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/119 (4.2%)	0/58 (0%)	RR 5.41 (0.3 to 96.18)	-	LOW
								0%		-	
CRITICAL											
Skin irritation (follow-up 4 weeks)											

2 ¹²	randomised trials	very serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	243/257 (94.6%)	83/127 (65.4%)	RR 1.45 (1.27 to 1.65) ¹³	294 more per 1000 (from 176 more to 425 more)	294 more per 1000 (from 177 more to 425 more)	LOW	CRITICAL
								65.4%					

¹ El 5- fluorouracilo es más efectivo que el placebo para el tratamiento de las QA, con un perfil importante de irritación facial.

² Datos de Loven 2002: (insuficientes para realizar análisis) El tratamiento con 5-FU al 0.5% resulta más eficiente que el tratamiento con 5-FU al 5% con un perfil de irritación cutánea similar.

³ >= 5 QA (>=4mm de diámetro).

⁴ Jorizzo 2002, Jorizzo 2004, Weiss 2002

⁵ Múltiples fuentes de alto riesgo de sesgo en los estudios, incluyendo la falta de cegamiento y el reporte selectivo de datos.

⁶ Análisis de subgrupos demostraron que el tratamiento con 0.5% 5-fluorouracilo tratamiento dio lugar a un número significativamente mayor de participantes totalmente despejados que la crema placebo cuando se aplica para 1 semana (NNT = 15.4), 2 semanas (NNT = 7.1) y 4 semanas (NNT = 3.2).

⁷ Jorizzo 2004

⁸ Reducción promedio del conteo de lesiones: DM= 5.40; IC 95%= 2.94-7.86

⁹ Weiss 2002

¹⁰ En el estudio de Jorizzo 2002, un total de 24 participantes de 207 se retiraron debido a EA, pero los autores solo mencionaron que 12 de ellos estuvieron en el grupo de 4 semanas de tratamiento. Estos datos sugieren que los EA severos están asociados al tratamiento con 5- Fluorouracilo de cuatro semanas.

¹¹ Alto riesgo de sesgo debido al cegamiento (personal, participantes, evaluadores) y al reporte selectivo de datos.

¹² Jorizzo 2002 + Weiss 2002

¹³ Ninguno de los análisis para el desenlace "EA menores" obtuvo diferencias significativas entre el 5-fluorouracilo y el grupo placebo.

Author(s): Aditya K Gupta, Manyse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 0.5% 5-FU at varying application durations be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	0.5% 5-FU at varying application durations	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance - Daily for 1 week versus 4 weeks (follow-up 4 weeks)												
2 ³	randomised trials ⁴	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/83 (20.5%)	45/84 (53.6%)	RR 0.39 (0.19 to 0.81)	327 fewer per 1000 (from 102 fewer to 434 fewer)	⚠️⚠️⚠️ LOW	CRITICAL
								53.3%		325 fewer per 1000 (from 101 fewer to 432 fewer)		
Participant complete clearance - Daily for 1 week versus 2 weeks (follow-up 4 weeks)												
2 ³	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/83 (20.5%)	25/86 (29.1%)	RR 0.74 (0.23 to 2.37)	76 fewer per 1000 (from 224 fewer to 398 more)	⚠️⚠️⚠️ LOW	CRITICAL

Skin irritation (follow-up 4 weeks)

¹ 4 semanas de tratamiento con 5-F proporcionan mejores resultados que las opciones de 1 o 2 semanas; sin embargo, el tratamiento de 4 semanas puede llevar a un mayor número de EA, representado en el número de retiros relacionados con EA.

² >= 5 QA (>=4mm de diámetro).

³ Jorizzo 2002 + Weiss 2002

⁴ Cuando se evaluó el desenlace "curación completa-participante" por duración del tratamiento, se encontró que la aplicación diaria de 5-F por 4 semanas tuvo una mayor efectividad que el tratamiento de 1-2 semanas. No se encontraron diferencias entre los tratamientos por 1 y 2 semanas.

⁵ Múltiples fuentes de alto riesgo de sesgo en los estudios, incluyendo la falta de cegamiento y el reporte selectivo de datos.

⁶ El número de retiros debido a AE tenía una tendencia a aumentar con un tratamiento más largo con 5-fluorouracilo, pero esto no fue estadísticamente significativa.

⁷ Weiss 2002

⁸ RR por subgrupos: 1 semana versus 4 semanas: 0.12 (IC 95%= 0.01-2.1); 1 semana versus 2 semanas: 0.36 (IC 95%= 0.02-8.55); 2 semanas versus 4 semanas: 0.24 (0.03-2.09).

⁹ The number of participants experiencing skin irritation was slightly lower in the 1-week group than the 2 other 5-fluorouracil groups (no significant). Irritation related to treatment was mostly of mild to moderate severity.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 5% 5-FU with 0.05% tretinoin versus 5% 5-FU with placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5% 5-FU with 0.05% tretinoin versus 5% 5-FU with placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean reduction in lesion counts ³ (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	19	19	-	MD 1.2 higher (3.24 lower to 5.64 higher) ⁶	 MODERATE	CRITICAL

¹ El tratamiento adicional con tretinoín no aumenta la efectividad del tratamiento con 5-F y está asociado con un mayor número de irritación cutánea.

² QA múltiples.

³ 12 participantes experimentaron mayor irritación del lado tratado con tretinoín, cuatro en el costado con placebo y 3 tuvieron una sensación de irritación en ambos lados.

⁴ Bercovitch 1987

⁵ Alto riesgo de sesgo por reporte selectivo de datos; otros aspectos, como aquellos relacionados con la aleatorización, no son claros.

⁶ El tratamiento adicional con tretinoín no presenta diferencias en la reducción promedio del conteo de lesiones en comparación con el uso aislado de 5-F.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 5% 5-FU versus 10% masoprocol be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5% 5-FU versus 10% masoprocol	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Investigator Global Improvement Indices -cleared (follow-up 4 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/30 (66.7%)	5/27 (18.5%)	RR 3.6 (1.57 to 8.26)	481 more per 1000 (from 106 more to 1000 more)	MODERATE	CRITICAL
								18.5%		481 more per 1000 (from 105 more to 1000 more)		
Mean reduction of lesion counts ⁴ (follow-up 4 weeks; Better indicated by lower values)												

1 ³	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	23	- ⁴	not pooled ⁴	 MODERATE	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events ⁶ (follow-up 4 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	1/30 (3.3%)	0/27 (0%)	not pooled ⁶	not pooled ⁶	 LOW	CRITICAL
								0%		not pooled		

¹ Dos de tres desenlaces de eficacia apoyan la superioridad de 5-F comparado con Masoprocol 10% para el tratamiento de las QA. El tratamiento con masoprocol puede estar asociado con mayor tolerabilidad.

² 3 a 30 QA, al menos 3 lesiones con diámetro mínimo de 5 mm.

³ Kulp-Shorten 1993

⁴ No hubo diferencias significativas cuando se analizaron los valores absolutos de la reducción promedio del conteo de lesiones; por el contrario, los porcentajes promedio de reducción fueron diferenciales y apoyan la superioridad del 5-F en el tratamiento de las QA.

⁵ Un alto porcentaje (65.5%) de participantes tratados con 5-F no completaron los 28 días de tratamiento, en comparación con los participantes tratados con Masoprocol.

⁶ Los eventos adversos menores fueron presentados gráficamente por los autores basados en su severidad. Los autores concluyeron que el tratamiento con Masoprocol fue mejor tolerado que el de 5-F.

⁷ Solo un evento se presentó al final del seguimiento.

Author(s): Stockfleth,

Date: 2013-07-31

Question: Should 5-Fluorouracil 0.5%/Acido Salicílico 10% vs Diclofenac 3%/Acido Hialurónico be used in pacientes con queratosis actínica?

Settings: 38 centros de estudio en Alemania

Bibliography: Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. Br J Dermatol. 2011;165(5):1101-1108.

Quality assessment						No of patients		Effect			Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5-Fluorouracil 0.5%/Acido Salicílico 10%	Diclofenac 3%/Acido Hialurónico	Relative (95% CI)	Absolute		
Percepción de eficacia bueno-muy bueno (follow-up 20 weeks ² ; assessed with: reportada por el paciente)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency ⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	163/175 (93.1%) ⁵	142/174 (81.6%)	RR 1.14 (1.05 to 1.23) ⁶	114 more per 1000 (from 41 more to 188 more)	MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Promedio de lesiones por paciente (follow-up 12 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious ^{3,7}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	725	494	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁸	LOW	CRITICAL
Evento adverso: inflamación (follow-up 8 weeks ⁹)												

1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	89/175 (50.9%)	38/175 (21.7%)	RR 2-34 (1.7 to 3.21)	291 more per 1000 (from 152 more to 480 more)	² 27/27 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Evento adverso: sensación de ardor (follow-up 8 weeks)												
1	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	109/175 (62.3%)	29/175 (16.6%)	RR 3-75 (2.64 to 5.34)	456 more per 1000 (from 272 more to 719 more)	² 27/27 MODERATE	CRITICAL
								0%		-		

¹ El 5-Fluorouracilo tópico es más efectivo que el Diclofenaco tópico para el tratamiento de la QA.

² Visita PT (post-tratamiento) fue a las 20 semanas, 8 semanas después de finalizar un tratamiento por máximo 12 semanas.

³ Los aspectos relacionados con generación y seguimiento de la secuencia aleatoria, así como los relacionados con el seguimiento, no son reportados de manera clara.

⁴ Autores aclaran que la eficacia del tratamiento puede depender de la observancia de los pacientes al tratamiento.

⁵ Hace referencia a número de pacientes; específicamente, el porcentaje de pacientes que manifestaron tener respuesta "buena" o "muy buena".

⁶ Calculadas por el GDG.

⁷ No se reportan las desviaciones estándar relacionadas con los promedios.

⁸ Los autores reportan solo las medias individuales (1.1 para 5-FU y 1.5 para diclofenaco) y realizan una prueba estadística para mostrar que existen diferencia significativas.

⁹ Posterior al final del tratamiento.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 5% Imiquimod versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5% Imiquimod versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Participant complete clearance-number of doses (follow-up 4-20 weeks)										
11	randomised trials	serious ³	serious ⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	694/1649 (42.1%) ⁵	62/1231 (5%)	RR 6.91 (4.25 to 11.26) ⁶	298 more per 1000 (from 164 more to 517 more)
								2.2%		130 more per 1000 (from 72 more to 226 more)
										CRITICAL
										LOW
Participant partial (>75%) clearance - 9 or 18 doses (3 times/ week for 3 weeks on, 4 weeks off. 3 weeks on) (follow-up 4 weeks)										
1 ⁷	randomised trials ⁸	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	21/29 (72.4%)	3/10 (30%)	RR 2.41 (0.91 to 6.39)	423 more per 1000 (from 27 fewer to 1000 more)
								30%		423 more per 1000 (from 27 fewer to 1000 more)
										CRITICAL
										LOW

Participant partial (>75%) clearance - 12-16 doses (3 times/week for 4 weeks or 2 times/week for 8 weeks) (follow-up 4-8 weeks)										
2 ¹¹	randomised trials	very serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/154 (24.7%)	11/130 (8.5%)	RR 2.86 (1.53 to 5.34)	157 more per 1000 (from 45 more to 367 more)
										84 more per 1000 (from 24 more to 195 more)
							CRITICAL			
Participant partial (>75%) clearance - 12 or 24 doses (3 times/week for 4 weeks on, 4 weeks off) (follow-up 4 weeks)										
2 ¹³	randomised trials	serious ¹⁴	serious ¹⁵	no serious indirectness	no serious imprecision	none	160/252 (63.5%)	36/253 (14.2%)	RR 6.23 (0.7 to 55.1)	744 more per 1000 (from 43 fewer to 1000 more)
								14.5%		758 more per 1000 (from 43 fewer to 1000 more)
							CRITICAL			
Participant partial (>75%) clearance - 24 doses (3 times/week for 8 weeks) (follow-up 8 weeks)										
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁸	none	7/29 (24.1%)	0/7 (0%)	RR 4 (0.25 to 62.85)	-
								0%		-
							CRITICAL			
Participant partial (>75%) clearance - 32 doses (2 times/week for 16 weeks) (follow-up 8 weeks)										

1 ¹⁹	randomised trials	very serious ²⁰	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	127/215 (59.1%)	26/221 (11.8%)	RR 5.02 (3.44 to 7.33)	473 more per 1000 (from 287 more to 745 more)	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance - 40 doses (5 times/week for 8 weeks) (follow-up 8 weeks)												
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²¹	none	6/30 (20%)	0/7 (0%)	RR 3.35 (0.21 to 53.51)	-	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance - 48 doses (3 times/ week for 16 weeks) (follow-up 8 weeks)												
2 ²²	randomised trials	serious ²³	serious ²⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	261/389 (67.1%)	40/389 (10.3%)	RR 8.46 (2.29 to 31.16)	767 more per 1000 (from 133 more to 1000 more)	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance - 56 doses (7 times/week for 8 weeks) (follow-up 8 weeks)												
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁵	none	11/30 (36.7%)	0/7 (0%)		-	LOW	CRITICAL

									0%	RR 5.94 (0.39 to 90.34)	-		
Mean reduction in lesion counts (follow-up 6 weeks; Better indicated by lower values)													
1 ²⁶	randomised trials	serious ²⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁸	none	9	3	-	MD 2.2 higher (1.05 lower to 5.45 higher)	LOW	CRITICAL	
Withdrawal due to adverse events - 12-16 doses (2 times/week for 8 weeks or 3 times/week for 4 weeks) (follow-up 8 weeks)													
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁹	none	1/31 (3.2%)	0/7 (0%)	RR 0.75 (0.03 to 16.74)	-	LOW	CRITICAL	
Withdrawal due to adverse events - 12 or 24 doses (3 times/week for 4 weeks on, 4 weeks off, 4 weeks on) (follow-up 4 weeks)													
2 ³⁰	randomised trials	serious ³¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/252 (1.6%)	2/253 (0.79%)	RR 1.6 (0.31 to 8.23)	5 more per 1000 (from 5 fewer to 57 more)	MODERATE	CRITICAL	
Withdrawal due to adverse events - 24 doses (3 times/week for 8 weeks) (follow-up 8 weeks)													
								0.8%		5 more per 1000 (from 6 fewer to 58 more)			

1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁹	none	2/29 (6.9%)	0/7 (0%)	RR 1.33 (0.07 to 25.08)	-	LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events - 32-36 doses (2 times/ week for 16 weeks or 3 times/ week for 12 weeks) (follow-up 8 weeks)												
3 ³²	randomised trials	serious ³³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/577 (4.5%)	4/281 (1.4%)	RR 2.29 (0.8 to 6.57)	18 more per 1000 (from 3 fewer to 79 more)	MODERATE	CRITICAL
								3.3%		43 more per 1000 (from 7 fewer to 184 more)		
Withdrawal due to adverse events - 40 doses (5 times/week for 8 weeks) (follow-up 8 weeks)												
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁹	none	9/30 (30%)	0/7 (0%)	RR 4.9 (0.32 to 75.6)	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		
Withdrawal due to adverse events - 48 doses (3 times/ week for 16 weeks) (follow-up 8 weeks)												
2 ³⁴	randomised trials ³⁵	serious ³⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/389 (9.8%)	14/389 (3.6%)	RR 2.69 (1.48 to 4.9)	61 more per 1000 (from 17 more to 140 more)	MODERATE	CRITICAL

										3.4%		57 more per 1000 (from 16 more to 133 more)		
Withdrawal due to adverse events - 56 doses (7 times/week for 8 weeks) (follow-up 4 weeks)														
1 ¹⁶	randomised trials	serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁹	none	10/30 (33.3%)	0/7 (0%)	RR 5.42 (0.35 to 82.97)	-	LOW	CRITICAL		
								0%		-				
Cosmetic outcome: decrease in roughness/dryness/scaliness of the skin (follow-up 8 weeks)														
2 ³⁷	randomised trials	serious ³⁸	serious ³⁹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	190/348 (54.6%)	61/335 (18.2%)	RR 3.23 (1.86 to 5.58) ⁴⁰	406 more per 1000 (from 157 more to 834 more)	LOW	CRITICAL		
								17%		379 more per 1000 (from 146 more to 779 more)				

¹ La eficacia de Imiquimod comparado con placebo fue mayor basado en desenlaces como la curación completa y parcial (evaluada por los participantes), así como por el porcentaje promedio de reducción de las lesiones. El número de retiros debido a EA en el grupo de imiquimod comparado con placebo fue estadísticamente menor en el grupo de 48 dosis (aunque no en el de 56 dosis) y en el de 5% comparado con 2.5 y 3.75%. Se encontraron desenlaces cosméticos mejores con el tratamiento con imiquimod.

² Persaud 2002: >= 6 QA bilateral, palpables y visibles; Stockfleth 2002: 3 a 10 QA dentro de 20 cm cuadrados; Chen 2003: 5 a 15 QA dentro de un área de tratamiento; Lebwohl 2004: 4 a 8 QA dentro de un área de 25 cm cuadrados; Szeimies 2004: 5 a 9 QA; Korman 2005: 4 a 8 QA dentro de 25 cm cuadrados; Ooi 2006: 6 a 15 QA adecuadas para biopsia; Alomar 2007: 5 a 9 QA dentro de 25 cm cuadrados; Jorizzo 2007: 4 a 10 QA típicas dentro de 100 cm cuadrados continuos; Gebauer 2009: 10 a 50 lesiones; Zeichner 2009: >= 6 QA distribuidas bilateralmente dentro de 20 cm cuadrados; Hanke 2010: 5 a 20 QA palpables y visibles dentro de 25 cm cuadrados; Jorizzo 2010: >= 10 QA típicas palpables o visibles, <= 1 cm cuadrado en área y < 1 mm en longitud; Ortonne 2010: >= 5 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 20 cm cuadrados; NCT 8568: 4-8 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 25 cm cuadrados; NCT 8568: 4-8 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 25 cm cuadrados; NCT 8568: 4-8 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 25 cm cuadrados.

³ Alto riesgo de sesgo por pérdidas al seguimiento y reporte en más de 5 estudios incluidos.

⁴ 1-cuadrado total= 61%; en algunas comparaciones, esta cifra aumenta hasta 91%.

⁵ Imiquimod 5% no resultó estadísticamente significativo en 4 de los 8 regímenes evaluados: 9 o 18 dosis (3 veces semana por 3 semanas/ 4 semanas seguimiento; RR= 2.76, IC 95%= 0.39-19.4), 24 dosis (3 veces semana por 8 semanas; RR= 1.33, IC 95%= 0.07-25.08), 40 dosis (5 veces semana por 8 semanas; RR= 0.77, IC 95%= 0.03-17.27), y 56 dosis (7 veces semana por 8

semanas; RR= 1.29, IC 95%= 0.07-24.2). El incremento en el número de dosis no representa un aumento de los RR, sugiriendo que el número de dosis podría no ser un factor determinante en la eficacia del imiquimod. Pese al análisis de subgrupos, se presentó heterogeneidad sustancial en la mayor parte de los mismos.

⁶ The amplitude of the clearance effect increased when the frequency of application was increased from 2 to 3 times per week for both complete clearance and for partial clearance, but the difference between the RRs between 2 and 3 times were not significantly different. Also, no correlation was found for the subgroup analysis of the number of weeks of treatment.

⁷ Chen 2003

⁸ Se encontraron resultados similares cuando se analizaron los datos para aclaramiento parcial por número de dosis. El adicionar un régimen adicional no representó diferencias significativas.

⁹ Alto riesgo de sesgo debido a datos incompletos (sesgo de deserción)

¹⁰ No se reporta un cálculo del tamaño de muestra (N total= 39 pacientes).

¹¹ Gebauer 2009 + Jorizzo 2007

¹² Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento en ambos estudios.

¹³ Alomar 2007 + Jorizzo 2007

¹⁴ Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos (2) y cegamiento de los evaluadores (1).

¹⁵ I-cuadrado= 95%

¹⁶ Gebauer 2009

¹⁷ Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento de participantes y personal.

¹⁸ Sólo se presentan 7 eventos vs 0 en el ensayo.

¹⁹ Lebwohl 2004

²⁰ Alto riesgo de sesgo por sesgo de deserción y por reporte selectivo de datos.

²¹ Sólo se presentan 6 eventos vs 0 en todo el ensayo.

²² Korman 2005 + Szeimies 2004

²³ Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos (1).

²⁴ I-cuadrado= 89%

²⁵ Sólo se presentan 11 eventos durante todo el ensayo vs 0 en el grupo control.

²⁶ Ortonne 2010

²⁷ Criterios no claros para la mayoría de los aspectos relacionados con el riesgo de sesgo.

²⁸ Estudio piloto, insuficiente tamaño muestral.

²⁹ Número de eventos= 1, insuficiente tamaño muestral?

³⁰ Alomar 2007 + Jorizzo 2007

³¹ Alto riesgo de sesgo por reporte selectivo de datos (2) y cegamiento de los evaluadores (1).

³² Lebwohl 2004 + NCT aldara + NCT Taro

³³ Alto riesgo de sesgo por sesgo de deserción y reporte selectivo de datos (1)

³⁴ Korman 2005 + Szeimies 2004

³⁵ Cuando se comparó el uso de imiquimod 5% con placebo, hubo diferencias significativas en las pérdidas debidas a AE, excepto en 48 dosis. En 48 dosis, cuando se combinaron dos estudios, hubo una diferencia significativa a favor del placebo.

³⁶ Alto riesgo de sesgo por reporte selectivo de datos (2) y sesgo de deserción (1).

³⁷ Lebwohl 2004 + Szeimies 2004

³⁸ Alto riesgo de sesgo por sesgo de deserción y reporte selectivo de datos (2).

³⁹ I-cuadrado= 73%

⁴⁰ Sólo unos pocos estudios dieron resultados cosméticos cuantitativos; una disminución significativa de aspereza, sequedad y descamación de la piel se asoció con el tratamiento de

imiquimod 5% en comparación con el placebo. Además, los resultados cosméticos en general fueron significativamente o mejorado mucho con el 2,5% (RR 2.25; IC 95% 1.62-3.14) e imiquimod 3,75% (RR 2.71; 95% CI 2.05-3.58) comparado con placebo.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Imiquimod versus placebo: different concentrations be used for actinic keratoses?¹
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Imiquimod versus placebo: different concentrations	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance (follow-up 4-20 weeks)												
12	randomised trials	serious	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	721/1917 (37.6%) ²	60/1170 (5.1%)	RR 6.73 (5.03 to 9) ³	294 more per 1000 (from 207 more to 410 more)	MODERATE	CRITICAL
								5.5%		315 more per 1000 (from 222 more to 440 more)		
Participant partial (>75%) clearance - 5.0% imiquimod (follow-up 8 weeks)												

4 ⁴	randomised trials	serious ⁵	serious ⁶	no serious indirectness	no serious imprecision	none	419/724 (57.9%)	66/639 (10.3%)	RR 6.71 (3.89 to 11.57) ⁷	590 more per 1000 (from 298 more to 1000 more)	457 more per 1000 (from 231 more to 846 more)	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance - 3.75% imiquimod (follow-up 8 weeks)													
2 ⁸	randomised trials	very serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	182/322 (56.5%)	29/162 (17.9%)	RR 3.11 (2.08 to 4.66)	378 more per 1000 (from 193 more to 655 more)	380 more per 1000 (from 194 more to 659 more)	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance - 2.5% imiquimod													
2 ⁸	randomised trials	very serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	147/324 (45.4%)	29/161 (18%)	RR 2.48 (1.67 to 3.68)	267 more per 1000 (from 121 more to 483 more)	268 more per 1000 (from 121 more to 485 more)	LOW	CRITICAL

Withdrawal due to adverse events - 5.0% imiquimod ¹⁰ (follow-up 4-8 weeks)												
8	randomised trials	serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	90/1338 (6.7%)	20/952 (2.1%)	RR 2.59 (1.59 to 4.23) ¹²	33 more per 1000 (from 12 more to 68 more)	MODERATE ¹³	CRITICAL
										37 more per 1000 (from 14 more to 74 more)		
Withdrawal due to adverse events - 3.75% imiquimod (follow-up 8 weeks)												
2 ⁸	randomised trials	very serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/322 (1.9%)	3/161 (1.9%)	RR 0.92 (0.22 to 3.93)	1 fewer per 1000 (from 15 fewer to 55 more)	LOW ¹⁴	CRITICAL
										2 fewer per 1000 (from 15 fewer to 56 more)		
Skin irritation ¹³ (follow-up 8 weeks)												
5	randomised trials	very serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	44/1155 (3.8%)	3/523 (0.57%)	RR 3.93 (1.56 to 9.88) ^{14,15}	17 more per 1000 (from 3 more to 51 more)	LOW ¹⁶	CRITICAL
										-		

¹ Persaud 2002: >= 6 QA bilateral, palpables y visibles; Stockfleth 2002: 3 a 10 QA dentro de 20 cm cuadrados; Chen 2003: 5 a 15 QA dentro de un área de tratamiento; Lebwohl 2004: 4 a 8 QA dentro de un área de 25 cm cuadrados; Szeimies 2004: 5 a 9 QA; Korman 2005: 4 a 8 QA dentro de 25 cm cuadrados; Ooi 2006: 6 a 15 QA adecuadas para biopsia; Alomar 2007: 5 a 9 QA dentro de 25 cm cuadrados; Jorizzo 2007: 4 a 8 QA; Ulrich 2007: 4 a 10 QA típicas dentro de 100 cm cuadrados continuos; Gebauer 2009: 10 a 50 lesiones; Zeichner 2009: >= 6 QA distribuidas bilateralmente dentro de 20 cm cuadrados; Hanke 2010: 5 a 20 QA palpables y visibles dentro de 25 cm cuadrados; Jorizzo 2010: >= 10 QA típicas palpables o visibles, <= 1 cm

cuadrado en área y < 1 mm en longitud; Ortonne 2010: >= 5 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 20 cm cuadrados; NCT 8568: 4-8 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 25 cm cuadrados; NCT 8568: 4-8 QA no hiperqueratósicas ni hipertópicas dentro de un área de 25 cm cuadrados.

² RR por dosis: 5% = 7.7 (IC 95% = 4.63-12.7); 3.75% = 6.45 (IC 95% = 3.87-10.73); 2.5% = 4.49 (IC 95% = 2.4-8.39).

³ Basado en los resultados del test de diferencias entre subgrupos, la eficacia de las tres concentraciones comparadas con placebo no fue estadísticamente significativa pese al hecho que la magnitud del efecto incrementa con la concentración de imiquimod.

⁴ Gebauer 2009 + Korman 2005 + Lebwohl 2004 + Szeimies 2009

⁵ Alto riesgo de sesgo por cegamiento de participantes y personal (2), reporte selectivo de datos (2), sesgo de deserción (2) y otros cegamientos.

⁶ 1-cuadrado = 70%

⁷ Por el contrario, el análisis de la curación parcial, la cual incluyó pocos estudios, mostró diferencias significativas entre las concentraciones de imiquimod.

⁸ Hanke 2010 + Swanson 2010a

⁹ Alto riesgo de sesgo por cegamiento de personal, participantes y evaluadores (2).

¹⁰ For all frequencies of weekly application, there was a tendency to have more participants withdraw because of AE in the imiquimod group; a significant difference was reached in the three times per week group.

¹¹ Alto riesgo de sesgo por pérdidas al seguimiento y reporte en más de 5 estudios incluidos.

¹² 5% Imiquimod treatment results in a higher number of participants withdrawn because of AE compared to placebo. In contrast, there was no significant difference for 3.75% and 2.5% imiquimod compared to placebo.

¹³ Only one study (Gebauer 2009) reported the number of participants experiencing minor AE excluding skin irritation in general for different body systems. None of the data were significantly different between the 5% imiquimod and placebo treated groups.

¹⁴ RR Skin irritation by doses: 5% = 3.68 (IC 95% = 0.86-15.7); 3.75% = 4.86 (0.92-25.8); 2.5% = 3.45 (0.63-18.9).

¹⁵ In the studies reporting skin irritation, no significant difference was observed for the observed for the separate analysis of the different concentrations. However, the pooled risk ratio did favour placebo, i.e. more participants treated with imiquimod experienced skin irritation compared to participants treated with placebo.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 5% imiquimod versus 5% 5-FU be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	5% imiquimod versus 5% 5-FU	Control	Relative (95% CI)	Absolute	

Cosmetic outcome: Investigator cosmetic outcome "excellent" (follow-up 4 weeks)									
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	21/26 (80.8%)	1/24 (4.2%)	RR 19.38 (2.82 to 133.26) ⁶
								4.2%	
									766 more per 1000 (from 76 more to 1000 more)
									772 more per 1000 (from 76 more to 1000 more)
Participant complete clearance (follow-up 4-8 weeks)									
2 ⁷	randomised trials	serious ⁸	serious ⁹	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/44 (90.9%)	27/45 (60%)	RR ranged from 0.88 to 0.31
								55.5%	
									-
									-
									CRITICAL

¹ La superioridad de 5-F sobre imiquimod en el tratamiento de QA necesita ser soportada con información adicional. El tratamiento con imiquimod parece tener resultados cosméticos mejores que 5-F.

² 5 a 10 lesiones en un área anatómica de 5 x 10 cm.

³ Krawtchenko 2007

⁴ Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento de participantes, personal y evaluadores.

⁵ Amplio intervalo de confianza, no se proporciona un cálculo de tamaño de muestra.

⁶ Moreover, the skin quality was better in the imiquimod group than the 5-group (RR= 1.45; CI 95%= 1-2.1).

⁷ Krawtchenko 2007 + Tanghetti 2007

⁸ Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento de participantes, personal y evaluadores, así como reporte selectivo de datos.

⁹ I-cuadrado= 93%; la heterogeneidad se explica por las dosis empleadas en los dos estudios incluidos.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Ingenol mebutate (PEP005) versus placebo be used for actinic keratoses?^{2,1,2,3}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ingenol mebutate (PEP005) versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance of target lesions (follow-up 8 weeks)												
14	randomised trials ⁵	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	78/162 (48.1%)	8/60 (13.3%)	RR 3.61 (1.86 to 7.02) ⁷	348 more per 1000 (from 115 more to 803 more)	⚠️⚠️⚠️ MODERATE	CRITICAL
								13.3%		347 more per 1000 (from 114 more to 801 more)		
Participant complete clearance of all lesions (follow-up 8 weeks)												
28	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	107/279 (38.4%)	13/177 (7.3%)	RR 4.5 (2.61 to 7.74)	257 more per 1000 (from 118 more to 495 more)	⚠️⚠️⚠️ MODERATE	CRITICAL
								8.4%		294 more per 1000 (from 135 more to 566 more)		

Participant partial (>75%) clearance of target lesions (follow-up 8-12 weeks)												
2 ⁹	randomised trials ¹⁰	serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	122/208 (58.7%)	15/72 (20.8%)	RR 2.88 (1.81 to 4.58) ¹²	392 more per 1000 (from 169 more to 746 more)	MODERATE ^{27/27/27}	CRITICAL
									19.2%	361 more per 1000 (from 156 more to 687 more)		
Cosmetic outcomes: changes in pigmentation (follow-up 8-12 weeks)												
3	randomised trials	serious ¹¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹³	none	17/325 (5.2%)	1/189 (0.53%)	RR 3.36 (0.63 to 17.8) ¹⁴	12 more per 1000 (from 2 fewer to 89 more)	LOW ^{27/27/27}	CRITICAL
								0%	-			

¹ Ingenol mebutate fue significativamente más eficiente que el placebo-vehículo para el tratamiento de QA. Cuando se usó una alta concentración (0.05%) se incrementó la eficacia. El número de aplicaciones de 2 a 3 veces al día no aumenta la cantidad de pacientes con resultados benéficos. No se encontraron diferencias entre ingenol mebutate y placebo en cuanto a EA.

² Lebwohl et al., (2012) investigaron el efecto de ingenol mebutato versus placebo en pacientes con lesiones de queratosis actínica en cara y cuero cabelludo (277 vs 270, tasa de cumplimiento 98,9% vs 97,0%) o en tronco y extremidades (226 vs 232, tasa de cumplimiento 97,3 vs 97,8%), para lo cual reunieron los datos (pool analysis) de cuatro estudios experimentales que realizaron (NO FUE un metaanálisis) a lo largo de 2009. La eficacia y seguridad del uso del ingenol mebutato en gel para la QA en cara y cuero cabelludo al 0,015% fue de 42.2% vs 3.7%, P<0.001; para el tronco y extremidades al 0,05% fue de 34.1% vs 4.7%, P<0.001. La tasa de desaparición completa, los eventos adversos -que ocurrieron entre el primero y el octavo día pos tratamiento, fueron leves o moderados en intensidad y se resolvieron sin secuelas.

³ 4 a 8 QA dentro de 25 cm cuadrados.

⁴ Anderson 2009

⁵ La amplitud del efecto tenía una tendencia a aumentar con la concentración de ingenol mebutate, pero no con el número de solicitudes de 0.05% ingenol mebutate.

⁶ Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos.

⁷ RR por régimen: 0.025% 3 días= 2.8 (IC 95%= 0.94-8.35); 0.05% 2-3 días= 3.39 (IC 95%= 1.59- 7.25). RR por número de dosis: 0.05% 2 días= 3.27 (IC 95= 1.25-8.55); 0.05% 3 días= 4.34 (IC 95%= 1.7-11.1).

⁸ Anderson 2009 + Swanson 2010b

⁹ Anderson 2009 + Siller 2009

¹¹ Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos y otro tipo de sesgos.

¹³ 1 solo evento en el grupo control.

Date: 2013-07-04

Settings:

Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	1/16 (6.3%)	0/20 (0%)	RR 3.71 (0.16 to 85.29)	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		
Investigator global improvement indices-completely cleared - Upper extremities (follow-up 24 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	3/15 (20%)	3/14 (21.4%)	RR 0.93 (0.22 to 3.88)	15 fewer per 1000 (from 167 fewer to 617 more)	LOW	CRITICAL
								21.4%		15 fewer per 1000 (from 167 fewer to 616 more)		
Mean reduction of lesion counts - Face (follow-up 24 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	41	47	-	MD 2.2 higher (1.97 to 2.43 higher)	LOW	CRITICAL
Mean reduction of lesion counts - Scalp (follow-up 24 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	16	20	-	MD 0.5 higher (0.33 lower to 1.33 higher)	LOW	CRITICAL
Mean reduction of lesion counts - Upper extremities (follow-up 24 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	15	14	-	MD 1.9 higher (1.28 to 2.52 higher)	LOW	CRITICAL

Withdrawal due to adverse events (follow-up 24 weeks)									
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	2/50 (4%)	0/50 (0%)	RR 5 (0.25 to 101.58)
								0%	
									-
CRITICAL									
Skin irritation (follow-up 24 weeks)									
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	40/43 (93%)	29/49 (59.2%)	RR 1.57 (1.23 to 2.01)
								59.2%	337 more per 1000 (from 136 more to 598 more)
									337 more per 1000 (from 136 more to 598 more)
MODERATE									
CRITICAL									
Severe-Skin irritation (follow-up 24 weeks)									
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/43 (34.9%)	1/49 (2%)	RR 17.09 (2.35 to 124.1)
								2%	328 more per 1000 (from 28 more to 1000 more)
									322 more per 1000 (from 27 more to 1000 more)
MODERATE									
CRITICAL									

¹ 0.1% isotretinoin fue capaz de reducir de manera significativa el conteo de QA en el rostro y en las extremidades superiores, pero no proporcionó resultados óptimos en términos de curación completa. El tratamiento con isotretinoin estuvo asociado con irritación local significativa del rostro.

² >= 5 QA.

³ Alirezai 1994

⁴ Alto riesgo de sesgo debido a sesgo de deserción y otros sesgos (diferencias en la evaluación inicial).
⁵ No se reporta cálculo de tamaño de muestra; número de eventos desde 1 a 6.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Masoprocol versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12; 12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Masoprocol versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Global improvement indices-cured (follow-up 4 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	12/113 (10.6%)	2/41 (4.9%)	RR 2.18 (0.51 to 9.31)	58 more per 1000 (from 24 fewer to 405 more)	777777 LOW	CRITICAL
								4.9%		58 more per 1000 (from 24 fewer to 407 more)		
Mean reduction in lesion counts (follow-up 4 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	113	41	-	MD 7.3 higher (5.77 to 8.83 higher)	777777 LOW	CRITICAL

Withdrawal due to adverse events (follow-up 4 weeks)										
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	2/131 (1.5%)	0/45 (0%)	RR 1.74 (0.09 to 35.62)	- -

¹ Masoprocol 10% redujo significativamente el conteo de QA pero no obtuvo beneficios en términos de curación completa evaluada por el investigador. El tratamiento con masoprocol se asoció con reacciones cutáneas sustanciales.
² >= 5 QA de al menos 5 mm de diámetro.
³ Olsen 1991
⁴ Alto riesgo debido a sesgo de deserción y a otros sesgos (pérdidas significativas de datos al seguimiento e incorporación de errores en análisis).
⁵ Tamaño de muestra pequeño, no se proporciona un cálculo de tamaño que lo justifique.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should 1% nicotinamide versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2,3}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						Effect	Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	1% nicotinamide versus placebo	Control
							Absolute	Relative (95% CI)
Mean percentage of reduction in lesion counts - At 3 months (follow-up 3 months; Better indicated by lower values)								

1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	13	17	-	MD 11.8 higher (3.92 to 19.68 higher)	LOW	CRITICAL
Mean percentage of reduction in lesion counts - At 6 months (follow-up 6 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	13	17	-	MD 2.2 higher (7.33 lower to 11.73 higher)	LOW	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 6 months)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	0/13 (0%)	2/17 (11.8%)	RR 0.26 (0.01 to 4.94)	87 fewer per 1000 (from 116 fewer to 464 more)	LOW	CRITICAL
								11.8%		87 fewer per 1000 (from 117 fewer to 465 more)		

¹ Nicotinamida 1% tiene una efectividad limitada a corto plazo para el tratamiento de las QA.

² Surjana (2012): Este ensayo clínico es un estudio Fase II, y concluye que debe realizarse un estudio de Fase III para establecer la efectividad de la nicotinamida.

³ >=4 QA no hiperqueratósicas, grado I o II.

⁴ Moloney 2010

⁵ Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos.

⁶ Estudio piloto; se hizo un cálculo de tamaño muestral.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should 0.1% resiquimod versus 0.01% resiquimod be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	0.1% resiquimod versus 0.01% resiquimod	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance - After 1 cycle (follow-up 8 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	34/34 (100%)	14/35 (40%)	RR 2.45 (1.64 to 3.65) ⁵	580 more per 1000 (from 256 more to 1000 more)	MODERATE	CRITICAL
								40%		580 more per 1000 (from 256 more to 1000 more)		
Participant complete clearance - After 1 or 2 cycles (follow-up 8 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	29/34 (85.3%)	27/35 (77.1%)	RR 1.11 (0.88 to 1.39) ⁶	85 more per 1000 (from 93 fewer to 301 more)	MODERATE	CRITICAL
								77.1%		85 more per 1000 (from 93 fewer to 301 more)		

Participant partial (>75%) clearance - After 1 or 2 cycles (follow-up 8 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/34 (76.5%)	22/35 (62.9%)	RR 1.22 (0.89 to 1.67) ⁷	138 more per 1000 (from 69 fewer to 421 more)	MODERATE	CRITICAL
								62.9%		138 more per 1000 (from 69 fewer to 421 more)		
Withdrawal due to adverse events (follow-up 8 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	13/34 (38.2%)	0/35 (0%)	RR 27.77 (1.72 to 449.47) ^{9,10}	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ Resiquimod 0.1% fue más efectivo que las otras bajas concentraciones sólo cuando los participantes fueron tratados con un sólo ciclo (una vez por día 3 veces por semana por 4 semanas). El tratamiento con resiquimod 0.01% se asoció en general con menor número de EA comparado con el resto de concentraciones usadas.

² 4 a 8 QA no hiperqueratósicas ni hipertróficas dentro de un área de 25 cm cuadrados.

³ Szeimies 2008

⁴ Alto riesgo de sesgo debido a otros sesgos (discrepancias estadísticas de datos).

⁵ RR para otras comparaciones: 0.1% vs 0.03%= 1.34 (IC 95%= 1.09-1.66); 0.1% vs 0.06%= 1.76 (1.3-2.38); 0.06% vs 0.01%= 1.41 (IC 95%= 0.85-2.34); 0.06% vs 0.03%= 0.76 (IC 95%= 0.52-1.1); 0.03% vs 0.01%= 1.85 (IC 95%= 1.18-2.93).

⁶ RR para otras comparaciones: 0.1% vs 0.03%= 0.94 (IC 95%= 0.79-1.13); 0.1% vs 0.06%= 1.09 (0.87-1.37); 0.06% vs 0.01%= 1.01 (IC 95%= 0.78-1.31); 0.06% vs 0.03%= 0.86 (IC 95%= 0.70-1.07); 0.03% vs 0.01%= 1.17 (IC 95%= 0.95-1.45).

⁷ RR para otras comparaciones: 0.1% vs 0.03%= 0.95 (IC 95%= 0.74-1.22); 0.1% vs 0.06%= 1.22 (0.88-1.7); 0.06% vs 0.01%= 0.99 (IC 95%= 0.69-1.44); 0.06% vs 0.03%= 0.78 (IC 95%= 0.56-1.07); 0.03% vs 0.01%= 1.28 (IC 95%= 0.94-1.75).

⁸ No eventos para el grupo control; amplio intervalo de confianza pese al cálculo del tamaño muestral.

⁹ The numbers of participants experiencing AE related to musculoskeletal, connective tissue and skin and subcutaneous tissue disorders, were similar between the different resiquimod concentrations. In contrast, the numbers of participants with AE associated with the nervous system in general were significantly lower in the 0.01% resiquimod group compared to all the other groups, which had similar number of participants. Headache, the only individual AE with significant difference between two resiquimod concentrations, is a main contributor to the nervous system-related AE in this study, with 6/8 participants in the 0.03% group, 8/10 in the 0.06% group, and 7/10 in the 0.1% group suffering from it.

¹⁰ RR para otras comparaciones: 0.1% vs 0.03%= 2.96 (IC 95%= 1.08-8.13); 0.1% vs 0.06%= 1.22 (0.63-2.39); 0.06% vs 0.01%= 22.91 (IC 95%= 1.4-375.7); 0.06% vs 0.03%= 2.42 (IC 95%= 0.85-6.91); 0.03% vs 0.01%= 10.13 (IC 95%= 0.57-180.8).

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should 12.5% DL- α -tocopherol (vitamin E) versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses.. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	12.5% DL- α -tocopherol (vitamin E) versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean reduction of lesion counts ³ (follow-up 6 months; Better indicated by lower values)												
1 ^{4,5}	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	42	42	-	MD 2 lower (8.12 lower to 4.12 higher)	⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICAL

¹ El régimen usado de vitamina E no es más efectivo que el placebo para el tratamiento de las QA.

² >= 10 QA por brazo.

³ Desenlace secundario no claro: "En este estudio intraindividual, 2 de los 48 participantes se retiraron debido a enfermedad sin relación".

⁴ Estudio intraindividual (aleatorización de brazo derecho e izquierdo).

⁵ Foote 2009

⁶ Evaluación imprecisa: 8 participantes en la evaluación inicial y 6 al final del seguimiento tuvieron lesiones numerosas no contabilizadas; para los análisis se empleó un número de 78.

⁷ No se determina un tamaño de muestra; los autores declaran que es un estudio Fase IIB. Intervalo de confianza amplio.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Etretnate versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2,3}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Etretnate versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance ⁴ (follow-up 2 months)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	5/25 (20%)	0/25 (0%)	RR 11 (0.64 to 188.95)		-	CRITICAL LOW
								0%		-		

¹ Etretnato oral 225 mg tableta 3 veces al día por dos meses

² Etretnato al régimen evaluado no fue más eficiente que el placebo en el tratamiento de las QA y se asoció con un perfil importante de eventos adversos.

³ QA probadas histopatológicamente.

⁴ Los eventos adversos fueron reportados grupalmente. Los eventos adversos reportados fueron consistentes con aquellos asociados con la Vitamina A, y se presentaron dentro de las primeras 3-4 semanas de tratamiento por un gran número de participantes. 39% de los participantes requirieron reducción en la dosificación debido a hepatotoxicidad con respuesta conservada posterior a la reducción de la dosificación.

⁵ Moriarty 1982

⁶ Se analizaron los datos por protocolo; las razones de las pérdidas no fueron reportadas.

⁷ No se reporta estimación del tamaño de muestra; intervalo de confianza del efecto amplio.

Author(s):

Date: 2013-08-30

Question: Should oral nicotinamide be used for actinic keratosis?¹

Settings:

Bibliography: Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. The J Invest Dermatol. 2012;132(5):1497-500.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Oral nicotinamide	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Mean total number of AK- Trial 1 (follow-up 4 months; Better indicated by lower values)										
1 ^{2,3}	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	18	17	-	mean ranged from 12.9 to 19.9 higher ⁵
										MODERATE
										CRITICAL
Mean total number of AK- Trial 2 (follow-up 4 months; Better indicated by lower values)										
1 ^{2,3}	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	serious ⁴	no serious imprecision	none	21	20	-	mean ranged from 18.3 to 25.9 higher ⁶
										MODERATE
										CRITICAL

¹ Los autores reportan que, combinando información de ambos estudios, se encontró un riesgo menor de desarrollar un nuevo cáncer de piel con el uso de nicotinamida (OR= 0.14; IC 95%= 0.03-0.73). Estimación realizada por regresión logística.

² Estudio Fase II

³ Surjana 2012

⁴ Estudio Fase II compuesto por voluntarios.

⁵ Los autores reportan estas cifras como significativas (p=0.0006). Reducción relativa respecto a medición basal (35%)

⁶ Los autores reportan estas cifras como significativas (p=0.005). Reducción relativa respecto a medición basal (29%)

Author(s): Omar Segura, MD-MSc, FETP.
Date: 2013-08-27
Question: Should perillyl-alcohol 0,76% 2 veces al día vs placebo be used for queratosis actínica/carcinoma in situ ?
Settings:
Bibliography: Stratton, S.P., Alberts, D.S., Einspahr, J.S., et al. A Phase 2a study of topical perillyl alcohol cream for chemoprevention of skin cancer. Cancer Prev Res (Phila)-2010;3(2):160-9.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Perillyl-alcohol 0,76% 2 veces al día	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute	
Reversión de daño actínico (follow-up mean 3 months; measured with: Puntaje cuantitativo histopatológico; range of scores: -2,0-3,0; Better indicated by higher values)											
1	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	serious ³	none	0	-	-	mean ranged from 2 lower to 3 higher	CRITICAL VERY LOW
Cambio en patrón de cromatina nuclear (follow-up mean 3 months; measured with: Análisis cariométrico; range of scores: -3,21-4,43; Better indicated by higher values)											
1	randomised trials	serious ¹	serious ²	no serious indirectness	very serious ^{3,4}	none	18	18	-	mean 0.1705 lower (0.2145 to 0.1265 lower)	CRITICAL VERY LOW

¹ No hay referencia de ocultamiento de la asignación.
² Posibilidad de sesgo por cuanto el medicamento fue aplicado por los propios pacientes bajo instrucción médica.
³ Asumen diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p=0,10 en el puntaje histopatológico, y lo explican como tal en presencia de un grupo reducido de pacientes.
⁴ Valoración pareada disponible sólo para 18 pacientes en cada grupo.

G. ¿Cuál es la efectividad de los bloqueadores solares para el manejo de la QA?

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Sunscreen SPF 17 (8% 2-ethyl-hexyl p-methoxycinnamate/2% 4-tert-butyl-4-methoxy-4-dibenzoylmethane) versus placebo be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Sunscreen SPF 17 (8% 2-ethyl-hexyl p-methoxycinnamate/2% 4-tert-butyl-4-methoxy-4-dibenzoylmethane) versus placebo	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean change in lesion counts (follow-up 7 months; Better indicated by lower values)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	210	221	-	MD 1.6 lower (2.43 to 0.77 lower) ⁵	7777 MODERATE	CRITICAL

¹ Los bloqueadores solares podrían ayudar al tratamiento de las QA en adición a su rol preventivo, pero su eficacia es limitada.
² 1 a 30 QA solares.
³ Thompson 1993
⁴ Alto riesgo relacionado con sesgo de deserción.
⁵ Los autores mencionan que 28 y 32 participantes en los grupos placebo y protector solar, respectivamente, se retiraron del estudio debido a reacciones de la piel. Fuimos incapaces de realizar análisis estadísticos como los participantes que se retiraron no fueron agrupados por la razón individual, y algunos de los participantes tenían múltiples razones.

H. ¿Cuáles son los métodos no-farmacológicos más efectivos (técnicas destructivas) para el manejo de la QA?

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Carbon dioxide laser resurfacing versus 5% 5-FU be used for actinic keratoses ^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Carbon dioxide laser resurfacing versus 5% 5-FU	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean percentage of reduction of lesion counts (follow-up 12 weeks ³ ; Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	6	8	-	MD 8.8 higher (3.16 lower to 20.76 higher)		LOW
Withdrawal due to adverse events (follow-up 12 weeks ³)												
1	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	2/8 (25%)	0/9 (0%)	RR 5.56 (0.31 to 100.94)	-		LOW
								0%		-		
CRITICAL ⁷												

¹ 2 passes of carbon dioxide laser resurfacing with 5-FU twice daily for 3 weeks.
² QA clínicamente diagnosticadas y confirmadas por un dermatólogo experimentado.
³ Posterior al tratamiento.

⁴ Hantash 2006

⁵ No hay claridades (unclear risk) respecto a los detalles de la generación y cumplimiento de la secuencia aleatoria. Se presenta un riesgo alto de sesgo en el cegamiento de participantes, personal y evaluadores, así como lo relativo al reporte de datos (sesgo de deserción).

⁶ No se reporta cálculo de tamaño muestral; N total= 14 participantes. Intervalo de confianza de la medida de efecto calificado como amplio.

⁷ Two of 8 participants in the carbon dioxide laser resurfacing group withdrew because of AE (incomplete treatment due to intolerance), whereas no participants withdrew in the trichloroacetic acid peel (0/10) and 5-FU (0/9) groups. However, there was no statistically significant difference between the treatments.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Carbon dioxide laser resurfacing versus Trichloroacetic acid peel be used for actinic keratoses?¹

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Carbon dioxide laser resurfacing versus Trichloroacetic acid peel	Control	Relative (95% CI)		Absolute
Mean percentage of reduction of lesion counts (follow-up 12 weeks ² ; Better indicated by lower values)											
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	6	10	-	MD 3 higher (6.2 lower to 12.2 higher)	CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 12 weeks ³)											
1	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	2/8 (25%)	0/10 (0%)	-	-	CRITICAL

[illegible]

Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: acne - At 3 months ⁹ (follow-up 3 months ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	5/28 (17.9%)	1/27 (3.7%)	RR 4.82 (0.6 to 38.63)	141 more per 1000 (from 15 fewer to 1000 more)	2022 LOW	CRITICAL
								3.7%		141 more per 1000 (from 15 fewer to 1000 more)		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: acne - At 6 months (follow-up 6 months ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	6/28 (21.4%)	1/27 (3.7%)	RR 5.79 (0.74 to 44.94)	177 more per 1000 (from 10 fewer to 1000 more)	2022 LOW	CRITICAL
								3.7%		177 more per 1000 (from 10 fewer to 1000 more)		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: acne - At 12 months (follow-up 12 months)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	1/28 (3.6%)	1/27 (3.7%)	RR 0.96 (0.06 to 14.65)	1 fewer per 1000 (from 35 fewer to 506 more)	2022 LOW	CRITICAL
								3.7%		1 fewer per 1000 (from 35 fewer to 505 more)		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: crustacea - At the end of treatment ¹¹ (follow-up 3-12 months ⁴)												

1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/28 (35.7%)	21/27 (77.8%)	RR 0.46 (0.27 to 0.79)	420 fewer per 1000 (from 163 fewer to 568 fewer)	MODERATE	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology:crustea - At 3 months (follow-up 3 months ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	3/28 (10.7%)	1/27 (3.7%)	RR 2.89 (0.32 to 26.12)	70 more per 1000 (from 25 fewer to 930 more)	LOW	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology:crustea - At 6 months (follow-up 6 months ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	2/28 (7.1%)	0/27 (0%)	RR 4.83 (0.24 to 96.16)	-	LOW	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology:crustea - At 12 months (follow-up 12 months)												
1	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	2/28 (7.1%)	0/27 (0%)	RR 4.83 (0.24 to 96.16)	-	LOW	CRITICAL

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology:pain - At the end of treatment (follow-up 3-12 months)												
5	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	6/28 (21.4%)	8/27 (29.6%)	RR 0.72 (0.29 to 1.81)	83 fewer per 1000 (from 210 fewer to 240 more)	22222 MODERATE	CRITICAL
								29.6%		83 fewer per 1000 (from 210 fewer to 240 more)		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology:pain - At 3 months (follow-up 3 months)												
5	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	2/28 (7.1%)	1/27 (3.7%)	RR 1.93 (0.19 to 20.05)	34 more per 1000 (from 30 fewer to 706 more)	22222 LOW	CRITICAL
								3.7%		34 more per 1000 (from 30 fewer to 705 more)		
Cosmetic outcomes: changes in pigmentation (hypo) ¹³ (follow-up 3-12 months)												
5	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	18/84 (21.4%)	1/81 (1.2%)	RR ranged from 2.9 to 11.57 ¹⁴	-	22222 LOW	CRITICAL
								0%		-		
Cosmetic outcomes: scarring (follow-up 3-12 months)												

1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	2/56 (3.6%)	0/54 (0%)	RR ranged from 2.9 to 2.9 ⁵	-	LOW	CRITICAL
Cosmetic outcomes: improvement in photoageing score (follow-up 3-12 months)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	50/69 (72.5%)	36/75 (48%)	RR ranged from 1.3 to 1.7 ¹⁶	-	MODERATE	CRITICAL
								50%		-		

¹ Resultados primarios: no pudo realizarse un análisis estadístico porque no recibieron las desviaciones del sandrad asociado con las reducciones medias. Los medios que proporciona sugirieron que los 2 tratamientos eran igualmente eficaces en la reducción de las lesiones de queratosis actínica, mientras que los porcentajes promedios sugieren mejor eficacia para el rejuvenecimiento facial con láser a 6 y 12 meses. Una significación estadística fue afirmada por los autores.

² La superioridad del Er: YAG laser resurfacing sobre el 5-FU aún necesita ser evaluada. Un mayor número de eventos adversos estuvo asociado con Er: YAG laser resurfacing comparado el grupo de 5-FU; sin embargo, las puntuaciones de envejecimiento fueron mejores para el laser resurfacing.

³ QA extendidas e histológicamente confirmadas.

⁴ Posterior al final del tratamiento.

⁵ Ostertag 2006

⁶ Alto riesgo de sesgo por selective reporting bias: las desviaciones estándar asociadas a los promedios no fueron proporcionadas.

⁷ Amplio intervalo de confianza: 0.19 a 20.05

⁸ Amplio intervalo de confianza: 0.24 a 96.16

⁹ Acne and milia developed during the follow-up period. The number of participants with acne or milia was higher in the laser resurfacing group. The exception was acne at 12 months, which was similar between the two groups.

¹⁰ Amplio intervalo de confianza (ver estimaciones).

¹¹ The number of participants experiencing pain, crusting and irritation tended to be higher in the fluorouracil treated-group at the end of the treatment, but it became higher in the laser resurfacing group during follow-up. Only the number of participants with crusting was significantly different at the end of the treatment.

¹² The number of participants who developed an infection was not significantly different between the two treatments but was higher at most time points with laser resurfacing.

¹³ In terms of cosmetic outcomes, hypopigmentation got worse over time for laser resurfacing, significantly favouring 5-FU at 12 months, corresponding to a NNT of 2.6 for an additional harmful outcome with laser resurfacing. Scarring was seen only in the laser resurfacing group but was not significantly different than in the 5-FU group. In contrast, significantly more participants improved on the photoageing score with the laser resurfacing at 6 months and 12 months, based on evaluation by 2 blinded investigators.

¹⁴ A 3 meses: RR= 2.9 (IC 95%= 0.12-68.15); A 6 meses: RR= 10.62 (IC 95%= .62-183.26); A 12 meses: RR=11.57 (IC 95%= 1.61-83)

¹⁵ Para ambos seguimientos (3 y 12 meses): RR= 2.9; IC 95%= 0.12-68.15)

¹⁶ A 3 meses: RR= 1.3 (IC 95%= 0.8-2.12); A 6 meses: RR= 1.57 (IC 95%= .101-2.43); A 12 meses: RR=1.7 (IC 95%= 1.01-2.88

Author(s):
Date: 2013-08-30
Question: Should cryosurgery be used for actinic keratosis?¹
Settings:
Bibliography: Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses.. Int J Dermatol. 2004 Sep;43(9):687-92.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryosurgery	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete response in all lesions (follow-up 3 months; assessed with: per patients)												
1 ²	observational studies ³	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	51/89 (57.3%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL
Complete response rate by freeze time duration->20 seconds (follow-up 3 months; assessed with: per AQ lesions)												
1 ²	observational studies ³	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	106/128 (82.8%)	-	-	-	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	CRITICAL

¹ Los autores reportan 49 EA locales atribuidos a la crioterapia, todos ellos resueltos dentro de una semana.
² Thai 2004
³ Series de casos
⁴ Ausencia de grupo control y cegamiento de los evaluadores de los desenlaces.
⁵ No justificación de tamaño de muestra; no se conoce si es un reporte selectivo de pacientes.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus betulin-based oleogel be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus betulin-based oleogel	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Participant complete clearance (follow-up 3 months ⁵)													
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	11/14 (78.6%)	9/14 (64.3%)	RR 1.22 (0.76 to 1.97)	141 more per 1000 (from 154 fewer to 624 more)		LOW	CRITICAL
								64.3%		141 more per 1000 (from 154 fewer to 624 more)			
Participant partial (>75%) clearance (follow-up 3 months ⁵)													
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	13/14 (92.9%)	12/14 (85.7%)	RR 1.08 (0.84 to 1.4)	69 more per 1000 (from 137 fewer to 343 more)		LOW	CRITICAL

⁸ No se realiza estimación de tamaño muestral (piloto?). Sólo 15 participantes por grupo.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus 5% 5-FU be used for actinic keratoses?^{1,2,3}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus 5% 5-FU	Relative (95% CI)	Absolute	
Participant complete clearance - After treatment (follow-up 4-6 weeks ⁴)										
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	17/25 (68%)	23/24 (95.8%)	RR 0.71 (0.54 to 0.94)	278 fewer per 1000 (from 58 fewer to 441 fewer)
								95.8%		278 fewer per 1000 (from 57 fewer to 441 fewer)
									77/77 MODERATE	CRITICAL
Participant complete clearance - At 12 months (follow-up 12 months)										
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	1/25 (4%)	8/24 (33.3%)	RR 0.12 (0.02 to 0.89)	293 fewer per 1000 (from 37 fewer to 327 fewer)
								33.3%		293 fewer per 1000 (from 37 fewer to 326 fewer)
									77/77 LOW	CRITICAL

Cosmetic outcomes: excellent global cosmetic outcome (follow-up 4-52 weeks ⁴)									
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	1/25 (4%)	1/24 (4.2%)	RR 0.96 (0.06 to 14.5)
									2 fewer per 1000 (from 39 fewer to 563 more)
									2 fewer per 1000 (from 39 fewer to 567 more)
									CRITICAL
									LOW
Cosmetic outcomes: better skin appearance (follow-up 4-52 weeks ⁴)									
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	4/25 (16%)	14/24 (58.3%)	RR 0.27 (0.11 to 0.72)
									426 fewer per 1000 (from 163 fewer to 519 fewer)
									426 fewer per 1000 (from 163 fewer to 519 fewer)
									CRITICAL
									LOW

¹ Crioterapia con nitrógeno líquido una o dos veces con intervalos de 2 semanas vs 5-FU aplicado dos veces diarias por 4 semanas.

² La crioterapia fue menos efectiva que el 5-FU para el tratamiento de QA.

³ 5 a 10 lesiones en un área anatómica de 5 x 10 cm.

⁴ Seguimiento realizado a 4 o 6 semanas (para 5-FU o crioterapia, respectivamente) posterior al final del tratamiento y hasta un año posterior.

⁵ Krawtchenko 2007

⁶ Alto riesgo de sesgo relacionado con el cegamiento de participantes, personal y evaluadores de los desenlaces.

⁷ Amplio intervalo de confianza; no se presenta una estimación de tamaño muestral.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus imiquimod be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4,5}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus imiquimod	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Participant complete clearance - 5% imiquimod (follow-up 12 months)										
2 ^{6,7}	randomised trials	serious ^{8,9}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	17/25 (68%)	22/26 (84.6%)	RR 0.8 (0.59 to 1.1) ¹¹	169 fewer per 1000 (from 347 fewer to 85 more)
								84.6%		169 fewer per 1000 (from 347 fewer to 85 more)
									22/26 LOW	CRITICAL
Cosmetic outcomes: excellent global cosmetic outcome (follow-up 12 months)										
1 ⁶	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1/25 (4%)	21/26 (80.8%)	RR 0.05 (0.01 to 0.34)	767 fewer per 1000 (from 533 fewer to 800 fewer)
								80.8%		768 fewer per 1000 (from 533 fewer to 800 fewer)
									22/26 MODERATE	CRITICAL

Cosmetic outcomes: better skin appearance (follow-up 12 months)									
16	randomised trials	serious8	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/25 (16%)	22/26 (84.6%)	RR 0.19 (0.08 to 0.47)
								685 fewer per 1000 (from 448 fewer to 778 fewer)	
								685 fewer per 1000 (from 448 fewer to 778 fewer)	
									CRITICAL

1 La crioterapia fue realizada un-dos veces con un intervalo de dos semanas, mientras imiquimod fue aplicado 3 veces por semana por 4 semanas seguido por 4 semanas de reposo, y reaplicado si fuese necesario.

2 La crioterapia y el imiquimod al 5% tienen efectividad similar, pero este último tiene mejores desenlaces cosméticos.

3 There were no participant with drawls due to AE.

4 Reporte de eventos adversos de Foley: For patients who completed the study, at the end of study falking/scaling/dryness (71% vs 52%, P=0.1448) and scabbing/crusting (29% vs 12%, P=0.1226) were slightly more frequent in the cryotherapy than in the imiquimod group.

5 5 a 10 lesiones en un área anatómica de 5 x 10 cm.

6 Krawtchenko 2007

7 Foley 2011: Estudio identificado por el GDC y publicado posterior a la revisión.

8 Alto riesgo de sesgo relacionado con el cegamiento de participantes; personal y evaluadores de los desenlaces.

9 Alto riesgo de sesgo debido a reporte selectivo de datos. Se presentan análisis por protocolo.

10 Amplitud intervalo de confianza; no se presenta una estimación de tamaño muestral.

11 Datos de Foley: RR= 1.32 (IC 95%= 0.99-1.77)

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus ALA-red light PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus ALA-red light PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute	
Participant complete clearance (follow-up 12 weeks)											
11 ⁵	randomised trials	very serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	66/149 (44.3%)	86/148 (58.1%)	RR 0.76 (0.61 to 0.96)	139 fewer per 1000 (from 23 fewer to 227 fewer)	LOW
								58.1%		139 fewer per 1000 (from 23 fewer to 227 fewer)	
Skin irritation - During treatment ⁷ (follow-up 12 weeks)											
11 ⁵	randomised trials	very serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	80/149 (53.7%)	126/148 (85.1%)	RR 0.63 (0.54 to 0.74)	315 fewer per 1000 (from 221 fewer to 392 fewer)	LOW
								85.1%		315 fewer per 1000 (from 221 fewer to 391 fewer)	
CRITICAL											

Skin irritation - One day after treatment (follow-up 12 weeks)										
1 ⁵	randomised trials	very serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/149 (10.1%)	55/148 (37.2%)	RR 0.27 (0.16 to 0.46)	271 fewer per 1000 (from 201 fewer to 312 fewer)
										272 fewer per 1000 (from 201 fewer to 312 fewer)
							CRITICAL			

¹ Crioterapia vs terapia fotodinámica usando luz roja y parches autoadhesivos de ALA (Acido 5-aminolevulinico).
² There were no participant withdrawals due to AE. No hubo deserciones debido a AE.
³ El tratamiento con PDT-ALA fue superior a la crioterapia en términos de efectividad, pero se presentó mayor número de irritaciones cutáneas con el tratamiento con terapia fotodinámica.
⁴ QA leves a moderadas con diámetro mínimo de 1.8 cm y distancia intralesional de al menos 1 cm.
⁵ Hauschild 2009b
⁶ Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento de participantes, personal y evaluadores de los desenlaces, así como asociado a sesgo de deserción (se empleó análisis por protocolo) y reporte selectivo de datos (datos de EA para el grupo placebo no se reportaron).
⁷ The minor AE reported in the cryotherapy group were eyelid oedema and swollen face, whereas pyoderma and emotional distress were documented for ALA-PDT group. Headaches were reported in both groups.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus MAL-red light PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4,5}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment							No of patients			Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus MAL-red light PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute			
Withdrawal due to adverse events ⁶													
27	randomised trials	very serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁹	none	2/189 (1.1%)	2/190 (1.1%)	RR 1.06 (0.16 to 7.16)	1 more per 1000 (from 9 fewer to 65 more)	72/72 ¹⁰ VERY LOW	CRITICAL	
								1.1%		1 more per 1000 (from 9 fewer to 68 more)			

¹ Se identificaron 4 estudios que compararon crioterapia vs PDT-MAL 16% para el tratamiento de QA. Sin embargo, sólo se pudo realizar análisis de datos del desenlace de retiros asociados a AE.

² Most of the studies presented "lesion complete response" as an efficacy outcome, which was not included in this review.

³ Two studies presented the percentages of reduction in lesion counts without the associated standard deviations. Thus, no statistical analysis could be performed. Based on these information, the two treatments seem to have similar efficacy.

⁴ No se realizaron análisis estadísticos para los desenlaces cosméticos debido a múltiple información no reportada por los estudios. Los datos del estudio de Szeimies 2002 para la evaluación de este desenlace por los participantes (RR= 0.93; IC 95%= 0.86-1.01) y los evaluadores (RR=0.84; IC 95%= 0.74-0.95) muestran una tendencia de mejores desenlaces cosméticos para el grupo de MAL-PDT

⁵ Debido a que los desenlaces de efectividad no pudieron ser analizados en esta revisión, es difícil determinar la eficacia de MAL-PDT sobre la crioterapia. Los datos de un estudio con suficiente información sugieren que existe equivalencia entre ambos tratamientos, siendo el tratamiento con MAL-PDT el que obtuvo mejores desenlaces cosméticos.

⁶ In the intraindividual studies, 4 of 119 (Morton 2006) and 2 of 121 (Kaufmann 2008) participants withdrew because of AE and 1 of them was related to MAL-PDT treatment. Kaufmann 2008 mentioned that the types of AE observed were mainly photosensitivity reaction (43% of 121 participants) and cold exposure injury (62% of 121 participants) for the MAL-PDT and cryotherapy groups, respectively. Similar qualitative observation was mentioned by Morton 2006 (N=119).

⁷ Freeman 2003 + Szeimies 2002
⁸ Se identificó alto riesgo de sesgo asociado al cegamiento de participantes, personal y evaluadores, así como reporte selectivo de datos y sesgo de deserción.
⁹ Intervalo de confianza amplio (ver estimaciones del efecto).

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell
Date: 2013-07-04
Question: Should Cryotherapy versus cryotherapy with betulin-based oleogel be used for actinic keratoses?^{1,2}
Settings:
Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy versus cryotherapy with betulin-based oleogel	Control	Relative (95% CI)	Absolute	
Participant complete clearance (follow-up 3 months ³)											
1	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	11/14 (78.6%)	10/14 (71.4%)	RR 1.1 (0.72 to 1.69)	71 more per 1000 (from 200 fewer to 493 more)	LOW
								71.4%		71 more per 1000 (from 200 fewer to 493 more)	
Participant partial (>75%) clearance (follow-up 3 months ³)											
1 ⁶	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	13/14 (92.9%)	10/14 (71.4%)	RR 1.3 (0.91 to 1.87)	214 more per 1000 (from 64 fewer to 621 more)	LOW
											CRITICAL

[illegible]

Mean reduction in lesion counts at 6 months - 2 cycles (1 week topical, cryosurgery at week 4, follow-up at 6 months) (follow-up 6 months; Better indicated by lower values)												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72	70	-	MD 6.2 higher (0.13 to 12.27 higher)	2022 MODERATE	CRITICAL
Mean reduction in lesion counts at 6 months - 3 cycles (1 week topical, cryosurgery at week 4, follow-up at 6 months; Better indicated by lower values)												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72	70	-	MD 2.1 higher (8.12 lower to 12.32 higher)	2022 MODERATE	CRITICAL
Mean percentage of reduction in lesion counts at 6 months (follow-up 6 months; Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72	70	-	MD 21.4 higher (5.1 to 37.7 higher)	2022 MODERATE	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: body as a whole: allergic reaction (follow-up 4 weeks)												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	1/72 (1.4%)	0/71 (0%)	RR 2.96 (0.12 to 71.44)	-	2022 LOW	CRITICAL
								0%		-		
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: hyperesthesia (follow-up 4 weeks)												
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	1/72 (1.4%)	0/71 (0%)		-	2022 LOW	CRITICAL

									0%	RR 2.96 (0.12 to 71.44)	-			
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: skin discoloration (follow-up 4 weeks)														
6	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	1/72 (1.4%)	0/71 (0%)	RR 2.96 (0.12 to 71.44)	-	LOW	CRITICAL		
								0%		-				
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: vesiculobullous rash (follow-up 4 weeks)														
6	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	1/72 (1.4%)	0/71 (0%)	RR 2.96 (0.12 to 71.44)	-	LOW	CRITICAL		
								0%		-				
Minor adverse events excluding skin irritation: digestive: cheilitis (follow-up 4 weeks)														
6	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	0/72 (0%)	1/71 (1.4%)	RR 0.33 (0.01 to 7.94)	9 fewer per 1000 (from 14 fewer to 98 more)	LOW	CRITICAL		
								1.4%		9 fewer per 1000 (from 14 fewer to 97 more)				
Minor adverse events excluding skin irritation: special senses: conjunctivitis (follow-up 4 weeks)														

1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	12/72 (16.7%)	12/71 (16.9%)	RR 0.99 (0.48 to 2.05)	2 fewer per 1000 (from 88 fewer to 177 more)	2 fewer per 1000 (from 88 fewer to 177 more)	LOW	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: special senses: eye irritation (follow-up 4 weeks)													
1 ⁶	randomised trials	serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	10/72 (13.9%)	10/70 (14.3%)	RR 0.97 (0.43 to 2.19)	4 fewer per 1000 (from 81 fewer to 170 more)	4 fewer per 1000 (from 82 fewer to 170 more)	LOW	CRITICAL

¹ 5-FU 0.5% o placebo aplicado diariamente por días + crioterapia a las semana 4 para las lesiones sin curación durante 1 a 3 ciclos.

² El pre-tratamiento de QA con 5-FU 0.5% usado en 1-2 ciclos puede aumentar la efectividad de la crioterapia.

³ Posterior al final del tratamiento.

⁴ Jorizzo 2004

⁵ Alto riesgo de sesgo asociado a reporte selectivo de datos.

⁶ Jorizzo 2006

⁷ Alto riesgo de sesgo asociado a divergencias entre los reportes intermedios y el manuscrito final.

⁸ Número total de eventos menor a 10.

Author(s):
Date: 2013-08-30
Question: Should diclofenac sodium 3% gel + cryosurgery vs cryosurgery alone be used for actinic keratosis?^{2,12}
Settings:
Bibliography: Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery.. J Drugs Dermatol. 2008;7(7):669-73.

Quality assessment						No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Diclofenac sodium 3% gel + cryosurgery	Cryosurgery alone	Relative (95% CI)	Absolute	
Complete clearance-target lesions (follow-up 135 days)											
1 ³	randomised trials ⁴	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	156/244 (63.9%)	89/277 (32.1%)	RR 1.9 (1.6 to 2.4) ⁷	289 more per 1000 (from 193 more to 450 more)	CRITICAL VERY LOW
								0%		-	
Complete clearance- target lesions+ new lesions (follow-up 135 days)											
1 ³	randomised trials ⁴	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	112/244 (45.9%)	58/277 (20.9%)	RR 219 (1.67 to 2.86) ⁷	1000 more per 1000 (from 140 more to 389 more)	CRITICAL VERY LOW
								0%		-	
Adverse events (follow-up 135 days)											

1 ³	randomised trials ⁴	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	31/368 (8.4%)	4/346 (1.2%)	RR 7.28 (2.59 to 20.4) ⁷	73 more per 1000 (from 18 more to 224 more)	77/272 VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

Diclofenaco sodio gel 3% por 90 días; no se reporta la frecuencia de aplicación del gel.

² Pacientes incluidos con 5-15 QA en el área target blanco.

³ Berlin 2008

⁴ Puede ser cuasi-aleatorizado.

Alto riesgo de sesgo por aleatorización: asignación por pares o impares. Además se menciona que "the subject and physician agreed on the treatment of all lesions in the target zone with either cryosurgery followed by 90 days of diclofenac sodium 3% gel or cryosurgery alone as the appropriate therapy".

⁵ Pérdidas al seguimiento=27%, 124 del grupo de diclofenaco+ crioterapia y 69 del grupo de crioterapia sola. Análisis sobre los 521 que completaron el estudio. (PPA)

⁷ Calculado por el GDG.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Cryotherapy with vehicle versus cryotherapy with imiquimod be used for actinic keratoses?"

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cryotherapy with vehicle versus cryotherapy with imiquimod	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance of all lesions - 5% imiquimod (follow-up 4 weeks ²)												

1 ³	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	3/33 (9.1%)	7/31 (22.6%)	RR 0.4 (0.11 to 1.42)	135 fewer per 1000 (from 201 fewer to 95 more)	136 fewer per 1000 (from 201 fewer to 95 more)	LOW	CRITICAL
Participant complete clearance of all lesions - 3-75% imiquimod (follow-up 20 weeks ¹)													
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/121 (3.3%)	38/126 (30.2%)	RR 0.11 (0.04 to 0.3)	268 fewer per 1000 (from 211 fewer to 290 fewer)	269 fewer per 1000 (from 211 fewer to 290 fewer)	MODERATE	CRITICAL
Participant complete clearance of target (cryotherapy treated) lesions - 5% imiquimod (follow-up 4 weeks ²)													
1 ³	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/33 (36.4%)	13/31 (41.9%)	RR 0.87 (0.47 to 1.6)	55 fewer per 1000 (from 222 fewer to 252 more)	54 fewer per 1000 (from 222 fewer to 251 more)	LOW	CRITICAL
Participant complete clearance of target (cryotherapy treated) lesions - 3-75% imiquimod (follow-up 20 weeks ²)													

1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	36/121 (29.8%)	75/126 (59.5%)	RR 0.5 (0.37 to 0.68)	298 fewer per 1000 (from 190 fewer to 375 fewer)	298 fewer per 1000 (from 190 fewer to 375 fewer)	MODERATE	CRITICAL
Participant complete clearance of subclinical lesions - 5% imiquimod (follow-up 4 weeks ²)													
1 ³	randomised trials	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	11/33 (33.3%)	18/31 (58.1%)	RR 0.57 (0.33 to 1.01)	250 fewer per 1000 (from 389 fewer to 6 more)	250 fewer per 1000 (from 389 fewer to 6 more)	LOW	CRITICAL
Mean percentage of reduction in all lesion counts - 5% imiquimod (follow-up 4-8 weeks ² ; Better indicated by lower values)													
1 ⁷	randomised trials	very serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	27	27	-	MD 11.2 lower (26.53 lower to 4.13 higher)		LOW	CRITICAL
Mean percentage of reduction in all lesion counts - 3-75% imiquimod (follow-up 20 weeks ² ; Better indicated by lower values)													
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	121	126	-	MD 34.1 lower (41.38 to 26.82 lower)		MODERATE	CRITICAL

Mean percentage of reduction in target (cryotherapy treated) lesion counts - 3.75% imiquimod (follow-up 20 weeks ² ; Better indicated by lower values)											
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	121	126	-	MD 10.8 lower (17.37 to 4.23 lower)	77% MODERATE CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 4-20 weeks ³)											
2 ^{3,5}	randomised trials	very serious ^{4,6}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/159 (3.1%)	5/153 (3.3%)	RR 0.93 (0.28 to 3.07)	2 fewer per 1000 (from 24 fewer to 68 more)	77% LOW CRITICAL
										2.1%	
Skin irritation ⁹ (follow-up 4-20 weeks ²)											
2 ^{3,5}	randomised trials	very serious ^{4,6}	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5/154 (3.2%)	13/157 (8.3%)	RR 0.39 (0.1 to 1.54)	51 fewer per 1000 (from 75 fewer to 45 more)	77% LOW CRITICAL
										12.5%	
Cosmetic outcomes: Improved global photoageing score (follow-up 20 weeks ²)											
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	23/119 (19.3%)	63/122 (51.6%)		325 fewer per 1000 (from 227	77% MODERATE CRITICAL

4 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22/119 (18.5%)	57/122 (46.7%)	RR 0.4 (0.26 to 0.6)	280 fewer per 1000 (from 187 fewer to 346 fewer)	280 fewer per 1000 (from 187 fewer to 346 fewer)	MODERATE	CRITICAL
Cosmetic outcomes: Improved sallowness (follow-up 20 weeks ²)													
4 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	15/119 (12.6%)	31/122 (25.4%)	RR 0.5 (0.28 to 0.87)	127 fewer per 1000 (from 33 fewer to 183 fewer)	127 fewer per 1000 (from 33 fewer to 183 fewer)	MODERATE	CRITICAL
Cosmetic outcomes: cosmetic appearance score - Investigator (follow-up mean 4-8 weeks ² ; Better indicated by lower values)													
4 ⁷	randomised trials	very serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 0.5 lower (1.1 lower to 0.1 higher)		LOW	CRITICAL
Cosmetic outcomes: cosmetic appearance score - Participant (follow-up 4-8 weeks ² ; Better indicated by lower values)													

1 ⁷	randomised trials	very serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26	26	-	MD 1.4 lower (2.03 to 0.77 lower)	 LOW	CRITICAL
----------------	-------------------	---------------------------	--------------------------	-------------------------	------------------------	------	----	----	---	-----------------------------------	---	----------

¹ La combinación de crioterapia+ imiquimod obtuvo una mayor eficacia que la alcanzada con la crioterapia sola, aunque dicha combinación aumenta el número de EA, pero resulta en mejores desenlaces cosméticos.

² Posterior al final del tratamiento.

³ Tan 2007

⁴ Alto riesgo de sesgo asociado a sesgo de deserción y reporte selectivo de datos; se observan amplias diferencias entre los productos finales y los protocolos publicados.

⁵ Jorizzo 2010

⁶ Alto riesgo de sesgo asociado al reporte selectivo de datos.

⁷ NCT00774787

⁸ Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de participantes y personal, así como reporte selectivo de datos.

⁹ Otros EA menores: Fatiga: RR= 0.09 (IC 95%= 0.01-1.69); Nausea: RR =0.09 (IC 95%= 0.01-1.69); mialgia: RR= 0.21 (IC 95%= 0.02-1.76); infecciones de tracto respiratorio superior: RR= 1.34 (IC 95%= 0.51-3.48); bronquitis: RR= 5.21 (IC 95%= 0.62-43.92); sinusitis: RR= 11.45 (IC 95%= 0.64-204.88); conjuntivitis: RR= 0.31 (IC 95%= 0.01-7.42).

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should ALA-PDT versus placebo-PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3,4,5}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							Effect		Quality	Importance
							No of patients			
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ALA-PDT versus placebo-PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute

Participant complete clearance [1 treatment] - Blue light (follow-up 8 weeks)										
6	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁸	none	109/181 (60.2%)	6/62 (9.7%)	RR 6.22 (2.88 to 13.43)	505 more per 1000 (from 182 more to 1000 more)
								9.7%		506 more per 1000 (from 182 more to 1000 more)
Participant complete clearance [1 treatment] - Red light (follow-up 8-12 weeks)										
3 ⁹	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	165/298 (55.4%)	11/124 (8.9%)	RR 5.94 (3.35 to 10.54)	438 more per 1000 (from 208 more to 846 more)
								9.8%		484 more per 1000 (from 230 more to 935 more)
Participant complete clearance [1 or 2 treatments] - Blue light ¹⁰ (follow-up 8 weeks)										
6	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	109/181 (60.2%)	4/62 (6.5%)	RR 9.33 (3.59 to 24.26)	537 more per 1000 (from 167 more to 1000 more)
								6.5%		541 more per 1000 (from 168 more to 1000 more)
Participant complete clearance [1 or 2 treatments] - Red light (follow-up 12-24 weeks)										

1 ¹¹	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	49/81 (60.5%)	4/41 (9.8%)	RR 6.2 (2.4 to 15.99)	507 more per 1000 (from 137 more to 1000 more)	510 more per 1000 (from 137 more to 1000 more)	MODERATE	CRITICAL
Participant partial (> 75%) clearance [1 treatment] - Blue light (follow-up 8 weeks)													
1 ⁶	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	128/181 (70.7%)	10/62 (16.1%)	RR 4.38 (2.47 to 7.79)	545 more per 1000 (from 237 more to 1000 more)	544 more per 1000 (from 237 more to 1000 more)	LOW	CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance[1 or 2 treatments] - Blue light ¹³ (follow-up 8 weeks)													
1 ⁶	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	133/181 (73.5%)	7/62 (11.3%)	RR 6.51 (3.22 to 13.15)	622 more per 1000 (from 251 more to 1000 more)	623 more per 1000 (from 251 more to 1000 more)	LOW	CRITICAL
Skin irritation - Red light-during illumination (follow-up 12 weeks)													

1 ¹⁴	randomised trials	serious ¹⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/217 (86.2%)	8/83 (9.6%)	RR 8.94 (4.62 to 17.31)	765 more per 1000 (from 349 more to 1000 more)	762 more per 1000 (from 348 more to 1000 more)	MODERATE	CRITICAL
Skin irritation - Red light-after treatment (follow-up 12 weeks)													
1 ¹⁴	randomised trials	serious ¹⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁶	none	77/217 (35.5%)	0/83 (0%)	RR 59.72 (3.75 to 952.48)	-	-	LOW	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: body as a whole: injury - Blue light (follow-up 8 weeks)													
1 ⁶	randomised trials	very serious ¹⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	9/181 (5%)	1/62 (1.6%)	RR 3.08 (0.4 to 23.85)	34 more per 1000 (from 10 fewer to 369 more)	33 more per 1000 (from 10 fewer to 366 more)	LOW	CRITICAL
Minor adverse events excluding skin irritation: cardiovascular: hypertension - Blue light (follow-up 8 weeks)													
1 ⁶	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁸	none	3/181 (1.7%)	0/62 (0%)	RR 2.42 (0.13 to 46.26)	-	-	VERY LOW	CRITICAL

									0%					
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: skin discolouration - Red light (follow-up 12 weeks)														
14	randomised trials	serious ¹⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁹	none	1/217 (0.46%)	0/83 (0%)	RR 1.16 (0.05 to 28.1)		-	LOW	CRITICAL	
								0%			-			
Minor adverse events excluding skin irritation: dermatology: skin hypertrophy - Blue light (follow-up 8 weeks)														
16	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ²⁰	none	3/181 (1.7%)	0/62 (0%)	RR 2.42 (0.13 to 46.26)		-	VERY LOW	CRITICAL	
								0%			-			
Minor adverse events excluding skin irritation: nervous system: headache - Blue light (follow-up 8 weeks)														
16	randomised trials	very serious ⁷	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12/181 (6.6%)	2/62 (3.2%)	RR 2.06 (0.47 to 8.93)		34 more per 1000 (from 17 fewer to 256 more)	LOW	CRITICAL	
								3.2%			34 more per 1000 (from 17 fewer to 254 more)			
Cosmetic outcome: very good or good general cosmetic outcome (follow-up 12-24 weeks)														

11	randomised trials	serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/77 (49.4%)	10/37 (27%)	RR 1.83 (1.03 to 3.25)	224 more per 1000 (from 8 more to 608 more)	MODERATE	CRITICAL
								27%		224 more per 1000 (from 8 more to 608 more)		

11 No hubo ninguna deserción por AE.
12 PDT-ALA es más efectivo que el placebo en el tratamiento de QA, siendo dicha efectividad similar tanto para PDT con luz azul o roja. La PDT-ALA se asoció con un mayor número de eventos de irritación cutánea pero con mejores desenlaces cosméticos.
13 Schmieder 2012
14 Schmieder 2011: Estudio Fase 2 refuerza la efectividad de esta intervención en QA de miembros superiores.
15 a 15 QA, lesiones grado 1 y 2.
16 Piacquadio 2004
17 Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de personal, participantes y evaluadores de desenlaces, así como asociado a sesgo de deserción y a reporte selectivo de datos.
18 Número de eventos en grupo control =6
19 Hauschild 2009a + Hauschild 2009b + Szeimies 2010b
20 Efectividad por localización anatómica (Piacquadio 2004): Rostro: RR= .26; IC 95%= 2.74-14.28. Cuero cabelludo: RR= 5.25; IC 95%= 1.36-20.3.
21 Szeimies 2010b
22 Riesgo no claro asociado a cumplimiento de la asignación aleatoria y reporte selectivo de datos (no se reporta suficiente información asociada a EA y desenlaces cosméticos).
23 Efectividad por localización de la lesión (Participant partial (75%) clearance): Rostro: RR= 4.6; IC 95%= 2.47-8.57. Cuero cabelludo: RR= 3.88; IC 95%= 1.58-9.53.
24 Hauschild 2009a
25 Alto riesgo de sesgo por reporte selectivo de datos: La información de desenlaces cosméticos y EA para el grupo placebo no se reporta.
26 Número de eventos en el grupo placebo=0
27 No explanation was provided Ninguna explicación fue proporcionada
28 Número total de eventos= 3; amplio intervalo de confianza.
29 Número total de eventos=1. Amplio intervalo de confianza.
30 Número total de eventos=3. Amplio intervalo de confianza.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should ALA- blue light PDT versus ALA-pulsed laser PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ALA- blue light PDT versus ALA-pulsed laser PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance (follow-up 4 weeks ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	6/12 (50%)	1/12 (8.3%)	RR 6 (0.85 to 42.59)	417 more per 1000 (from 12 fewer to 1000 more)	LOW	CRITICAL
								8.3%		415 more per 1000 (from 12 fewer to 1000 more)		
Participant partial (>75%) clearance (follow-up 4 weeks ⁴)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	9/12 (75%)	5/12 (41.7%)	RR 1.8 (0.85 to 3.79)	333 more per 1000 (from 62 fewer to 1000 more)	LOW	CRITICAL
								41.7%		334 more per 1000 (from 63 fewer to 1000 more)		

Cosmetic outcome: improvement in global response ⁸ (follow-up 4 weeks ⁴)															
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	6/12 (50%)	7/12 (58.3%)	RR 0.86 (0.41 to 1.8)						
														82 fewer per 1000 (from 344 fewer to 467 more)	CRITICAL
														82 fewer per 1000 (from 344 fewer to 466 more)	

¹ PDT-ALA con una hora de incubación seguida por iluminación con luz azul o pulsed dye laser (PDL) para tratamiento de campo de QA de rostro, cuero cabelludo, administrado dos veces con un intervalo de un mes.

² No se dispone de datos suficientes para determinar la superioridad de una u otra fuente de luz en el tratamiento de QA por PDT-ALA

³ Lesiones hiperqueratósicas.

⁴ Posterior al final del tratamiento.

⁵ Smith 2003

⁶ Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de participantes, personal y evaluadores, así como reporte selectivo de datos (porcentaje de pacientes con EA).

⁷ No se reporta cálculo de tamaño de muestra; 24 participantes fueron incluidos.

⁸ Otros desenlaces cosméticos: Rugosidad táctil: RR = 0,67; IC95% = 0.25-1.78. Hiperpigmentación moteada: RR = 0,86; IC95% = 0.41-1.80.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should ALA-red light PDT at different application times be used for actinic keratoses?^{1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ALA-red light PDT at different application times	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance at 4 weeks (follow-up 4 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁶	none	72/212 (34%)	99/208 (47.6%)	RR ranged from 0.5 to 0.89 ⁷	-	MODERATE	CRITICAL
								48.5%		-		
Participant complete clearance at 8 weeks - 0.5h versus 1.0h (follow-up 8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/34 (23.5%)	18/38 (47.4%)	RR 0.5 (0.25 to 0.99)	237 fewer per 1000 (from 5 fewer to 355 fewer)	MODERATE	CRITICAL
								47.4%		237 fewer per 1000 (from 5 fewer to 356 fewer)		
Participant complete clearance at 8 weeks - 0.5h versus 2 h (follow-up 8 weeks)												

1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/34 (23.5%)	16/34 (47.1%)	RR 0.5 (0.25 to 1.01)	235 fewer per 1000 (from 353 fewer to 5 more)	235 fewer per 1000 (from 353 fewer to 5 more)	CRITICAL
Participant complete clearance at 8 weeks - 0.5h versus 4h (follow-up 8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8/34 (23.5%)	25/34 (73.5%)	RR 0.32 (0.17 to 0.61)	500 fewer per 1000 (from 287 fewer to 610 fewer)	500 fewer per 1000 (from 287 fewer to 610 fewer)	CRITICAL
Participant complete clearance at 8 weeks - 1h versus 2h (follow-up 8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/38 (47.4%)	16/34 (47.1%)	RR 1.01 (0.62 to 1.64)	5 more per 1000 (from 179 fewer to 301 more)	5 more per 1000 (from 179 fewer to 301 more)	CRITICAL
Participant complete clearance at 8 weeks - 1h versus 4h (follow-up 8 weeks)												

1 ⁴	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	18/38 (47.4%)	25/34 (73.5%)	RR 0.64 (0.44 to 0.95)	265 fewer per 1000 (from 37 fewer to 412 fewer)	2020 MODERATE	CRITICAL
								73.5%		265 fewer per 1000 (from 37 fewer to 412 fewer)		
Participant complete clearance at 8 weeks - 2h versus 4h (follow-up 8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	16/34 (47.1%)	25/34 (73.5%)	RR 0.64 (0.42 to 0.96)	265 fewer per 1000 (from 29 fewer to 426 fewer)	2020 MODERATE	CRITICAL
								73.5%		265 fewer per 1000 (from 29 fewer to 426 fewer)		
Minor adverse events excluding skin irritation: metabolic and nutritional disorders: elevated alanine transaminase (ALT) (follow-up 4-8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	3/102 (2.9%)	0/106 (0%)	RR ranged from 3 to 3.34 ⁹	-	2020 LOW	CRITICAL
								0%		-		
Minor adverse events excluding skin irritation: nervous system: headache (follow-up 4-8 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	4/212 (1.9%)	5/208 (2.4%)		-	2020 LOW	CRITICAL

									2.9%	RR ranged from 0.3 to 3.34 ¹¹	-		
Minor adverse events excluding skin irritation: other: epistaxis (nose bleeding) (follow-up 4-8 weeks)													
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	0/106 (0%)	3/102 (2.9%)	RR ranged from 0.3 to 0.33 ¹²	-	CRITICAL LOW		
								2.9%		-			

¹ Parches de ALA autoadhesivo en diferentes tiempos de incubación. QA de cabeza y cuello.

² La eficacia a largo plazo se ve incrementada con periodos de incubación de ALA más prolongados.

³ 3 a 4 QA leves a moderadas con un diámetro máximo de 1.8 cm y distancia intralesional de 1 cm.

⁴ Hauschild 2009c

⁵ Alto riesgo de sesgo asociado a sesgo de deserción (Se empleó análisis por protocolo) y reporte selectivo de datos (reporte incompleto de EA).

⁶ Se reporta un cálculo de tamaño muestral.

⁷ Por comparación: 0.5 h vs 1h: RR= 0.67 (IC 95%= 0.34-1.33); 0.5h vs 2h: RR= 0.6 (IC 95%= 0.31-1.18); 0.5h vs- 4h: RR= 0.5 (IC 95%= 0.26-0.95); 1h vs 2h: RR= 0.89 (IC 95%= 0.52-1.54); 1h vs 4h: RR= 0.75 (IC 95%= 0.45-1.24); 2h vs 4h: RR= 0.83 (IC 95%= 0.51-1.37).

⁸ Número de eventos totales= 3, 0 eventos en el grupo control.

⁹ Por subgrupo: 0.5h vs 1h: RR= 3.34 (IC 95%=0.14-79.42); 0.5h vs 2h: RR= 3 (IC 95%= 0.43-71.15); 0.5h vs 4h: RR= 3 (IC 95%= 0.13-71.15).

¹⁰ Menos de 10 eventos por grupo analizado.

¹¹ Por comparación: 0.5h vs 1h: RR= 3.34 (IC 95%= 0.14-79.42); 0.5h vs 2h: RR= 1 (IC 95%= 0.07-15.34); 0.5h vs 4h: 1 (IC 95%= 0.07-15.34); 1h vs 2h: RR= 0.30 (IC 95%= 0.01-7.11); 1h vs 4h: RR= 0.30 (IC 95%= 0.01-7.11); 0.2h vs 4h: 1 (IC 95%= 0.07-15.34).

¹² Por comparación: 0.5h vs 4h: RR= 0.33 (IC 95%= 0.01-7.91); 1h vs 4h: RR= 0.30 (0.01-7.11); 2h vs 4h: RR= 0.33 (IC 95%= 0.01-7.91).

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should ALA-PDT versus 0.5% 5-FU be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;CD004415.

Quality assessment						Effect		Quality		Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ALA-PDT versus 0.5% 5-FU	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Participant complete clearance (follow-up 4 weeks ³)										
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	14/48 (29.2%)	18/36 (50%)	RR ranged from 0.17 to 1 ⁶	-
								50%		-
										LOW
										CRITICAL
Participant partial (>75%) clearance (follow-up 4 weeks)										
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/48 (58.3%)	27/36 (75%)	RR ranged from 0.56 to 1 ⁷	-
								75%		-
										LOW
										CRITICAL
Withdrawal due to adverse events (follow-up 4 weeks)										
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁸	none	0/48 (0%)	3/36 (8.3%)	RR ranged from 0.17 to 0.33 ⁹	-
										CRITICAL

										8.3%		-	VERY LOW	
Cosmetic outcome: improvement in global response (follow-up 4 weeks)														
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	26/48 (54.2%)	24/33 (72.7%)	RR ranged from 0.69 to 0.8 ¹⁰	-		LOW	CRITICAL	
								72.7%		-				
Cosmetic outcome: improvement in tactile roughness (follow-up 4 weeks)														
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	28/48 (58.3%)	21/33 (63.6%)	RR ranged from 0.79 to 1.05 ¹¹	-		LOW	CRITICAL	
								63.6%		-				
Cosmetic outcome: improvement in mottled hyperpigmentation (follow-up 4 weeks)														
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20/48 (41.7%)	21/33 (63.6%)	RR ranged from 0.52 to 0.79 ¹²	-		LOW	CRITICAL	
								63.6%		-				

¹ PDT-ALA dos veces con un periodo de intervalo de un mes usando dos tipos diferentes de luz (luz azul y pulse dier laser) vs 5-FU al 0.5% aplicada una o dos veces diarias por 4 semanas para QA de rostro y cuero cabelludo.

² Lesiones hiperqueratósicas.

³ Posterior al final del tratamiento.

⁴ Smith 2003

⁵ Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces, así como por reporte selectivo de datos (no se presenta información del

porcentaje de EA).

⁶ Por fuente de luz: Luz azul: RR= 1 (IC 95%= 0.45-2.23); Pulsed dye laser: RR= 0.17 (IC 95%= 0.02-1.18); combined: RR= 0.58 (IC 95%= 0.25-1.35).

⁷ Por fuente de luz: Blue light: RR= 1 (IC 95%= 0.63-1.59); Pulsed dye laser: RR= 0.56 (IC 95%= 0.26-1.17); combined: RR= 0.78 (IC 95%= 0.49-1.24).

⁸ Bajo número de eventos; tamaño muestral por grupo=12.

⁹ Por fuente de luz: Blue light: RR= 0.33 (IC 95%= 0.01-7.45); pulsed dye laser: RR= 0.33 (IC 95%= 0.01-7.45); combined: RR= 0.17 (IC 95%= 0.01-3.96).

¹⁰ Por fuente de luz: Blue light: RR= 0.69 (IC 95%= 0.35-1.35); Pulsed dye laser: RR= 0.8 (IC 95%= 0.44-1.46); combined: RR= 0.74 (IC 95%= 0.44-1.25).

¹¹ Por fuente de luz: blue light: RR= 1.05 (IC 95%= 0.58-1.91); Pulsed dye laser: RR= 0.79 (IC 95%= 0.38-1.62); combined: RR= 0.92 (IC 95%= 0.52-1.61).

¹² Por fuente de luz: Blue light: RR= 0.52 (IC 95%= 0.21-1.31); Pulsed dye laser: RR= 0.79 (IC 95%= 0.38-1.62); combined: RR= 0.65 (IC 95%= 0.34-1.26).

Author(s):

Date: 2013-08-21

Question: Should PDT-ALA vs Imiquimod 5% be used for actinic keratoses?¹

Settings:

Bibliography: Hadley J, Tristani-Firouzi P, Hull C, Florell S, Cotter M, Hadley M. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. Dermatol Surg. 2012;38(5):722-7.

Quality assessment										No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PDT-ALA	Imiquimod 5%	Relative (95% CI)	Absolute					
Curación completa (follow-up 4 weeks; assessed with: 100% de las lesiones)															
1	randomised trials	very serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ³	none	0/50 (0%)	0/50 (0%)	- ⁴	-	CRITICAL				
										0%	-	LOW			

Curación al 75% (follow-up 4 weeks)									
1	randomised trials	very serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ³	none	-	- ⁵	CRITICAL
							-	-	LOW

¹ Shaffelburg 2009: La separación completa participante fue similar con (2/25) o sin tratamiento adicional imiquimod (2/25) después de ALA-PDT. La media de reducción en los recuentos de la lesión fue 19.9 (86.7%) para el grupo tratado con imiquimod y 16.0 (73.1%) para el grupo de placebo. Sin embargo, en la ausencia de desviaciones estándar o errores estándar de los valores de análisis estadístico no fue posible determinar la importancia de estos datos..

² Alto riesgo de sesgo asociado a la generación de la secuencia aleatoria y su seguimiento (asignación consecutiva de pacientes). Tampoco se presenta cegamiento de participantes y personal. 19% de pérdidas al seguimiento y posible análisis por protocolo).

³ Aunque los autores presentan una estimación del tamaño de muestra, pero luego discuten que el número de pacientes fue muy pequeño.

⁴ Los autores solo reportan los porcentajes: 0% para el grupo de imiquimod y 3.8% para el grupo de PDT-ALA.

⁵ Los autores solo reportan los porcentajes: 25% para imiquimod y 35% para PDT-ALA. Así mismo, se afirma que esta diferencia es significativa.

Author(s):
Date: 2013-08-21
Question: Should PDT-ALA 20% vs Carbon dioxide laser ablation be used for actinic keratoses?
Settings:
Bibliography: Scola N, Terras S, Georgas D, Othlinghaus N, Matip R, Pantelaki I, Möllenhoff K, et al. A randomized, half-side comparative study of aminolaevulinic acid photodynamic therapy vs CO(2) laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses. Br J Dermatol. 2012;167(6):1366-73.

Quality assessment										No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PDT-ALA 20%	Carbon dioxide laser ablation	Relative (95% CI)	Absolute					
Mediana de lesiones en V3 (follow-up 3 months; Better indicated by lower values)															
1	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	20	20	-	median o higher (o to o higher) ³	CRITICAL MODERATE				

¹ Posterior al tratamiento.
² Otros sesgos: no es muy claro el análisis de datos usado para mostrar la diferencia de medianas.
³ Los autores reportan las medianas individualmente: (PDT=1 y LA= 2), dicen que la reducción en estos grupos fue de 20 y 33.3%, respectivamente, y que estas diferencias son significativas.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should MAL-red light PDT versus placebo-red light PDT be used for actinic keratoses ^{2,3,4}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MAL-red light PDT versus placebo-red light PDT	Relative (95% CI)	Absolute
Participant complete clearance (follow-up 12-16 weeks ⁴)									
5	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	204/278 (73.4%)	RR 4.46 (3.17 to 6.28)	509 more per 1000 (from 319 more to 776 more) 516 more per 1000 (from 323 more to 787 more)
									CRITICAL LOW
Participant partial (>75%) clearance (follow-up 12-16 weeks)									
2	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁶	none	111/130 (85.4%)	RR 3.28 (1.73 to 6.23)	598 more per 1000 (from 191 more to 1000 more) 559 more per 1000 (from 179 more to 1000 more)
									CRITICAL LOW

Withdrawal due to adverse events (follow-up 12-16 weeks)												
2	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	3/130 (2.3%)	0/61 (0%)	RR 2 (0.23 to 17.74)	-	VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Minor adverse event: nervous system: headache (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁹	none	1/57 (1.8%)	0/58 (0%)	RR 3.05 (0.13 to 73.39)	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		
Cosmetic outcome: hyper pigmentation (follow-up 12 weeks)												
1	randomised trials	serious ⁸	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁹	none	1/130 (0.77%)	0/61 (0%)	RR 1.42 (0.06 to 34.36)	-	LOW	CRITICAL
								0%		-		

¹ PDT-MAL vs PDT-Placebo.

² Formula MAL: crema 16-16.8%

³ El tratamiento con PDT-MAL es más efectivo que el placebo para el abordaje de QA.

⁴ Posterior al final del tratamiento.

⁵ Múltiples fuentes de sesgo, incluyendo cegamiento de participantes, personal y evaluadores, sesgo de deserción y reporte selectivo de datos.

⁶ I-square= 43%.

⁷ Número total de eventos= 3; 0 eventos en el grupo control.

⁸ Alto riesgo de sesgo asociado a sesgo de deserción y reporte selectivo de datos.

⁹ No se reporta estimación de tamaño muestral; número de eventos menor a 10.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should MAL-red light LED PDT versus MAL-broad visible + water-filtered infrared A PDT (1 or 2 treatments) be used for actinic keratoses?^{2,12}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MAL-red light LED PDT versus MAL-broad visible + water-filtered infrared A PDT (1 or 2 treatments)	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance (follow-up 12-48 weeks)												
1 ³	randomised trials	serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	72/120 (60%)	58/120 (48.3%)	RR ranged from 1.15 to 1.5 ⁵	-	</	

¹ No se reportaron participantes que se retiraran del estudio debido a EA.

² El tratamiento con PDT-MAL + exposición solar diaria obtuvo una eficacia similar al tratamiento con PDT-MAL únicamente. "However, a tendency for better results with red light LED

compared to broad visible light with water filteres infrared A was observed".

³ von Felbert 2010

⁴ Alto riesgo de sesgo asociado a sesgo de deserción.

⁵ Por seguimiento: 3 meses: RR= 1.15 (IC 95%= 0.76-1.73); 6 meses: RR= 1.17 (IC 95%= 0.84-1.61); 12 meses: RR= 1.5 (IC 95%= 0.9-2.51).

⁶ Por seguimiento: 3 meses: RR= 1.06 (IC 95%= 0.93-1.2); 6 meses: RR= 1.06 (IC 95%= 0.93-1.2); 12 meses: RR= 1.03 (IC 95%= 0.85-1.25);

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 2h MAL-day light PDT versus 3h MAL-daylight PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	2h MAL-day light PDT versus 3h MAL-daylight PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean reduction in lesion counts (follow-up 12 weeks ⁴ ; Better indicated by lower values)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁷	none	58	62	-	MD 0.1 higher (3.17 lower to 3.37 higher)	 MODERATE	CRITICAL
Mean percentage of reduction in lesion counts (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	58	62	-	MD 2.6 higher (6.46 lower to 11.66 higher)	 MODERATE	CRITICAL

¹ Eficacia de tratamiento de campo con PDT-MAL con diferentes tiempos de iluminación con luz solar + MAL crema 16%. Se aplicó bloqueador solar durante 15 minutos en el área de tratamiento de rostro y cuero cabelludo, y se retiraron las costras y escamas antes de la aplicación del MAL. Luego de 30 minutos de MAL, los participantes fueron expuestos a luz solar por 1.5 a 2.5 horas, resultando en una exposición a MAL de 2 y 3 horas.

² No se reportan retiros asociados a EA.

³ No se encontraron diferencias en términos de efectividad entre los tratamientos con MAL 16% con 2 o 3 horas de incubación, sumado a exposición solar.

⁴ Posterior al tratamiento.

⁵ Wiegell 2011a

⁶ Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de participantes y personal.

⁷ Se reporta un cálculo de tamaño muestral.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should MAL-red light LED PDT versus MAL-daylight PDT be used for actinic keratoses?

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	MAL-red light LED PDT versus MAL-daylight PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean reduction in lesion counts (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ¹	randomised trials	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ³	none	29	29	-	MD 0.4 lower (3.23 lower to 2.43 higher)	 MODERATE	CRITICAL

¹ Wiegell 2011a

² Alto riesgo de sesgo debido a cegamiento de participantes y personal.

³ Se reporta un cálculo de tamaño muestral.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should 16% MAL-daylight PDT versus 8% MAL-daylight PDT be used for actinic keratoses?^{2,1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment					No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	16% MAL-daylight PDT versus 8% MAL-daylight PDT	Control	Relative (95% CI)	Absolute
Mean reduction in lesion counts (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)										
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision ⁶	none	29	29	-	MD 0.3 higher (3.77 lower to 4.37 higher)
									⊕⊕⊕⊕	MODERATE
										CRITICAL

¹ PDT-MAL a diferentes concentraciones (8% vs 16%) para QA de rostro y cuero cabelludo; se aplicó bloqueador solar por 15 minutos y se removieron las costras y escamas previo a la aplicación de MAL. Posterior a esto los participantes recibieron instrucciones de permanecer el mayor tiempo posible en exteriores durante ese día, así como retirarse la crema al acostarse.

² Uno de los 30 participantes se retiró debido a un EA no asociado al tratamiento.

³ Los tratamientos de PDT+ luz solar con 8% y 16% MAL proporcionan resultados similares para el tratamiento de QA.

⁴ Wiegell 2009

⁵ Alto riesgo de sesgo asociado a reporte selectivo de datos.

⁶ Se reporta una estimación del tamaño muestral.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Single MAL-red light PDT versus multiple MAL-red light PDT (2 treatments 1 week apart) be used for actinic keratoses?^{1,2}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Single MAL-red light PDT versus multiple MAL-red light PDT (2 treatments 1 week apart)	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Participant complete clearance (follow-up 12 weeks ³)												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	93/105 (88.6%)	80/106 (75.5%)	RR 1.17 (1.03 to 1.33)	128 more per 1000 (from 23 more to 249 more)	LOW	CRITICAL
								75.5%		128 more per 1000 (from 23 more to 249 more)		
Withdrawal due to adverse events (follow-up 12 weeks)												
1 ⁴	randomised trials	very serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	0/105 (0%)	1/106 (0.94%)	RR 0.34 (0.01 to 8.17)	6 fewer per 1000 (from 9 fewer to 68 more)	VERY LOW	CRITICAL

									0%			-		
Evento adverso: dolor (follow-up 3 months; Better indicated by lower values)														
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none		15	15	-		MD 0 higher (0 to 0 higher) ³	77777 HIGH	CRITICAL

¹ Se presenta una estimación de tamaño muestral que justifica los 15 participantes.

² Calculado por el GDC.

³ Los autores reportan medianas y rangos de los puntajes de dolor: AFXL= 3.6 (1-8); LED= 5.7 (2-10). P<0.001

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should ALA-red light PDT versus MAL-red light PDT be used for actinic keratoses?^{1,2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment						Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ALA-red light PDT versus MAL-red light PDT	Relative (95% CI)	Absolute
Mean reduction in lesion counts (follow-up 4 weeks ⁴ ; Better indicated by lower values)									
1 ⁵	randomised trials	serious ⁶	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁷	none	15	15	MD 0.6 higher (1.28 lower to 2.48 higher)
									77777 LOW
									CRITICAL

⁷ No se reporta una estimación del tamaño muestral. Número total de participantes=30.

Bibliography: Dirschka T, Radny P, Dominicus R, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012 Jan;166(1):137-46

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PDT-ALA gel	PDT-MAL cream	Relative (95% CI)	Absolute		
Complete clearance by patient (follow-up 12 weeks; assessed with: by patient)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	194/248 (78.2%)	159/247 (64.4%)	RR 1.21 (1.08 to 1.36) ⁴	135 more per 1000 (from 51 more to 232 more)	 HIGH	CRITICAL
								0%		-		
Complete clearance by lesions (follow-up 12 weeks; assessed with: by lesions)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1360/1504 (90.4%)	1295/1557 (83.2%)	RR 1.08 (1.05 to 1.11) ¹	67 more per 1000 (from 42 more to 91 more)	HIGH	CRITICAL
								0%		-		

¹ BF-200 ALA

² El seguimiento de esta cohorte junto con los datos del estudio de Szeimies 2010 muestran que a 12 mese de exploración se siguen encontrando diferencias entre los dos tratamientos (47% y 36% para ALA y MAL, respectivamente).

³ 4-8 QA leves a moderadas.

⁴ Calculado por el GDG.

Author(s): Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell

Date: 2013-07-04

Question: Should Trichloroacetic acid peel versus 5% 5-FU be used for actinic keratoses?^{2,3}

Settings:

Bibliography: Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD004415.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality/Importance	
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Trichloroacetic acid peel versus 5% 5-FU	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Mean percentage of reduction in lesions (follow-up 12 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ⁴	randomised trials	serious ⁵	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁶	none	10	8	-	MD 5.8 higher (3.78 lower to 15.38 higher)	 LOW	CRITICAL

¹ Ácido Tricloroacético vs 5-FU 5% aplicado dos veces al día por 3 semanas en QA de rostro.

² No hubo retiros asociados a EA.

³ Se requiere información adicional para confirmar la superioridad del ácido tricloroacético sobre el 5-FU para el tratamiento de QA.

⁴ Hantash 2006

⁵ Alto riesgo de sesgo asociado a cegamiento de participantes, personal y evaluadores de desenlaces.

⁶ No se reporta una estimación del tamaño de muestra. Número de participantes analizados= 18.

Author(s):

Date: 2013-08-21

Question: Should PDT-ALA blue light vs Tazatoreno 0.1% + PDT-ALA blue light be used for actinic keratoses?¹

Settings:

Bibliography: Galitzer BI. Effect of retinoid pretreatment on outcomes of patients treated by photodynamic therapy for actinic keratosis of the hand and forearm.. J Drugs Dermatol. 2011;10(10):1124-32.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	PDT-ALA blue light	Tazatoreno 0.1% + PDT-ALA blue light	Relative (95% CI)	Absolute		
Porcentaje de reducción de lesiones (follow-up 8 weeks; Better indicated by lower values)												
1 ²	randomised trials	very serious ^{3,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	10	10	-	MD 0 higher (0 to 0 higher) ⁶	VERY LOW	CRITICAL
Evento adverso: Eritema-lesiones grado 3												
1	randomised trials	very serious ^{3,4}	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	6/10 (60%)	0/10 (0%)	RR 13 (0.82 to 203) ⁷	-		CRITICAL

									0%		-	VERY LOW	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	----	--	---	----------	--

¹ Evaluación global por el investigador: No se reportan datos numéricos de manera clara. Los autores reportan que: "Chi-square analyses of the proportions of subjects among the five grades showed that the comparative ICAs did not differ significantly at each time point".

² Galitzer 2011

³ La mayor parte de los elementos de juicio de calidad de ECC no son claros.

⁴ Estudio financiado por la industria farmacéutica sin declaración de conflicto de interés. Se reporta que la agencia financiadora participó en la construcción del manuscrito.

⁵ No se presenta un cálculo de tamaño muestral. Número total=10 pacientes.

⁶ Los autores proporcionan datos de medianas y rangos intercuartílicos: para control= 37.5 -41.7%; para grupo tazarotene= 72-30.3%. Se reporta una diferencia con p= 0.0547.

⁷ Calculado por el GDG

5.7 Anexo 8. Resultados del componente cualitativo

En este informe se presentan las consideraciones, metodología, instrumentos y resultados del proceso de integración de la mirada de los pacientes frente a la construcción de la Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma (CNM): queratosis actínica, cáncer escamocelular y cáncer basocelular.

En el desarrollo de esta GPC, se consideraron las voces de los pacientes buscando vincular sus planteamientos desde la postura de sujetos que han padecido esta patología. La inclusión de estos sujetos se produjo principalmente en dos momentos:

1. Identificación de los temas de mayor relevancia que desde la perspectiva de los pacientes debían ser comprendidos en las listas de preguntas de la GPC.
2. Socialización y discusión con los pacientes sobre las recomendaciones emanadas por la GPC luego de la revisión de la evidencia científica y la generación de consensos de expertos; y validación de los contenidos de la Guía para pacientes.

Así, el acercamiento a los pacientes implicó un proceso de aproximación guiado por las siguientes preguntas:

1. ¿Desde la perspectiva de los pacientes que han sufrido cáncer de piel no melanoma, qué temas debe incluir una GPC de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del CNM?
2. ¿Las recomendaciones emanadas luego de la realización de las diferentes revisiones sistemáticas de la literatura y los consensos de expertos reflejan las necesidades de los pacientes y dan respuesta a su problemática?
3. ¿La guía para pacientes es un documento claro, conciso y que responde las preguntas de los pacientes en los campos de la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma?

Objetivos

En coherencia con los propósitos de la GPC, los objetivos que guiaron la incorporación de la perspectiva de los pacientes fueron:

1. Explorar e identificar los temas de mayor relevancia que debían hacer parte de la GPC: CNM (queratosis actínicas, carcinoma escamocelular cutáneo y carcinoma basocelular), desde la experiencia de los sujetos que han padecido estas alteraciones de salud.
2. Establecer si las recomendaciones emanadas por dan respuesta a las

- expectativas, intereses y necesidades de los pacientes frente a la GPC de CNM (queratosis actínica, cáncer escamocelular y cáncer basocelular).
3. Realizar un ejercicio de validación de la guía para pacientes, estableciendo si cumple con las expectativas de los sujetos que han padecido CNM, en términos de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel.

Aspectos metodológicos

Con el fin de responder a los objetivos anteriores, para el abordaje cualitativo se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos metodológicos.

Los sujetos que participaron fueron hombres y mujeres mayores de edad, con diagnóstico confirmado de cáncer de piel no melanoma: queratosis actínica, cáncer escamocelular, cáncer basocelular. Todos eran atendidos por consulta especializada de dermatología, durante mínimo un año, en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.

También participaron familiares de los pacientes que han acompañado a estos en el proceso de búsqueda de atención para el diagnóstico y tratamiento del padecimiento.

Los participantes fueron seleccionados mediante el apoyo e invitación directa de los Servicios de consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. El contacto se produjo vía telefónica por la profesional encargada del abordaje cualitativo y representante de los pacientes dentro del grupo desarrollador de la guía (GDG).

Como instrumento para recolección de información se utilizó el grupo focal, que es considerado una técnica de entrevista semiestructurada colectiva y tiene las siguientes características :

- Los participantes son escogidos a partir de un determinado grupo, cuyas ideas y opiniones son de interés de la investigación, se deben realizar reuniones con un número pequeño de informantes (de 5 a 15) y, se debe contar con la presencia de un animador que interviene, intentado focalizar y profundizar la discusión.

La técnica de grupo focal es un medio para recolectar en poco tiempo y en profundidad un volumen significativo de información cualitativa. Se le da este nombre porque está centrado en el abordaje a fondo de un número muy reducido de temas o problemas y la configuración de los grupos de entrevista se hace a partir de la identificación de alguna característica relevante desde el punto de vista de los objetivos de la investigación .

Para el análisis de la información se optó por uno de contenido, que hace relación al conjunto de métodos y procedimientos de análisis de documentos que pone énfasis en el sentido del texto. Distingue tres tipos de análisis: sintáctico (se interesa por la morfología del texto, permitiendo la búsqueda y recuento de palabras y

caracteres), semántico (busca el sentido de las palabras y el análisis de los temas y categorías propuestas), y pragmático (pretende descubrir las circunstancias en las que la comunicación tiene lugar) .

Las reuniones de los dos grupos focales organizados fueron grabadas en audio y transcritas íntegramente para su análisis. Todo el proceso de recolección y análisis de la información se efectuó en forma conjunta luego el resto del proceso fue llevado a cabo por la profesional encargada del componente cualitativo del GDG. Sin embargo, los resultados fueron presentados oportunamente y discutidos con todo el GDG.

A continuación se describen las dos etapas o momentos durante la inclusión de la perspectiva de los pacientes con cáncer de piel no melanoma.

Resultados

Etapas I. Identificación de los temas de mayor relevancia a incluir en la GPC desde la experiencia de los sujetos que han padecido cáncer de piel no melanoma.

La primera etapa del proceso fue guiada por el objetivo de explorar e identificar los temas de mayor relevancia que debían hacer parte de la GPC: CNM (queratosis actínicas, carcinoma escamocelular cutáneo y carcinoma basocelular), desde la experiencia de los sujetos que han padecido estas alteraciones de salud.

Esta fase de recolección de la información se cumplió durante el mes de marzo de 2013. Inicialmente se efectuaron dos entrevistas semiestructuradas individuales, como pilotaje, a igual número de pacientes del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Mediante estas se ajustaron las preguntas, teniendo en cuenta las características de los sujetos participantes, el tema de pesquisa y las recomendaciones del GDG.

Una vez transcritas y analizadas estas dos primeras entrevistas, se ajustó la guía de entrevista que se utilizó en los grupos focales en el Instituto Nacional de Cancerología.

Al comenzar la reunión del grupo focal se formalizó la presentación de la investigadora, se explicó los aspectos y alcances generales de la GPC (en qué consiste, forma de construcción y utilidad de la guía); el objetivo del grupo focal y se explicó la dinámica del desarrollo del mismo. Se solicitó la participación voluntaria de cada uno de los pacientes y la autorización verbal fue grabada en audio.

Las preguntas de la entrevista utilizada en el encuentro fueron las siguientes:

- ¿Cuáles han sido sus experiencias durante el proceso de atención desde que conocieron el diagnóstico de cáncer de piel?
- ¿Cuáles temas, teniendo en cuenta sus experiencias durante el período en que les

- fue diagnosticada la enfermedad, consideran ustedes que deben ser incluidos en la GPC?
- ¿Cuáles temas, teniendo en cuenta sus experiencias durante el período de tratamiento de la enfermedad, consideran ustedes que deben ser incluidos en la GPC?
 - ¿Cuáles temas, teniendo en cuenta sus experiencias durante el período posterior al tratamiento, de la enfermedad, ustedes consideran que deben ser incluidos en la GPC?
 - ¿En relación a la prevención del cáncer de piel que ustedes padecen, qué temas consideran ustedes que deben incluirse en la GPC?

El proceso de análisis de la información se dividió en tres fases. En la primera se sistematizó la información del grupo focal mediante la transcripción íntegra de la información obtenida en cada grupo focal. Posteriormente se organizó la información mediante la construcción de una matriz de análisis, y un proceso de síntesis y agrupamiento de la información. Así, se establecieron las frases más significativas de los entrevistados cuando hacían referencia a un tema particular (descriptores), agrupándose los descriptores por categorías de análisis que tenían como fin ser validadas en su conjunto.

En la tercera fase del proceso se definieron y establecieron las categorías finales y la síntesis de cada una de ellas. Estas categorías dieron cuenta de los temas que para los participantes debían ser incluidos en la GPC.

Resultados

El grupo participante estaba compuesto por ocho pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y cinco familiares acompañantes y cuidadores de estos, para un total de trece participantes. La reunión se cumplió en la consulta externa del Servicio de dermatología del Instituto y su duración fue de una hora y veinticinco minutos.

Características de los participantes. El rango de edad de los participantes se encontraba entre los 58 y los 77 años. Cinco de los pacientes eran de género femenino e igual número ya habían sido diagnosticados y se encontraban en tratamiento. Solo dos ya se encontraban en fase de seguimiento. Seis se encontraban afiliados a la Nueva EPS (régimen contributivo), dos vinculados a Salud Capital y uno a Colsubsidio (Régimen subsidiado). Todas las acompañantes eran mujeres y su relación filial con los pacientes eran madres, hijas y esposas. En la tabla número 1 se presentan las características de los participantes en el primer grupo focal.

Tabla 17. Características de los participantes en el primer grupo focal.

	Participante	Género	Edad	Etapa de la atención	Residencia
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.	Paciente	F	77 años	Diagnóstico	Bogotá
	Paciente	M	81 años	Diagnóstico	Bogotá
Instituto Nacional de Cancerología (INC)	Paciente	M	58 años	Tratamiento	Bogotá
	Paciente	M	68 años	Tratamiento	Bogotá
	Paciente	F	71 años	Tratamiento	Bogotá
	Paciente	M	67 años	Tratamiento	Bogotá
	Paciente	F	72 años	Diagnóstico	Bogotá
	Paciente	F	58 años	Tratamiento	Bogotá
	Paciente	F	76 años	Diagnóstico	Bogotá
	Paciente	F	77 años	Seguimiento 439	Bogotá
	Cuidadora	F	No refiere	-	Bogotá
	Cuidadora	F	No refiere	-	Bogotá
	Cuidadora	F	No refiere	-	Bogotá
	Cuidadora	F	No refiere	-	Bogotá
	Cuidadora	F	No refiere	-	Bogotá

Fuente. Grupo desarrollador de la guía (GPC), 2013.

En la tabla 27 se describen las tres categorías emergentes y los temas a incluir en la GPC en los discursos de los participantes en el grupo focal.

Tabla 18. Categorías emergentes temas de mayor relevancia a incluir en la GPC desde la experiencia de los sujetos que han padecido cáncer de piel no melanoma. Grupo focal pacientes Instituto Nacional de Cancerología

Participante	Verbatim	Palabras clave/descriptores	Temas a incluir en la GPC
Experiencias durante el proceso diagnóstico			
Acompañante paciente No. 7	“...a mi mami la llevamos al médico en el puesto de salud del barrio [atención primaria]... Pero allá solo fue una demora porque allá solo le aparecía ese lunar y eso se le fue volviendo cómo verde y como no teníamos conocimiento y los doctores que supuestamente ellos son los que conocen no lo mandaban o decir, llévela a hacerle una biopsia rápido porque eso era pequeño y ella ya esto lo tiene grande.”	Demora en el diagnóstico de atención primaria por parte del médico general.	Agilizar el proceso de diagnóstico en la atención primaria.
	“... se debe dar prioridad o de pronto ponerle más atención a por lo menos como un simple lunar, más...”	Falta de priorización ante la sospecha de cáncer de piel.	Priorizar la atención durante el proceso de diagnóstico cuando de sospeche una lesión maligna de piel.
	“Sí, porque a ellos [médico general] se lo llevamos más de un año y yo pienso que es una		

	enfermedad que hay que darle prioridad porque o sino eso va a avanzar y va a llegar el día en que no se va a poder controlar.”		
Acompañante paciente No. 5	“A ella se le demoró un mes [resultados de la biopsia] y lo que ella dice ¿Sí? Ellos deberían llamarlo... Yo digo que es bueno que la EPS tome conciencia de que si en el sistema queda toda la información, ayude a tramitar una cita más rápido. Si ven que a la señora le salió positivo, venga démosle la cita de una vez con el dermatólogo, algo así.”	Demora en la realización de la biopsia de piel e información de los resultados de la misma. Demora en la asignación de las citas por la aseguradora.	Reducir el tiempo de realización de biopsia de piel e información de los resultados. Reducir el tiempo de asignación citas de remisión al Servicio de dermatología.
Paciente No. 8	“Que no hubiera mucha demora para las citas. Sí, mucha demora para un resultado que es tan delicado.”	Demora en la asignación de las citas por la aseguradora.	Reducir el tiempo de asignación citas de remisión al Servicio de dermatología.
Experiencias durante el proceso de tratamiento			

Paciente No. 3	“Que lo atiendan a uno rapidito pa’ uno saber qué es lo que tiene y que le den a uno droga. Que le quiten a uno todo ese desespero que uno tiene. Porque un día más y más y más...” “Muy lenta la atención...”	Demora en la asignación de citas de por la aseguradora.	Reducir los tiempos de atención para el tratamiento definitivo del cáncer de piel en los centros especializados.
Paciente No. 1	“... hay que mirar que es que hay demasiada gente que le están haciendo fila para que le hagan la cirugía. A mí me pasó eso, yo la verdad que llevo, yo en noviembre, diciembre me dijeron: usted venga en enero para que lo programen pa’ la cirugía en un caso de que si llegue a haber una persona que entre a cirugía y no vaya, ahí si lo podemos programar de resto no. Y por eso es que a mí me la hicieron rápido pero porque es que una persona que entraba a cirugía y no vino y ahí fue cuando me llamaron a mí para que fuera lo más pronto a la cirugía.”	Demora en la asignación de citas de por la aseguradora.	Reducir los tiempos de atención para el tratamiento definitivo del cáncer de piel en los centros especializados.
Acompañante paciente No. 5	“Yo lo que pienso es que como hay... está tan saturado de pacientes, debería haber otro centro así de grande o de una cobertura más amplia. Eso podría ser una sugerencia.”	Demora de la atención en los centros especializados.	Aumentar la cobertura para la atención de personas con cáncer de piel.

Prevención del cáncer de piel			
Paciente No. 2	“... Descuido, porque en esa época a uno no le decían: mire, tiene que cuidarse del sol, de la tierra, del aire porque eso va a tener consecuencias. Pues entonces nadie le decía a uno y uno se quemaba del sol y trabajaba así, todo eso hasta que por ahí se pelaba la cara y eso es falta de que lo orienten a uno tanto los papás o las personas con las quien uno está trabajando”.	Desconocimiento sobre las causas del cáncer de piel. Desconocimiento acerca de las medidas de prevención del cáncer de piel.	Divulgación de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención en poblaciones y zonas rurales.
Acompañante paciente No. 7	“De pronto a uno le falta conocimiento para prevenirse... porque como a veces le sale a uno manchas, por lo mismo por no protegerse del sol y tanto a los papitos de uno, a ellos no tenían ni los papás de ellos les enseñaron, ni tenían conocimiento, igual ellos. Y mi mamita como pues también venimos del campo y se ha expuesto mucho, mucho al sol...”	Desconocimiento sobre las causas del cáncer de piel. Desconocimiento acerca de la prevención del cáncer de piel.	Divulgación de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención en poblaciones y zonas rurales.
Acompañante	“¿Qué es la falta de conocimiento? Primero que todo que es como la ignorancia ¿Sí? Yo sé que ustedes van a hacer uno que otro comentario	Desconocimiento en la población en general sobre las	Desarrollo de campañas de divulgación masiva acerca de las

paciente No. 5	en el momento en el que sale la propaganda del Sundown [marca de bloqueador solar]. Y sacan la niña bonita... ¡No, que hagan más campañas, unas campañas de más avanzadas que le hagan ver a la juventud! Porque imagínese, si ellos resultaron con cáncer de piel que algunos se cuidaban y que son del campo, ¿Cómo será la gente aquí en Bogotá en este sol y con este medio ambiente aquí de Bogotá?" Los niños quemándose, las niñas que se van a pasear que se exponen horas y horas, que quieren tener la piel de Barbie. Y es falta de educación... Entonces hay que fomentar más la campaña en contra del cáncer de piel ¿Sí? Que tomen conciencia, porque la gente no toma conciencia hasta que ya a uno le pasan las cosas... Pero sí ya hay que hacer mucha campaña para eso yo pienso que eso es lo más..."	causas del cáncer de piel.	causas del cáncer de piel y las formas de prevención.
Paciente No. 1	"Utilizar la cachucha o como sea la gente que está en el campo utilizar gorro un gorro que al menos le proteja a uno la cara del sol... en campañas de información".	Necesidad de brindar conocimientos acerca de medios físicos de protección solar	Inclusión en las campañas de divulgación masiva la necesidad del uso de medidas físicas de protección solar para la prevención del cáncer de piel. (Uso de gorras)

			para la prevención del cáncer de piel.	
Paciente No. 3	“En charlas, en los colegios... desde los colegios, desde pequeños... por ahí a los ocho años de edad ya al niño hay que inculcarle que por favor se proteja...”	Necesidad de la prevención del cáncer de piel desde la niñez.	Desarrollo de campañas de divulgación masiva de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención especialmente dirigidas a los niños. Desarrollo de campañas de divulgación de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención en los centros educativos y escuelas.	
Paciente No. 1	“Es que ya a la edad adulta es cuando llegan los males ¿Por qué? Porque uno no los previene desde antes... a los niños ya deben de darle el consejo de cómo debe y tratar de hacerlo. O sea, de la piel, de cuidarse para que no pase esto.”	Necesidad de la prevención del cáncer de piel desde la niñez.	Desarrollo de campañas de divulgación masiva de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención especialmente dirigidas a los niños.	
Acompañante paciente No. 5	“Enseñándoles a los padres y a los niños... porque las mamás hoy día, digamos ellos no cuidan las niñas, ya quieren que anden sin ropa	Desconocimiento de los padres acerca de las causas del cáncer de piel.	Desarrollo de campañas de divulgación masiva de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención dirigidas a los	

	y hace un sol y las quema todas y en los niños eso se quitan las camiseta y se van a jugar.”		adultos jóvenes padres de familia.
Paciente No. 1	“De pronto cómo detectar... estar uno pendiente de que cualquier cosita que tenga, uno ir inmediatamente donde el médico...”	Necesidad de conocimientos en la población de identificar tempranamente lesiones sospechosas de malignidad.	Divulgación de las características de las lesiones sospechosas de malignidad, su identificación y búsqueda de atención médica.
Acompañante paciente No. 1	“¡Ah! De saber que sí le está creciendo, que sí le ha inflamado, que le duele o que le pica tiene que ir inmediatamente al médico... Fuera del cambio de tamaño, el color.”	Necesidad de conocimientos en la población de identificar tempranamente lesiones sospechosas de malignidad.	Divulgación de las características de las lesiones sospechosas de malignidad, su identificación y búsqueda de atención médica.
Blanca	“Las personas blancas se deben cuidar más que las personas de piel canela o de piel oscura. Porque es que a mí un médico me dijo que las personas que tenemos la piel blanca y los ojos claros atraemos más los rayos ultravioleta, entonces a esas personas son las que tenemos que tener más cuidado pues con el sol.”	Necesidad de información de la prevención del cáncer de piel según el tipo de piel.	Divulgación de las características de las lesiones sospechosas de malignidad, su identificación y búsqueda de atención médica.

Fuente: Grupo desarrollador de la guía (GPC), 2013.

Dos de las categorías, las experiencias durante el proceso de diagnóstico y tratamiento dieron cuenta de las problemáticas y dificultades administrativas vividas por los participantes frente a sus aseguradoras y en las instituciones prestadoras de servicios de salud durante los itinerarios o recorridos de atención. Estos temas, a pesar de su importancia, no se tuvieron en cuenta por el GDS ya que no respondían a los objetivos propuestos en la GPC y excedían los propósitos de la misma.

Así, fueron importantes los temas emergentes en la categoría de Prevención del cáncer de piel, y sin importar el tipo de cáncer de piel de los participantes, estas fueron los temas propuestos para incluir en la GPC:

- Divulgación de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención en poblaciones y zonas rurales.
- Desarrollo de campañas de divulgación masiva acerca de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención.
- Incluir en el desarrollo de las campañas de divulgación masiva, información dirigida a la población joven urbana.
- Desarrollo de campañas de divulgación masiva de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención especialmente dirigidas a los niños.
- Desarrollo de campañas de divulgación de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención en los centros educativos y escuelas.
- Desarrollo de campañas de divulgación masiva de las causas del cáncer de piel y las formas de prevención dirigidas a los adultos jóvenes padres de familia.
- Inclusión en campañas de divulgación masiva la necesidad del uso de medidas físicas de protección solar para la prevención del cáncer de piel. (Uso de gorras)
- Inclusión en campañas de divulgación masiva la necesidad de un mayor cuidado de las personas de piel blanca para la prevención del cáncer de piel.
- Divulgación de las características de las lesiones sospechosas de malignidad, su identificación y búsqueda de atención médica.
- Socialización y validación de los resultados con el grupo desarrollador de la GPC.

Los temas sugeridos por los pacientes y sus acompañantes fueron socializados con el GDG, y estos fueron integrados e incluidos en el documento de trabajo. Asimismo, se tuvieron en cuenta para la revisión que se adelantó.

Finalmente, la investigadora encargada de adelantar el componente cualitativo y representante de los pacientes, participó en la reunión de socialización y discusión de alcances, objetivos y preguntas de la GPC realizada por el GDG en agosto de 2003.

3.2 Etapa II. Socialización y discusión con los pacientes sobre las recomendaciones emanadas por la GPC y validación de los contenidos de la Guía para pacientes.

Esta etapa comenzó con la reunión de cuatro miembros del grupo desarrollador de la GPC (dos especialistas clínicos, un experto metodológico y la experta en investigación cualitativa y representante de los pacientes). En esta segunda etapa se revisaron las recomendaciones de la GPC, y los conceptos y definiciones fundamentales a ser incluidas en la guía de pacientes, para ello se trabajó en una propuesta donde estos contenidos se presentaran en un lenguaje no lego ni cargado de tecnicismos médicos para ser propuestos y validados en el grupo focal.

Así, en esta segunda fase el grupo focal tuvo como objetivos socializar con los pacientes las recomendaciones de la GPC y validar con ellos la forma del contenido de la guía de pacientes, procurando como propósito final que la guía tuviera un lenguaje apropiado y comprensible para la población en general y las personas que padecen cáncer de piel no melanoma.

El grupo focal se llevó a cabo en enero de 2013 en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Fueron invitadas personas que se encontraban en tratamiento por cáncer de piel no melanoma y sus cuidadores, por medio de los servicios de consulta externa del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Su duración fue de una hora cuarenta minutos y toda la sesión fue grabada en audio.

- Características de los participantes.

A la convocatoria asistieron ocho participantes, dos pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INC), uno del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, cuatro acompañantes (hijas, esposas y hermanas de los pacientes) y un representante de los usuarios ante el Comité de Ética e Investigación del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Tres de los sujetos habían participado en el primer grupo focal. Seis de los participantes eran mujeres y todos residían en la ciudad de Bogotá. En la tabla número 3 se resumen las características de los participantes.

Tabla 19. Características de los participantes en el segundo grupo focal

Institución	Participantes	Género	Edad	Etapa enfermedad
Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.	Paciente	M	66 años	En tratamiento
	Cuidadora	F	64 años	-
	Cuidadora	F	No refiere	-
	Representante de los usuarios ante el comité de ética e investigación del centro dermatológico	M	60 años	
Instituto Nacional de Cancerología (INC)	Paciente	F	78 años	Tratamiento finalizado- Seguimiento
	Paciente	F	71 años	En tratamiento
	Cuidadora	F	No refiere	-
	Cuidadora	F	35 años	-

Fuente. Grupo desarrollador de la guía (GPC), 2014.

Para iniciar el grupo focal, se agradeció a los participantes por la asistencia, se explicaron los objetivos y la dinámica del encuentro. Se solicitó el consentimiento de forma verbal para participar, grabarlos y utilizar la información sólo para fines del presente trabajo.

Durante la reunión se revisaron las recomendaciones de la GPC y se les preguntó a los participantes si consideraban que el lenguaje utilizado era comprensible para ellos y para la población en general que no tiene conocimientos de los términos ni del lenguaje médico.

Las principales recomendaciones del grupo al contenido del texto fueron:

- Corregir algunos aspectos de la redacción para que fuera más comprensible.
- Aclarar y explicar los términos que hacían referencia a los exámenes diagnósticos.
- Hacer énfasis y reiterar la información en cuanto a las medidas preventivas para la prevención del cáncer no melanoma.
- Recrear el texto con imágenes y fotografías que ayudaran a la comprensión de la información escrita. Los participantes definieron la cantidad y el tipo de imágenes (figuras o fotos) que recomendaban incluir en cada aparte del contenido.

Finalmente, se interrogó al grupo acerca de si había otras recomendaciones para la futura publicación. Todas las sugerencias fueron tenidas en cuenta y se aplicaron al documento.

Posteriormente fue socializado al grupo desarrollador de la GPC el documento con las sugerencias formuladas por los pacientes y cuidadores. Los integrantes del grupo expusieron sus propuestas sobre la construcción de la guía de pacientes.

- Resultados

A continuación se presenta el contenido de la Guía para pacientes, después del proceso de validación de forma con el grupo de pacientes y sus cuidadores. En él están plasmadas las sugerencias para este documento realizadas por ellos.

Introducción:

La piel es una parte muy importante del cuerpo y constituye el órgano más extenso del mismo. Tiene múltiples funciones como la protección, la regulación de la temperatura, la sensibilidad (por ejemplo, las caricias que brindas a tus hijos y a tu pareja) y la comunicación con las otras personas.

Características de la piel

La piel tiene tres capas que a continuación se enumeran de la superficie a la profundidad: la epidermis, la dermis y el tejido celular subcutáneo. La epidermis es muy delgada y es la que podemos sentir con la yema de los dedos. La dermis es el cuero propiamente dicho; para apreciarla mejor, es la que podemos pellizcar en

el dorso de nuestras manos. El tejido celular subcutáneo es lo que comúnmente llamamos la grasa y que la podemos palpar fácilmente en el abdomen de la mayoría de las personas.

Por estar expuesta constantemente a los rayos solares, puede sufrir consecuencias nocivas como la aparición del cáncer de piel, este es el más frecuente de todos los cánceres.

¿Por qué aparece el cáncer en la piel?

El cuerpo humano tiene diferentes órganos, uno de ellos es la piel. La piel es como una manta que cubre y protege a los demás órganos. La piel está conformada por unidades funcionales que se llaman células. Estas células se dividen continuamente, en forma finamente programada y controlada, para formar nuevas células y reemplazar las viejas que se van muriendo. De esta forma, existe en todo momento un equilibrio entre las células que se van formando y las células que van muriendo. En la piel este proceso de recambio (que no se ve a simple vista sino al microscopio) es muy activo y en forma gráfica podríamos afirmar que cambiamos de piel cada 28 días.

En el cáncer, este fino mecanismo de división celular se daña, dando por resultado una división celular no controlada, no programada, caótica, sin ningún mecanismo de control y sin ningún freno. A medida que el cáncer crece, con el tiempo invade y destruye los tejidos vecinos, compromete los vasos sanguíneos, viaja por la sangre e invade otros órganos distantes, es decir, hace metástasis.

¿Qué es el cáncer de piel?

El Cáncer de la piel se origina primordialmente de las células de la epidermis, es decir de la capa más superficial de la piel. Como explicamos arriba, es una enfermedad en donde estas células se dividen sin ningún control y sin ningún freno. Al comienzo de la enfermedad estas células se localizan únicamente en la epidermis y el cáncer se denomina carcinoma in situ (en el sitio donde se origina inicialmente el cáncer). A medida que transcurre el tiempo estas células malignas que están en continuo crecimiento invaden la dermis, la grasa y continúan su trayectoria destructiva hacia los músculos y los huesos, en este momento al cáncer se le denomina invasor.

¿Qué es el cáncer de piel no melanoma?

En la piel pueden aparecer diferentes tipos de cáncer. Estos se han agrupado en cáncer de piel melanoma y cáncer de piel no melanoma. El cáncer de piel no melanoma es un grupo de tumores malignos que se diferencian del melanoma en muchos aspectos, entre otros la agresividad del melanoma, ya que este tumor puede invadir otros órganos y ocasionar la muerte, mientras el cáncer de piel no melanoma generalmente produce destrucción alrededor del tumor y rara vez invade otras partes del cuerpo. Dentro del grupo del cáncer de piel no melanoma están el carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular.

La importancia de estos tipos de cáncer es que si no se tratan a tiempo pueden producir daños físicos, que no solo afectan la estética sino que pueden comprometer órganos vecinos como la nariz, los ojos, la boca, produciendo daños irreparables y alterando la calidad de vida de quienes lo padecen.

¿Qué produce el cáncer de la piel?

El sol es la fuente de la vida. Gracias al sol las plantas pueden crecer y hacer de nuestro planeta un sitio lindo y apto para vivir. Los árboles no solo nos dan sombra, sino que además producen el oxígeno que respiramos los humanos y los animales. A su vez, los humanos y los animales nos alimentamos de las plantas, integrando parte del ciclo de la vida.

Desde otra perspectiva, sabemos que el Sol es la estrella más cercana a la Tierra. Su luz radiante está conformada por diferentes tipos de radiación, como la luz visible, los rayos infrarrojos y los rayos ultravioleta, entre otros. La luz visible nos permite ver y la radiación infrarroja nos da la sensación de calor.

La radiación ultravioleta (UV) es de tres tipos: la primera es la radiación UVC, que es filtrada por la atmósfera y afortunadamente no alcanza a llegar hasta nosotros. Los otros dos tipos de radiación, son la UVA y la UVB, que alcanzan a llegar a la superficie de la Tierra, estos rayos pueden quemar la piel, dañarla y por lo tanto tienen la capacidad de producir cáncer de piel.

Entonces, por su capacidad de dañar la piel la radiación proveniente del Sol es la principal causa del cáncer de piel y por lo tanto debemos tener ciertas precauciones al exponernos a sus rayos.

Definiciones cáncer de piel no melanoma

Queratosis actínica

La queratosis actínica o queratosis solar es una lesión pre-maligna o pre-cancerosa que en un porcentaje de los casos, puede transformarse en carcinoma escamocelular invasor. Es producida por la exposición indebida al sol y por esto se localiza con predilección en las áreas expuestas como el rostro, el cuello, el dorso de las manos, los antebrazos y las piernas.

Carcinoma basocelular

Es un cáncer de la piel de crecimiento lento, con capacidad de ser localmente invasivo y de destruir los tejidos vecinos o cercanos. Se localiza con más frecuencia en el rostro y el cuello. También es causado por la exposición solar, y aunque se presenta con mayor frecuencia en las personas mayores de 50 años se sabe que el sol recibido en la niñez favorece el desarrollo del cáncer en el adulto.

Carcinoma escamocelular

El carcinoma escamocelular es un cáncer de la piel más agresivo que el carcinoma basocelular, este tumor puede generar metástasis. La metástasis es la capacidad del cáncer de invadir o viajar a otros órganos, en el caso del carcinoma escamocelular las metástasis se pueden presentar principalmente en los ganglios, el pulmón y el hígado.

Los carcinomas escamocelulares pueden desarrollarse en la piel o en las mucosas (dentro de la boca, en los genitales o en el ano). La gran mayoría de los casos surgen a partir de queratosis actínicas como consecuencia de la exposición indebida al sol y por lo tanto se localizan en áreas de exposición solar crónica como la cabeza, el cuello, el dorso de las manos y de las piernas. Los carcinomas escamocelulares también se pueden desarrollar sobre cicatrices antiguas como de quemaduras y sobre úlceras o heridas crónicas.

¿Cuáles son las causas o factores de riesgo para la aparición del cáncer de piel?

Los factores de riesgo para el cáncer de piel no melanoma se pueden dividir en dos: los de tipo ambiental (condiciones sociales y del medioambiente en que viven las personas) y los constitucionales (características propias de las personas).

a. Factores de riesgo ambientales

- Exposición al sol: El principal factor de riesgo para la aparición del cáncer de piel es la exposición solar desde la infancia. El daño es producido por el sol que se recibió en todas las etapas de la vida: en la infancia, la adolescencia y en la adultez, pero el daño es especialmente perjudicial (mayor) en los primeros años de la vida.
- Vivir en países del trópico y municipios altos: En Colombia recibimos una radiación solar muy intensa durante todo el año, esto se da por que el país está localizado en el trópico y sobre la línea del ecuador, lo que favorece que los rayos solares lleguen a la Tierra perpendicularmente. Además, en los municipios localizados en las regiones montañosas esta intensidad solar es aún mayor que en la costa o en los Llanos Orientales porque las personas se sitúan más cerca del sol (en Bogotá, por ejemplo, las personas se encuentran 2600 metros más cerca del sol).
- Tener trabajos al aire libre: Las personas que cumplen sus actividades y labores al aire libre a lo largo de su vida, como los campesinos, los vendedores ambulantes, los conductores de servicio público, los deportistas, entre otros, se exponen mucho mas al sol a lo largo de su vida.
- Uso de cámaras bronceadoras: estas cámaras que están de moda en la actualidad también son un factor de riesgo importante en la producción del cáncer de piel.

b. Factores constitucionales

- Color de la piel: Aunque todas las personas somos susceptibles a desarrollar cáncer de piel, las personas de piel blanca y las que se queman con facilidad cuando se exponen al sol, tienen el mayor riesgo.
- Familiares con cáncer de piel: Tener historia familiar y personal de cáncer de piel, también aumenta el riesgo a desarrollar el cáncer de la piel.

¿Cómo se puede prevenir el cáncer de piel?

Como explicamos anteriormente, el sol es esencial para la vida de un ser vivo, por esta razón, no se trata de ver al sol como a un enemigo sino de tener precaución al exponerse a sus rayos. En resumen, podemos disfrutar de los beneficios del sol pero en una forma inteligente.

Existen unas recomendaciones dirigidas a todas las personas para prevenir la aparición del cáncer de piel.

En Colombia según el IDEAM (Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales), la máxima intensidad de la radiación solar está entre las horas de las 9 de la mañana y las 4 de la tarde. En la vida cotidiana existe una forma fácil de medir la intensidad de la radiación solar, al exponerse al sol nuestro cuerpo genera una sombra, si esta sombra es larga la intensidad del sol es baja (al amanecer y al atardecer); por el contrario, si la sombra es mínima, la intensidad del sol es máxima (al medio día).

En conclusión, entre menor sea la sombra, más nos debemos proteger del sol. Además debe tenerse en cuenta que en estas horas, aún si el día está nublado nos debemos proteger del sol.

Recuerde no olvidar la ley de la sombra: “entre más corta es su sombra, más peligrosa es la exposición al sol”.

En resumen, debemos:

Evitar la exposición solar en las horas con mayor peligro (9 am a 4 pm).
Buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre.
Usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha, ropa de manga y bota larga que impidan el paso de la radiación solar.

En conjunto con todas las medidas anteriores de protección emplear protector solar para prevenir el cáncer de piel. Recuerde que el protector solar como única medida no es seguro para prevenir el cáncer de piel.

El protector solar que se utilice debe ser de amplio espectro (proteger contra UVA y UVB) y con un factor de protección solar (FPS) mínimo de 30. Es importante tener en cuenta las recomendaciones de uso del fabricante del protector solar, especialmente la cantidad que se debe aplicar y el lapso de tiempo para volver a aplicar el producto.

No utilizar las cámaras bronceadoras.

¿Que no previene el cáncer de piel?

En la actualidad no se ha comprobado que existan vitaminas, extractos naturales u otras sustancias que sean capaces de prevenir la aparición del cáncer de piel. Tampoco se ha comprobado que ningún alimento esté relacionado con la prevención o con la aparición del cáncer de piel.

¿Cómo sospechar la aparición de las queratosis actínicas?

Las queratosis actínicas aparecen en áreas de exposición solar crónica como la cara, el cuero cabelludo (en las personas calvas o con poco cabello) el dorso de las manos y de los antebrazos. Las queratosis actínicas se presentan como lesiones carrasposas, escamosas, del mismo color de la piel, cafés o rojizas, pueden no generar ningún síntoma o asociarse con rasquiña y ardor.

¿Cómo se produce el diagnóstico de las queratosis actínicas?

El diagnóstico lo formaliza un médico mediante el examen de las lesiones durante la consulta.

¿Cómo se tratan las queratosis actínicas?

- De acuerdo al número de las lesiones el médico podrá elegir entre diferentes tratamientos o procedimientos. Las queratosis actínicas se pueden destruir por medio de medicamentos o por medio de procedimientos con calor (electrodesección/curetaje) o con frío (crioterapia).
- También podrá utilizar diferentes medicamentos en crema diseñados para quemar estas lesiones.
- El médico enfatizará en las medidas de protección solar para prevenir la aparición de nuevas queratosis actínicas (medidas físicas y el uso del protector solar).

¿Cómo se hace el seguimiento de las personas con tratamiento de las queratosis actínicas?

Recuerde que luego del tratamiento de las queratosis actínicas, estas pueden volver a aparecer o pueden aparecer nuevas. Por este motivo es fundamental que se proteja del sol y asista a los controles regulares según la recomendación de su médico.

¿Cómo sospechar la aparición del carcinoma basocelular?

El carcinoma basocelular se presenta como una pepita o un granito que puede ser brillante, que persiste por más de un mes, que generalmente crece lentamente, sangra fácil y no cicatriza completamente.

¿Cómo se diagnostica el carcinoma basocelular?

Si usted presenta este tipo de lesión debe solicitar atención médica, si el médico considera que la lesión es sospechosa de carcinoma basocelular le indicará una biopsia de la piel. Una biopsia de piel es un examen en el cual el médico tomará un pequeño fragmento de piel para ser procesado y observado en el microscopio, de esta forma confirmará el diagnóstico de cáncer de piel.

¿Cómo se trata el carcinoma basocelular?

- Su médico decidirá el tratamiento más adecuado con base en el examen físico y el resultado de la biopsia de piel. En el caso del carcinoma basocelular en fase temprana, el médico podrá destruir o quemar el cáncer mediante calor (electrodesecación/curetaje), frío (criocirugía) o mediante cirugía. En casos más avanzados su médico le practicará una cirugía.

En casos específicos, su médico podría tratar el carcinoma basocelular con otros medicamentos o procedimientos como la radioterapia. La radioterapia es un método de tratamiento para el cáncer que utiliza un tipo especial de radiaciones conocidas como radiación ionizante que tiene la propiedad de destruir los tumores malignos.

¿Cómo se realiza el seguimiento de las personas que han sido tratadas de carcinoma basocelular?

Todo paciente que tiene o ha tenido un carcinoma basocelular debe estar bajo seguimiento por dos motivos:

1. Vigilar que el carcinoma basocelular tratado no vuelva aparecer.
2. Vigilar que no aparezca un nuevo carcinoma basocelular.

¿Cómo sospechar la aparición del carcinoma escamocelular?

El carcinoma escamocelular se debe sospechar cuando una queratosis actínica no responde al tratamiento habitual, crece y sangra con facilidad. También cuando usted tiene una pepita muy carrasposa que crece lentamente y no sana, o cuando presenta una cicatriz antigua sobre la cual aparecen verrugas o nódulos (son lesiones de la piel levantadas como una especie de “bolita” pequeña) que sangran con facilidad.

¿Cómo se diagnóstica el carcinoma escamocelular?

Si usted presenta este tipo de lesión debe solicitar atención médica, si el médico considera que la lesión es sospechosa de carcinoma escamocelular le indicará una biopsia de piel. Una biopsia de piel es un examen en el cual el médico tomará un fragmento de piel para ser procesado y observado en el microscopio y de esta forma diagnosticar el cáncer de la piel. Además, si se sospecha que el carcinoma escamocelular está avanzado, su médico solicitará otros exámenes como la Tomografía axial computarizada (TAC) y ecografía para complementar el diagnóstico. Estos dos exámenes no son invasivos, ni dolorosos y se utilizarán para conocer si existe metástasis del cáncer a otros órganos.

¿Cómo se trata el carcinoma escamocelular?

De acuerdo al diagnóstico su médico decidirá el tratamiento más adecuado. En el caso de que el carcinoma escamocelular se encuentre en una fase inicial o temprana, el médico podrá destruir o quemar el cáncer mediante calor (electrodesecación/curetaje) o frío (criocirugía). En casos más avanzados, su médico practicará una cirugía. En casos específicos, su médico podría complementar el tratamiento con radioterapia.

¿Cómo se cumple el seguimiento de las personas con tratamiento con carcinoma escamocelular?

Todo paciente que tiene o ha tenido un carcinoma escamocelular debe estar bajo seguimiento por dos motivos:

1. Vigilar que el carcinoma escamocelular tratado no vuelva aparecer.
2. Vigilar que no aparezca un nuevo carcinoma escamocelular.

Mensaje final de la guía.

Recuerde:

- El sol es la fuente de la vida pero es muy importante que tengamos ciertas precauciones en el momento de exponernos al mismo.
- Todos estamos en riesgo de desarrollar un cáncer de piel, no importa la edad, el sexo o la raza. Las medidas de protección en relación a la exposición solar son la clave para prevenirlo.
- Debemos sospechar que padecemos de un cáncer de piel cuando nos observamos una lesión nueva, que crece, que no cicatriza, que sangra con facilidad y que persiste en el tiempo.
- El cáncer de piel diagnosticado a tiempo es completamente curable. No pierda tiempo practicando remedios caseros o siguiendo consejos de personas que no son profesionales en la materia. Ante la sospecha, acuda al médico de inmediato.

5.8 Anexo 9. Herramientas utilizadas en la elaboración de la propuesta de implementación de la GPC

Herramienta 13 para priorizar las recomendaciones clave de implementación

A continuación se presenta la herramienta 13 de la GM, diligenciada para cada una de las entidades incluidas en la guía de Cáncer de piel: Carcinoma Escamocelular, Queratosis Actínica y Carcinoma Basocelular.

La herramienta 13 consta de 10 ítems que deben ser evaluados para cada una de las recomendaciones de la guía. Los primeros 4 ítems se enfocan al impacto que dichas recomendaciones podrían tener en la atención integral del paciente y los siguientes 6 ítems hacen referencia al beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación.

Las celdas se diligenciaron con 1 o 0 dependiendo si la recomendación evaluada cumplía o no con el ítem correspondiente.

Esta evaluación se llevó a cabo bajo la metodología de consenso informal del Grupo Desarrollador de la Guía

HERRAMIENTA 13 – QUERATOSIS ACTÍNICA

Alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud	Implica a un cambio o en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Priorizada?
PREVENCIÓN										
Protección física										
Para la población general, se recomienda promover medidas que eviten la exposición solar entre las 9 am y las 4 pm.	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Para la población general, se recomienda buscar la sombra al practicar actividades y	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1

[illegible]

Solar (FPS) mínimo de 30.																				
Protección sistémica																				
No se recomienda el uso de betacaroteno para prevención del cáncer basocelular en piel en la población general.	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No se sugiere el uso de <i>Polypodium leucotomos</i> ni extracto de corteza de pino marítimo francés para la prevención de cáncer basocelular en piel en la población general.	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
No se sugiere la prescripción de dietas específicas (mayor consumo de vegetales o menor consumo de grasas) a la población general como parte de las estrategias preventivas del	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[illegible]

[illegible]

Se recomienda adoptar las siguientes definiciones:	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
• Numerosas lesiones: Mayor o igual a 20 QA. • Pocas lesiones: Menos de 20 QA. • Terapias dirigidas (lesion-directed therapy): Aquellas intervenciones que se realizan sobre las lesiones específicas. Esto incluye: crioterapia, electrodesecación/curetaje y ácido tricloroacético. • Terapia de campo (field-directed therapy): Aquellas intervenciones que se realizan sobre áreas anatómicas con lesiones clínicas y subclínicas. Esto incluye: 5-FU, Imiquimod, terapia fotodinámica, ingenol mebutato,												

[illegible]

cuenta su efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Se recomiendan los siguientes tratamientos para el manejo de queratosis actínicas:																				
• 5-fluorouracilo (en concentraciones desde 0.5% hasta 5%).																				
• Crioterapia																				
• Imiquimod (en concentraciones desde 2.5% hasta 5%).																				
Se sugiere, cuando esté disponible y teniendo en cuenta los costos del medicamento, el uso del ingenol mebutato (en concentraciones de +++ para rostro y +++ para QA corporales) 0.025%, 0.01%, 0.05%) durante	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

[illegible]

	0
	0
	0
	0
	1
	0
	0
	0
	0
	1
	1
duración del tratamiento.	Se recomienda el seguimiento clínico de los pacientes con queratosis actínicas cuyo tratamiento haya finalizado, de la siguiente forma: • Cada 12 meses en pacientes con fotodaño moderado o con menos de 20 QA. • Cada seis meses en pacientes con fotodaño severo o con más de 20 QA.

Tabla 29. Herramienta para la identificación de actores clave para la implementación de las recomendaciones de la guía

La siguiente herramienta fue utilizada por el GDG para determinar los actores de mayor importancia para desarrollar un adecuado proceso de implementación de la GPC.

Esta evaluación se efectuó bajo la metodología de consenso informal del Grupo Desarrollador de la Guía.

ACTOR	INDIVIDUOS/GRUPOS O SUBGRUPOS	ROL EN EL PROCESO	IMPORTANCIA PARA EL CAMBIO (1-5)
Profesionales de salud	Profesionales y técnicos del sector salud en los diferentes niveles de atención y de formación.	• Conocer la recomendación y propiciar su difusión brindando información al resto del personal de salud y a la comunidad. • Liderar las campañas educativas dirigidas a la comunidad a favor de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Acompañar y apoyar al ente gestor, empresas, organizaciones y tomadores de decisiones en los procesos de implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Promover la adaptación y/o modificación de los protocolos de atención de instituciones de todos los niveles de atención. • Fomentar el monitoreo de la recomendación y sus resultados relacionados con los pacientes.	5
Población general	Pacientes Población en riesgo	• Informarse acerca de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros. • Aplicar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Replicar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Empoderar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.	5

Empresas organizaciones	Instituciones educativas de nivel pre-escolar, primario, secundario y educación superior. Agregaciones de los sectores empresarial y productivo Administradoras de Riesgos Laborales (ARL) Entidades Prestadoras de Salud (EPS) Empresas administradoras de planes de beneficios. (EAPB) Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) Fuerzas Militares y de Policía	• Conocer las recomendaciones de la guía y verificar su difusión e implementación • Implementar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Educar sobre las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Garantizar la infraestructura física y logística, así como la disponibilidad del personal para la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Evaluar y medir la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Adoptar las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta como componente de los currículos educativos, verificando la comprensión y adecuada implementación de los nuevos conceptos.	5
Tomadores de decisión	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al Ministerio de Salud y Protección Social Secretaría de salud y seccionales Entes territoriales Ministerio de Educación Nacional Consejo Ampliado de Ministros Rectores y directores de instituciones educativas de pre-escolar, primaria secundaria y educación superior	• Normatizar las recomendaciones mediante resoluciones o actos administrativos que promuevan la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Evaluar la implementación de las recomendaciones a nivel regional y nacional. • Garantizar a nivel central la infraestructura física y logística, así como la disponibilidad del personal y recursos para la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta. • Difundir las recomendaciones para favorecer la implementación de las diferentes estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.	5

	Gerentes de Hospitales		
--	------------------------	--	--

Tabla 30. Herramienta diligenciada para la identificación de barreras y facilitadores

La siguiente herramienta fue utilizada por el GDG para determinar las barreras para la implementación de la GPC y los actores o procesos que podrían ser facilitadores en esta fase. Esta evaluación se llevó a cabo bajo la metodología de consenso informal del Grupo Desarrollador de la Guía.

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
	Nivel (Individual, de equipo, de la organización)	Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
CONOCIMIENTOS				
Desconocimiento de la existencia de la GCP-CPNM y de cómo opera el Cuidado de Salud Basado en Evidencia.	Individual	Normatizar las recomendaciones mediante resoluciones o actos administrativos que promuevan la implementación de las recomendaciones priorizadas.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL)

ESTRATEGIAS Y FACILITADORES				
ÁREA	BARRERAS	Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
	Nivel (Individual, de equipo, de la organización)			Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud Facultades de salud en educación superior
Falta de familiaridad con las recomendaciones contenidas en la GPC-CPNM, en especial aquellas priorizadas.	Individual	Normatizar las recomendaciones mediante resoluciones o actos administrativos que promuevan su implementación. Generar estímulos e incentivos para información y educación (presencial, virtual) sobre el contenido y alcance de las recomendaciones priorizadas para su implementación.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud Facultades de salud en educación superior
ACTITUDES				

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
		Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
No se reconoce que las recomendaciones de la guía se apoyan en evidencia científica	Nivel (Individual, de equipo, de la organización) Organizacional	Énfasis en el carácter de la GPC-CPNM basado en la metodología de Cuidado en Salud Basado en Evidencia.	Bajo	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Facultades de salud en educación superior
Desacuerdo con componentes específicos de la Guía y/o de sus recomendaciones	Equipo/Gremial	Metodología de desarrollo de GPC, que para CPNM incluyó reuniones de socialización. Despliegue de contenidos de socialización en página web www.guiacancerdepiel.com	Bajo	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Asocolderma
Resistencia por parte de los individuos en la población general para seguir las recomendaciones priorizadas.	Individual	Información, Aplicación, Replicación y Empoderamiento de recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros, enfocadas de modo general a toda la población, y específicamente a poblaciones jóvenes en zonas urbanas y rurales.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud.

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
		Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
FALTA DE APLICABILIDAD				
Falta de aplicabilidad de la recomendación en la población objeto (teniendo en cuenta las características de los pacientes)	Individual	Información, Aplicación, Replicación y Empoderamiento de recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros, enfocadas de modo general a toda la población, y específicamente a poblaciones jóvenes en zonas urbanas y rurales.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud.
Percepción de que aumentarán los costos con la implementación de una o más recomendaciones priorizadas.	Organizacional	Evaluación y medición de la implementación de las estrategias preventivas frente a la exposición a la radiación ultravioleta.	Bajo	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Asocolderma Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
	Nivel (Individual, de equipo, de la organización)	Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
FALTA DE ACUERDO EN GENERAL				
Las recomendaciones no son claras o es muy difícil aplicarlas.	Equipo	Metodología de desarrollo de GPC, que para CPNM incluyó reuniones de socialización. Despliegue de contenidos de socialización en página web www.guiacancerdepiel.com	Bajo	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Asocolderma
Escaso acceso a la guía por parte de cada individuo en la población general, incluyendo profesionales de salud.	Individual	Información, Aplicación, Replicación y Empoderamiento de recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros, enfocadas de modo general a toda la población, y específicamente a poblaciones jóvenes en zonas urbanas y rurales.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud.
BAJAS EXPECTATIVA				

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
		Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
Percepción de que la recomendación no traerá a los pacientes mejores resultados en salud	Nivel (Individual, de equipo, de la organización)			
	Organizacional	Implementación y educación en las recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM. Evaluación y medición periódica de la incidencia de lesiones de QA y CEC, en paralelo con la implementación y educación en las recomendaciones priorizadas.	Medio	Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Administradoras de Riesgos Laborales (ARL) Entidades Prestadoras de Salud (EPS) Empresas administradoras de planes de beneficios. (EAPB) Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) Fuerzas Militares y de Policía
Percepción de que la implementación de la recomendación no conducirá a un mejor proceso de atención en salud	Organizacional	Modificaciones de infraestructura física, de logística y de disponibilidad de personal para implementar las recomendaciones priorizadas. Modificación de infraestructura física, de logística y de disponibilidad de personal para reducción de tiempos de espera y de atención de casos de CPNM. Evaluaciones de satisfacción de usuarios de los servicios de atención en salud específicos para CPNM.	Medio	Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Administradoras de Riesgos Laborales (ARL) Entidades Prestadoras de Salud (EPS) Empresas administradoras de planes de beneficios. (EAPB)

ÁREA	BARRERAS	ESTRATEGIAS Y FACILITADORES		
		Acciones/estrategias sugeridas	Repercusión en los costos (Alto, medio, bajo)	Facilitadores
		Medición del costo y esfuerzo de las modificaciones y comparación contra incidencia de casos de QA y CEC.		Instituciones Prestadoras de Salud (IPS) Fuerzas Militares y de Policía
BARRERAS EXTERNAS				
Incapacidad para conciliar las preferencias del paciente con las recomendaciones de la GPC-CPNM.	Organizacional	Información, Aplicación, Replicación y Empoderamiento de recomendaciones priorizadas en la GPC-CPNM, a través de medios de comunicación, redes sociales, servicios de salud entre otros, enfocadas de modo general a toda la población, y específicamente a poblaciones jóvenes en zonas urbanas y rurales.	Medio	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Secretarías de Salud y seccionales Entes territoriales Profesionales y técnicos del sector salud.
Incapacidad o indiferencia para la generación de investigación sobre CPNM en Colombia.	Organizacional	Desarrollo de un programa de Ciencia, Tecnología e Innovación cuyo propósito sea el estudio a largo plazo de la epidemiología, costos y alternativas preventivas y terapéuticas para QA y CEC.	Alto	Ministerio de Salud y Protección Social Instituciones adscritas al MSPS (INC, CDFL) Consejo Ampliado de Ministros

ALGUNAS DEFINICIONES:

NIVEL INDIVIDUAL:

Barreras construidas por las personas, como médicos y/o pacientes.

NIVEL DE EQUIPO:

Barreras construidas por los equipos o grupos, tales como las asociaciones de médicos o pacientes.

NIVEL DE ORGANIZACIÓN:

Barreras construidas por las organizaciones tales como la gestión de los hospitales, los funcionarios de salud.

COSTOS MUY ELEVADOS:

Las acciones de control sugeridas son costosas y afectan la viabilidad de aplicación

HERRAMIENTAS GLIA

A continuación se presentan los resultados de la aplicación de la herramienta GLIA 2.0 para las 18 recomendaciones que fueron priorizadas y que incluyen temas de:

1. Prevención de CPNM
2. Diagnóstico de CPNM
3. Tratamiento de CPNM

La siguiente tabla muestra el significado de los colores y letras que resultan de la evaluación de los treinta ítems para cada una de las 18 recomendaciones priorizadas:

CLAVE

S	LA RECOMENDACIÓN RESPONDE A ESTE CRITERIO
N	LA RECOMENDACIÓN NO SE AJUSTA A ESTE CRITERIO
?	EL EVALUADOR NO ESTÁ EN CONDICIONES DE ABORDAR ESTA PREGUNTA DEBIDO A FALTA DE CONOCIMIENTO O EXPERTICIA EN EL TEMA
NA	EL CRITERIO NO SE APLICA A ESTA RECOMENDACIÓN

Tabla 31. Gliia - recomendaciones priorizadas relacionadas con prevención

Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma (CPNM).									
APLICACIÓN INSTRUMENTO GLIA (GUIDELINE IMPLEMENTABILITY APPRAISAL) - VERSIÓN 2.0									
CONSENSO DE EVALUADORES									
FECHA: FEBRERO 27/14									
GUÍA CPNM									
PREGUNTA DE LA GUÍA CPNM	¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS MÁS EFECTIVAS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CPNM?								
RECOMENDACIÓN EVALUADA	Para la población general, se recomienda promover medidas que eviten la exposición solar entre las 10 am y las 3 pm.	Para la población general, se recomienda buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre.	Para la población general, se recomienda usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha y ropa de manga y bata larga, que impidan el	Para la población general, se sugiere usar barreras químicas (protector solar) en conjunto con otras medidas de protección física, para	Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA-UVB) con un Factor de Protección Solar (FPS)	No se recomienda el uso de cámaras de bronceo en la población general, por el aumento del riesgo de CPNM.	Se recomienda realizar campañas educativas integrales (Publicidad, talleres educativos, cartillas y educación dirigida a la población general) que	Se recomienda que las campañas educativas integrales (Publicidad, talleres educativos, cartillas y educación dirigida a la población general) sean	

	9	S							
EJECUTABILIDAD	10	S	S	S	S	S	S	S	S
	11	S	S	S	S	S	S	S	S
DECIDIBILIDAD	12	S	S	S	S	S	S	S	S
	13	S	S	S	S	S	S	S	S
	14	S	S	S	S	S	S	S	S
VALIDEZ	15	S	S	S	S	S	S	S	S
	16	S	S	S	S	S	S	S	S
FLEXIBILIDAD	17	S	S	S	S	S	S	S	S
	18	S	S	S	S	S	S	S	S
	19	S	S	S	S	S	S	S	S
EFECTO SOBRE EL PROCESO DE CUIDADO	20	N	N	N	N	N	N	S	N
	21	S	S	S	S	S	N	S	N
DESENLACES MEDIBLES	22	S	S	S	S	S	S	S	S

****Opcional: solo aplicable cuando una implementación electrónica es planeada para un escenario en particular**

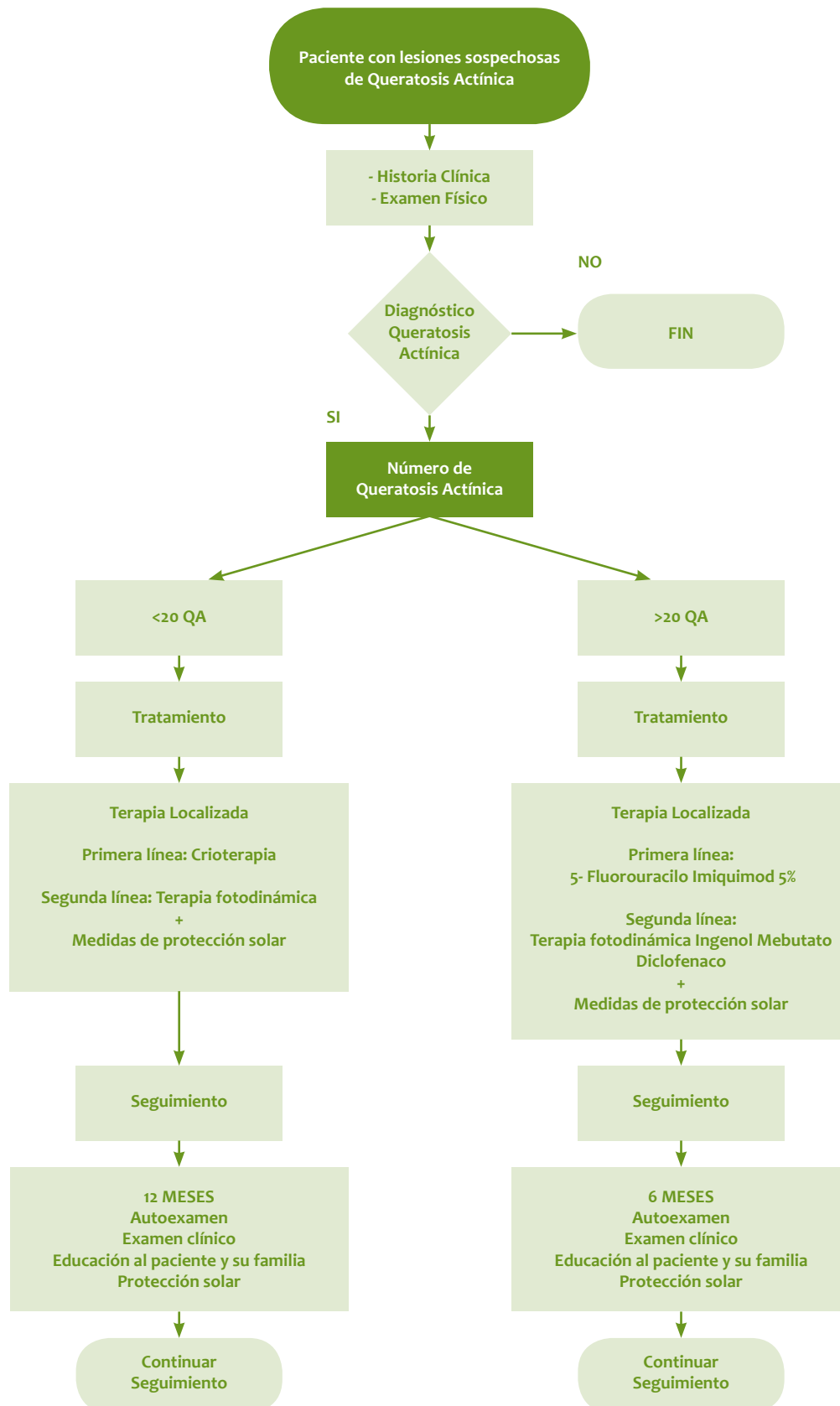
Tabla 32 . Glia - recomendaciones priorizadas relacionadas con diagnóstico y tratamiento

Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de piel no melanoma (CPNM).									
APLICACIÓN INSTRUMENTO GLIA (GUIDELINE IMPLEMENTABILITY APPRAISAL) - VERSIÓN 2.0									
CONSENSO DE EVALUADORES									
FECHA: FEBRERO 27/14									
GUÍA CPNM									
PREGUNTA DE LA GUÍA CPNM	RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PARA CBC Y CEC								
RECOMENDACIÓN EVALUADA	Clasificación de riesgo	En pacientes con CBC primarios de alto riesgo en donde se requiera ahorro de tejido (perfori al, párpados y dedos) se recomienda el uso de Cirugía Micrográfi ca de Mohs como	En pacientes con CBC recurrente en cara o donde se requiera ahorro de tejido (periorfici al, párpados y dedos) se recomienda a el uso de Cirugía Micrográfi ca de Mohs como	Se recomienda el uso de la clasificación TNM-2010, 7ª versión del Comité Conjunto Estadouniden se sobre Cáncer (AJCC, American Joint Committee on Cancer) para la estadificación de los	Se sugiere, posterior a la clasificación TNM, aplicar la clasificación de Jambusaria-Pahlajani et al. (2013) para los pacientes con carcinoma escamocelul ar de piel.	Se sugiere emplear la cirugía micrográfi ca de Mohs para el manejo de la enfermedad de Bowen recurrente, así como en aquellas lesiones localizadas en sitios anatómicos donde se requiera el	Se recomienda emplear la cirugía micrográfi ca de Mohs para el manejo del CEC en lesiones carcinoma s primarios de bajo riesgo donde se requiera el ahorro de tejido, así como en lesiones	Se aconseja el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con CEC de alto riesgo T2b: • Cirugía micrográfi ca de Mohs. • Cirugía convencional al con	Se sugiere el uso de las siguientes técnicas para el manejo de pacientes con CEC de alto riesgo T3-4: • Cirugía convencional al con márgenes amplios.

		ca de Mohs.	primera línea de tratamiento o.	pacientes con CEC.		ahorro de tejido, párpados y dedos.	carcinomas recurrentes	• Cirugía micrográfica a de Mohs.	márgenes amplios.	• Cirugía micrográfica a de Mohs.
CONSIDERACIONES GLOBALES	1	S								
	2	S								
	3	S								
	4	S								
	5	S								
	6	S								
	7	S								
	8	S								
	9	S								
EJECUTABILIDAD	10	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	11	S	S	S	S	S	S	S	S	S
DECIDIBILIDAD	12	S	S	S	S	S	S	S	S	S

****Opcional: solo aplicable cuando una implementación electrónica es planeada para un escenario en particular**

Anexo 10. Algoritmos del tratamiento de la queratosis actínica





6. Referencias

1. Holme SA, Malinowsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1224-9. Epub 2000/12/21.
2. Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184(1):6-10.
3. Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1341-6.
4. 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.
5. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2009. Bogotá: Legis; 2010.
6. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras de Quintana L. [Skin cancer: a Colombian reference centre's epidemiological profile 2003-2005]. *Rev Salud Publica (Bogotá).* 2007;9(4):595-601.
7. Sánchez GN, J. De la Hoz, F. Castañeda, C. . Incidencia de cáncer de piel en Colombia. Años 2003-2007. *Piel.* 2011;26(4):171-7.
8. Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74(8):1302-7.
9. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1154-9.
10. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol.* 1991;127(7):1029-31.
11. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol.* 1995;22(11):853-7.
12. Ministerio de la Protección Social-Colciencias-CEIS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano-Versión final completa. Bogotá, Colombia: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud 2014. 312 p.
13. Donabedian A., Methods for deriving criteria for assessing the quality of medical care. *Med Care Rev.* 1980;37(7): 653-98.
14. Durán LI, Becerra JA. [Development of a method for establishing care priorities in the health sector]. *Salud Publica Mex.* 1984;26(4):389-403.
15. Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, Lang D, Jaeschke R, Williams JW, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy.* 2009;64(5):669-77.
16. 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(1):3-14.
17. Padilla RS, Sebastian S, Jiang Z, Nindl I, Larson R. Gene expression patterns of normal human skin, actinic keratosis, and squamous cell carcinoma: a spectrum of disease progression. *Arch Dermatol.* 2010;146(3):288-93.

18. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):11-7.
19. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):4-7.
20. 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(4):507-9.
21. Epstein E. Quantifying actinic keratosis: assessing the evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(3):141-4.
22. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007;46(9):895-904.
23. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1087-93.
24. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:18-20.
25. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(1 Pt 2):18-22.
26. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. *J Epidemiol.* 1999;9(6 Suppl):S14-21
27. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(1):114-6.
28. Hensen P, Muller ML, Haschemi R, Stander H, Luger TA, Sunderkotter C, et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol.* 2009;19(4):345-54.
29. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:31-3.
30. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study.. *Br J Dermatol.* 2012;167 Suppl 2:36-42.
31. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res.* 2002;160:251-8.
32. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):455-64.
33. Roest MA, Keane FM, Agnew K, Hawk JL, Griffiths WA. Multiple squamous skin carcinomas following excess sunbed use. *J R Soc Med.* 2001;94(12):636-7.
34. Struijk L, Hall L, van der Meijden E, Wanningen P, Bavinck JN, Neale R, et al. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(3):529-35.
35. Ruiz de Luzuriaga AM, Ahsan H, Shea CR. Arsenical keratoses in Bangladesh--update and prevention strategies. *Dermatol Clin.* 2011;29(1):45-51.
36. Abar BW, Turrisi R, Hillhouse J, Loken E, Stapleton J, Gunn H. Preventing skin cancer in college females: heterogeneous effects over time. *Health Psychol.* 2010;29(6):574-82.
37. Armstrong AW, Watson AJ, Makredes M, Frangos JE, Kimball AB, Kvedar JC. Text-message reminders to improve sunscreen use: a randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Arch Dermatol.* 2009;145(11):1230-6.
38. Pagoto SL, Schneider KL, Oleski J,

- Bodenlos JS, Ma Y. The sunless study: a beach randomized trial of a skin cancer prevention intervention promoting sunless tanning. *Arch Dermatol*. 2010;146(9):979-84.
39. Crane LA, Schneider LS, Yohn JJ, Morelli JG, Plomer KD. "Block the sun, not the fun": evaluation of a skin cancer prevention program for child care centers. *Am J Prev Med*. 1999;17(1):31-7.
 40. Buller DB, Reynolds KD, Ashley JL, Buller MK, Kane IL, Stabell CL, et al. Motivating public school districts to adopt sun protection policies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2011;41(3):309-16.
 41. Sancho-Garnier H, Pereira B, Cesarini P. A cluster randomized trial to evaluate a health education programme "Living with Sun at School". *Int J Environ Res Public Health*. 2012;9(7):2345-61.
 42. Crane LA, Asdigian NL, Baron AE, Aalborg J, Marcus AC, Mokrohsy ST, et al. Mailed intervention to promote sun protection of children: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2012;43(4):399-410.
 43. Hunter S, Love-Jackson K, Abdulla R, Zhu W, Lee JH, Wells KJ, et al. Sun protection at elementary schools: a cluster randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(7):484-92.
 44. Autier P, Dore JF, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(15):1304-9.
 45. van der Pols JC, Williams GM, Neale RE, Clavarino A, Green AC. Long-term increase in sunscreen use in an Australian community after a skin cancer prevention trial. *Prev Med*. 2006;42(3):171-6.
 46. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329(16):1147-51.
 47. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139(4):451-5.
 48. 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(9180):723-9.
 49. Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2000;16(1):3-9.
 50. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al. 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(6):1583-90.
 51. Gamba CS, Stefanick ML, Shikany JM, Larson J, Linos E, Sims ST, et al. Low-fat diet and skin cancer risk: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(9):1509-19.
 52. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(24):1835-44.
 53. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, Sorensen HT. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer*. 2012;118(19):4768-76.
 54. Asgari MM, Chren MM, Warton EM, Friedman GD, White E. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and cutaneous squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2010;146(4):388-95.
 55. Butler GJ, Neale R, Green AC, Pandeya N, Whiteman DC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of actinic keratoses and squamous cell cancers of the

- skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(6):966-72.
56. Torti DC, Christensen BC, Storm CA, Fortuny J, Perry AE, Zens MS, et al. Analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use in relation to nonmelanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(2):304-12.
57. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(4):276-83.
58. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):46-7.
59. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, et al. Oral Polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):910-8.
60. Saliou C, Rimbach G, Moini H, McLaughlin L, Hosseini S, Lee J, et al. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med*. 2001;30(2):154-60.
61. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1588-93.
62. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(3):224-6.
63. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol*. 2012;87(3):425-34.
64. Gupta Aditya K, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(12).
65. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013.
66. Akarsu S, Aktan S, Atahan A, Koc P, Ozkan S. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(5):479-84.
67. Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2012;22(3):370-4.
68. Stratton SP, Alberts DS, Einspahr JG, Sagerman PM, Warneke JA, Curiel-Lewandrowski C, et al. A phase 2a study of topical perillyl alcohol cream for chemoprevention of skin cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2010;3(2):160-9.
69. Surjana D, Halliday GM, Martin AJ, Moloney FJ, Damian DL. Oral nicotinamide reduces actinic keratoses in phase II double-blinded randomized controlled trials. *J Invest Dermatol*. 2012;132(5):1497-500.
70. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43(9):687-92.
71. Foley P, Merlin K, Cumming S, Campbell J, Crouch R, Harrison S, et al. A comparison of cryotherapy and imiquimod for treatment of actinic keratoses: lesion clearance, safety, and skin quality outcomes. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1432-8.
72. Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(7):669-73.
73. Hadley J, Tristani-Firouzi P, Hull C, Florell S, Cotter M, Hadley M. Results of an investigator-initiated single-blind split-face comparison of photodynamic therapy and

- 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Dermatol Surg.* 2012;38(5):722-7.
74. Scola N, Terras S, Georgas D, Othlinghaus N, Matip R, Pantelaki I, et al. A randomized, half-side comparative study of aminolaevulinate photodynamic therapy vs CO₂ laser ablation in immunocompetent patients with multiple actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1366-73.
 75. Togsverd-Bo K, Haak CS, Thaysen-Petersen D, Wulf HC, Anderson RR, Haedersdal M. Intensified photodynamic therapy of actinic keratoses with fractional CO₂ laser: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(6):1262-9.
 76. Dirschka T, Radny P, Dominicus R, Mensing H, Bruning H, Jenne L, et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase III study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):137-46.
 77. Lee AD, Jorizzo JL. Optimizing management of actinic keratosis and photodamaged skin: utilizing a stepwise approach. *Cutis.* 2009;84(3):169-75.
 78. Ulrich M, Krueger-Corcoran D, Roewert-Huber J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Reflectance confocal microscopy for noninvasive monitoring of therapy and detection of subclinical actinic keratoses. *Dermatology.* 2010;220(1):15-24.
 79. Richtig E, Ahlgrim-Siess V, Koller S, Gerger A, Horn M, Smolle J, et al. Follow-up of actinic keratoses after shave biopsy by in-vivo reflectance confocal microscopy--a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(3):293-8.
 80. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2007;156(2):222-30.
 81. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet.* 2003;362(9391):1225-30.
 82. Kashyap N, Dixon J, Michel G, Brandt C, Shiffman RN. GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0. Yale Center for Medical Informatics, New Haven, CT. 2011.
 83. Fontanesi J, Messonnier M, Hill L, Shefer A. A new model of adoption of clinical practice guidelines. *J Public Health Manag Pract.* 2007;13(6):605-11.
 84. Davis D, O'Brien MA, Freemantle N, Wolf FM, Mazmanian P, Taylor-Vaisey A. Impact of formal continuing medical education: do conferences, workshops, rounds, and other traditional continuing education activities change physician behavior or health care outcomes? *JAMA.* 1999;282(9):867-74.
 85. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ.* 1997;157(4):408-16.
 86. Andela VB. Harnessing information and communication technologies to leverage scarce resources for cancer education, research and practice in developing countries. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:1.
 87. Valcke M, De Wever B. Information and communication technologies in higher education: evidence-based practices in medical education. *Med Teach.* 2006;28(1):40-8.
 88. Hastings G, McDermott L. Putting social marketing into practice. *BMJ.* 2006;332(7551):1210-2.
 89. Karel GD. Social marketing self-esteem: a socio-medical approach to high-risk and skin tone alteration activities. *Int J Dermatol.* 2011;50(5):590-2.
 90. French Society of Dermatology. [Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Arguments - May 2009]. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136 Suppl 5:S189-242.

91. Lee DA, Miller SJ. Nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2009;17(3):309-24.
92. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, et al. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(8):836-64.
93. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clavere P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25 Suppl 5:1-51.
94. Bree AF1, Shah MR; BCNS Colloquium Group. Consensus statement from the first international colloquium on basal cell nevus syndrome (BCNS). *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2091-7.
95. Buethe D, Warner C, Miedler J, Cockerell CJ. Focus issue on squamous cell carcinoma: practical concerns regarding the 7th edition ajcc staging guidelines. *J Skin Cancer*. 2011;2011:156391.
96. 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*. 2012.
97. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(6):1251-5.
98. Reeder AI, Jopson JA, Gray A. Sun protection policies and practices in New Zealand primary schools. *N Z Med J*. 2012;125(1349):70-82.
99. Martin G, Swanson N. Clinical findings using ingenol mebutate gel to treat actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S39-48.
100. Pflugfelder A, Welter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):48-53.
101. Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(5):600-8.
102. Geller AC, Emmons KM, Brooks DR, Powers C, Zhang Z, Koh HK, et al. A randomized trial to improve early detection and prevention practices among siblings of melanoma patients. *Cancer*. 2006;107(4):806-14.
103. Sotiriou E, Apalla Z, Chovarda E, Goussi C, Trigoni A, Ioannides D. Single vs fractionated photodynamic therapy for face and scalp actinic keratoses: a randomized, intraindividual comparison trial with 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):36-40.
104. Kelleher DK, Piazena H. The interpretation of clinical studies on the photodynamic treatment of actinic keratosis. *Ger Med Sci*. 2012;10:Doc17.
105. Stangeland KZ, Kroon S. Cold air analgesia as pain reduction during photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):849-54.
106. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messeguer F, Sanmartin 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;66(4):e131-7.
107. Pandey S, Mercer SE, Dallas K, Emanuel PO, Goldenberg G. Evaluation of the prognostic significance of follicular extension in actinic keratoses. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(4):25-8.
108. Farhi D, Bedane C, Savary J, Basset-Seguin N. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month

- follow-up. Eur J Dermatol. 2013;23(1):68-76.
109. 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(11):2523-30.



7. Evaluación económica

7.1 Priorización de las evaluaciones económicas para la Guía de Práctica Clínica en Cáncer de Piel No Melanoma

El amplio número de intervenciones y procedimientos que son considerados en el marco de una guía de práctica clínica hace necesaria la priorización de las preguntas clínicas que serán sujetas a evaluaciones económicas, éste ejercicio fundamental tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las alternativas que por sus características específicas requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (1), como documento base en la realización de la presente Guía, se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de preguntas que serán objeto de evaluación económica para la GPC en cáncer de piel no melanoma.

En la primera fase se cumplió un proceso de priorización con el grupo desarrollador de la guía, que obtuvo como resultado, el número de preguntas clínicas que pueden ser objeto de evaluación económica.

La priorización de las preguntas clínicas se realizó bajo los siguientes criterios:

- La evaluación económica no es necesaria si:
 - o Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura.
 - o No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas.
 - o La opción más efectiva también es la que cuesta menos.
- La evaluación económica puede ser necesaria si:
 - o Hay mucha variación en la práctica clínica actual.
 - o Hay mucha incertidumbre sobre la relación de costo-efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
 - o El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud.
 - o El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

- Cada pregunta clínica fue clasificada de acuerdo a las siguientes categorías:
 1. En la literatura hay respuesta a las consideraciones económicas en estudios publicados y conocidos.
 2. Alta prioridad para la evaluación económica
 3. Media prioridad para la evaluación económica
 4. Baja prioridad para la evaluación económica
 5. No relevante para la evaluación económica

En la tabla 20 se muestra la clasificación de prioridad para cada una de las preguntas clínicas de la guía.

Tabla 20. Priorización preguntas clínicas para evaluación económica

ID	Pregunta	Priorizada	Clasificación	Observaciones
1	¿Cuál es la definición de CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
2	¿Cuál es la clasificación clínica e histopatológica del CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
3	¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para la aparición de CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
4	¿Está recomendado el uso de bloqueadores solares tópicos para la prevención del CEC?	PRIORIZADA	2	Debido al alto costo para el sistema de salud de una intervención poblacional que incluya el uso de protector solar, es necesario efectuar una evaluación económica que estime si los resultados en salud (disminución en la incidencia y mortalidad por cáncer de piel no melanoma) obtenidos con la intervención justifican los costos de la misma.
5	¿Está recomendado el uso de bloqueadores solares orales para la prevención del CEC?	NO PRIORIZADA	5	Falta de evidencia
6	¿Cuáles son las intervenciones preventivas para CEC recomendadas en pacientes de alto riesgo de cáncer de piel no-melanoma?	NO PRIORIZADA	5	Política pública no costos para el sistema

7	¿Están recomendadas las campañas educativas para la prevención del CEC?	NO PRIORIZADA	5	Política pública no costos para el sistema
8	¿Está recomendado el tamizaje de rutina del cáncer de piel no-melanoma en la población general?	NO PRIORIZADA	5	Falta de evidencia
9	¿Cuáles son los signos y síntomas sugestivos de la presencia de CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
10	¿Cuáles son las herramientas diagnósticas recomendadas para la evaluación de las lesiones sugestivas de CEC?	NO PRIORIZADA	5	No existe variabilidad clínica
11	¿Qué factores han sido asociados con metástasis del CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
12	¿Qué factores han sido asociados con recurrencia local, regional y a distancia del CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
13	¿Cómo se recomienda clasificar el pronóstico de los diferentes tipos de CEC?	NO PRIORIZADA	5	Pregunta de contexto, no requiere evaluación económica
14	¿Cuál es la opción quirúrgica recomendada para el manejo del CEC? ¿En qué casos deben emplearse?	PRIORIZADA	2	La evidencia muestra eficacia de los tratamientos quirúrgicos (cirugía de Mohs y cirugía convencional) para el control de la enfermedad, con tasas bajas de recurrencia a 5 años. Debido a las diferencias en costos entre los procedimientos quirúrgicos esta pregunta queda priorizada para evaluación económica.

15	¿Cuáles son las opciones de tratamiento recomendadas en pacientes con CEC que no son candidatos quirúrgicos	NO PRIORIZADA	5	Radioterapia única opción
16	¿Cuáles son las opciones de tratamiento coadyuvante en el manejo de pacientes con CEC?	NO PRIORIZADA	5	Radioterapia única opción
17	¿Está recomendado el seguimiento de pacientes para la detección de nuevos tumores, recurrencia o propagación del CEC? ¿Cómo debe llevarse a cabo?	NO PRIORIZADA	5	Falta de evidencia

Las preguntas para evaluación económica finalmente priorizadas se muestran a continuación:

7.1.1 Pregunta

¿Cuál es la costo-efectividad de los protectores solares en la disminución del riesgo de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma, en población de alto riesgo para la enfermedad?

P	Hombres y mujeres de alto riesgo para queratosis actínica y cáncer de piel, no melanoma
I	Protector solar
C	No protector solar
O	Disminución del riesgo de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma
T	Expectativa de vida
R	Costos de la tecnología, costo medicamentos, costos de manejo de la enfermedad y recurrencias

7.1.2 Referencias

Carrasquilla G, Bossert T, Quintero J, Mieth K, Guerrero R, Sánchez R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Ministerio de la Protección Social-COLCIENCIAS 2010:1-393.

7.2 Estimación costos

La perspectiva de la evaluación económica fue la del tercero pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen, el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de casos tipo en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos a través de protocolos de manejo y la literatura. La cantidad usada y la frecuencia de uso fueron estimadas a través de opinión de expertos. La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 y SOAT para los procedimientos y la información reportada el SISMED 2012 para los medicamentos. A continuación se explica en detalle cada uno de estos pasos.

7.2.1 Identificación

Se estimaron los costos de la queratosis actínica, cáncer basocelular y cáncer escamocelular de acuerdo al perfil de riesgo. En la identificación de los eventos generadores de costos se revisaron las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (1). Con los eventos generadores de costos identificados, se construyeron formatos de recolección de información, que fueron validados por los expertos clínicos de la guía (dermatólogos oncólogos). La estructura de la información incluida en los formularios se muestra a continuación:

- Diagnóstico
 - o Consultas
 - o Imágenes
 - o Laboratorios clínicos
 - o Procedimientos diagnósticos (ej. Biopsias)

- Diagnóstico de extensión
 - o Consultas
 - o Imágenes
 - o Laboratorios clínicos
 - o Procedimientos diagnósticos (ej. Biopsias)
- Tratamiento quirúrgico
 - o Consultas
 - o Exámenes pre quirúrgicos
 - o Procedimientos quirúrgicos
 - o Hospitalización
- Tratamiento oncológico
 - o Consultas
 - o Laboratorios clínicos
 - o Esquemas de quimioterapia
 - o Medicamentos antieméticos
- Tratamiento de radioterapia
 - o Consultas
 - o Esquemas de radioterapia

7.2.2 Cantidad y frecuencia de uso

Se tuvo en cuenta la opinión de expertos para la estimación de la cantidad y la frecuencia de uso de cada recurso identificado. El panel se conformó por tres dermatólogos oncólogos (dos del Instituto Nacional de Cancerología y uno del Instituto Dermatológico Federico Lleras).

7.2.3 Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando los manuales ISS 2001 + 30% y SOAT para los procedimientos. La información reportada por el SISMED 2012 y las circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. La información reportada por el SISMED fue actualizada a 2014 usando el índice de precios al consumidor (IPC), informado por el DANE. En caso de no encontrarse información para algún procedimiento o medicamento en las fuentes anteriormente mencionadas, se usó la información del Instituto Nacional de Cancerología.

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

8.2.3.1 Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados fueron expresados en unidades de valor relativo (UVR) para el manual ISS y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT. El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS, teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT, fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 (\$20.533,33).

Para la estimación de los costos de los procedimientos quirúrgicos se tuvo presente que en los manuales se divide los servicios profesionales (cirujano, ayudante y anestesiólogo), los derechos de sala y los materiales de sutura, por lo tanto, el costo del procedimiento correspondió a la suma de estos tres elementos. Los costos de los derechos de sala y los materiales de sutura, estuvo de acuerdo al número de UVR del procedimiento para el manual ISS y al grupo quirúrgico para el manual SOAT. Se realizó una homologación de los procedimientos identificados. entre los manuales ISS 2001 y SOAT.

En los procedimientos el precio base, mínimo y máximo, correspondió a la información reportada en el manual ISS 2001 + 30%, ISS 2001 sin ajuste y SOAT respectivamente.

8.2.3.2 Base SISMED

Para la estimación de los costos de los medicamentos con la información de esta base, se realizaron los siguientes procedimientos:

- o Se extrajo la información de los medicamentos que no tenían topes de precio informados en las circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.
- o Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC).
- o Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas.
- o Se estimó el costo por miligramo del medicamento
- o Se tomó la información de ventas canal institucional reportada en el SISMED.

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que produce el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde

C = costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedó definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

c_i = es el costo por dosis de la i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$
 n_i = número de unidades reportadas para i -ésima presentación del medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

N = total de unidades reportadas para el medicamento

Para los medicamentos con precio tope por miligramo, se usó la información reportada en las circulares 04 de 2012, 04 y 05 de 2013 de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos.

En los medicamentos el precio base, mínimo y máximo, correspondió a la información de precio, mínimo y máximo reportada en el SISMED, para los medicamentos con precio tope este fue usado como precio máximo.

7.3 Análisis

Se construyó una herramienta en Acces, en la cual se consignó la información recolectada. En esta herramienta se digitaba los códigos CUPS de los procedimientos y los códigos ATC de los medicamentos, estos códigos están ligados a los costos de los manuales ISS 2001, SOAT y los costos de los medicamentos por dosis, lo cual minimizó las posibilidades de error en el ingreso de la información. La herramienta fue programada para que permitiera hacer ajustes de los costos de los medicamentos por IPC, del SOAT de acuerdo al valor del salario mínimo legal vigente, y del ISS de acuerdo a un porcentaje de variación en relación a la tarifa 2001.

Se estimaron los costos totales para la queratosis actínica, cáncer basocelular y escamocelular, de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Costo total} = \sum_{i=1}^n c_i * q_i * f_i$$

Donde

n = número de procedimientos (diagnóstico o terapéuticos) o medicamentos

c_i = es el costo del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

q_i = es la cantidad del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

f_i = es la frecuencia del i-ésimo procedimiento o medicamento, con $i = 1, 2, \dots, n$

El costo base correspondió para los procedimientos al ISS 2001 más el 30%

7.4 Resultados

En las tablas que se encuentran a continuación se presentan los resultados de la estimación de los costos de manejo de la queratosis actínica y del cáncer de piel no melanoma.

Tabla 21 .Costos carcinoma basocelular de alto riesgo

Fase del tratamiento	Base	Mínimo	Máximo
Diagnóstico	\$ 254 132,00	\$ 195 486,00	\$ 553 560,00
Exámenes pre quirúrgicos	\$ 254 093,40	\$ 195 454,00	\$ 601 950,00
Tratamiento quirúrgico	\$2 891 072,35	\$2 494 586,75	\$4 190 987,25
Hospitalización	\$ 8 537,13	\$ 8 080,57	\$ 12 668,29
Tratamiento médico	\$ 107 201,90	\$ 82 463,00	\$ 107 201,90
Seguimiento 1 año	\$ 65 052,00	\$ 50 040,00	\$ 142 000,00
Total	\$3 580 088,78	\$3 026 110,32	\$5 608 367,44

Tabla 22 .Costos carcinoma basocelular de bajo riesgo

Fase del tratamiento	Base	Mínimo	Máximo
Diagnóstico	\$ 205 894,00	\$ 158 380,00	\$ 393 200,00
Tratamiento quirúrgico	\$ 537 568,40	\$ 413 514,00	\$ 902 374,40
Hospitalización	\$ 5 759,33	\$ 6 011,80	\$ 7 682,80
Tratamiento médico	\$ 169 652,10	\$ 130 687,00	\$ 216 855,20
Seguimiento 1 año	\$ 48 789,00	\$ 37 530,00	\$ 106 500,00
Total	\$ 967 662,83	\$ 746 122,80	\$1 626 612,40

Tabla 23. Costos carcinoma escamocelular de bajo riesgo

Fase del tratamiento	Base	Mínimo	Máximo
Diagnóstico	\$ 189 631,00	\$ 145 870,00	\$ 357 700,00
Tratamiento quirúrgico	\$ 537 568,40	\$ 413 514,00	\$ 902 374,40
Hospitalización	\$ 3 266,40	\$ 2 554,80	\$ 5 932,80
Tratamiento médico	\$ 556 248,43	\$ 302 053,40	\$ 836 562,58
Seguimiento 1 año	\$ 48 789,00	\$ 37 530,00	\$ 106 500,00
Total	\$1 335 503,23	\$ 901 522,20	\$2 209 069,78

Tabla 24. Costos carcinoma escamocelular de alto riesgo

Fase del tratamiento	Base	Mínimo	Máximo
Diagnóstico	\$ 254 132,00	\$ 195 486,00	\$ 553 560,00
Exámenes pre quirúrgicos	\$ 344 821,30	\$ 265 244,50	\$ 829 990,00
Tratamiento quirúrgico	\$2 738 687,09	\$2 377 367,30	\$4 850 711,25
Hospitalización	\$ 18 122,10	\$ 14 047,87	\$ 164 874,71
Tratamiento médico	\$ 564 401,90	\$ 308 903,00	\$ 793 601,90
Quimioterapia	\$ 296 546,00	\$ 278 680,79	\$ 368 906,00
Seguimiento 1 año	\$ 65 052,00	\$ 50 040,00	\$ 142 000,00
Total	\$4 281 762,39	\$3 489 769,46	\$7 703 643,86

Tabla 25. Costos queratosis actínica

Fase del tratamiento	Base	Mínimo	Máximo
Diagnóstico	\$ 23 535,85	\$ 18 104,50	\$ 47 965,00
Tratamiento médico	\$ 797 386,85	\$ 485 211,40	\$1 194 506,55
Seguimiento 1 año	\$ 32 526,00	\$ 25 020,00	\$ 71 000,00
Total	\$ 853 448,70	\$ 528 335,90	\$1 313 471,55

7.4.1 Referencias

(1) NCNN. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. NCCN Guidelines 2014; 2:1-48. Disponible en: URL: www.nccn.com

7.5 Estudio de costo-efectividad del uso de protector solar en la prevención de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma para Colombia

7.5.1 Resumen

Antecedentes: el cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la patología tumoral maligna más común en sujetos de raza blanca. Existe una clara tendencia hacia un incremento en el número de casos en el mundo, Australia el país con mayor incidencia de cáncer de piel. El CPNM, puede ser prevenido a través de conductas de protección solar, tales como el uso de ropa que proteja de la radiación ultravioleta, la sombra, entre otras. En combinación con estas medidas, el uso de protector solar ha sido evaluado, demostrando ser eficaz en disminuir la incidencia de queratosis y CPNM.

Métodos: se desarrolló un estudio de costo-efectividad desde la perspectiva del tercer pagador. Fue diseñado un modelo de simulación de eventos discretos que simula la historia natural del CPNM. Los casos de CPNM y queratosis actínica evitados fueron usados como medida de resultado en salud. Se realizó simulación a nivel individual, creando una cohorte de 100 000 individuos que ingresaron al modelo a diferentes edades y fueron seguidos en el modelo hasta la muerte por cáncer o hasta alcanzar la expectativa de vida. En el modelo los individuos podían

desarrollar más de una lesión de queratosis actínica, cáncer basocelular (CBC), cáncer escamocelular (CEC). Solo los individuos con CEC tenían riesgo de morir por esta enfermedad. Se calcularon razones de costo efectividad incremental y se practicaron análisis de sensibilidad de una vía. Se aplicó tasa de descuento del 3% a los costos.

Resultados: el uso diario de protector solar mostró que reduciría en 13 829 el número de lesiones de queratosis y CPNM, lo cual implicaría un ahorro en los costos de manejo de éstas de \$4 100 000 000. El costo por caso evitado adicional fue \$73 078 314. La variable que más afectó los resultados fue el costo mensual del protector solar, para un costo de \$18 870 el protector solar sería costo-efectivo si el umbral es 3 veces el PIB (\$42 793 923) y muy costo-efectivo si el costo es de \$7 420, para un umbral igual al PIB.

Conclusión: El uso diario de protector solar en población de alto riesgo para CPNM sería costo efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por caso evitado es mayor a \$74 000 000. Si el umbral es menor, el no uso de protector sería la opción a elegir. La decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

7.5.2 Introducción

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la patología tumoral maligna más común en sujetos de raza blanca. Existe una clara tendencia hacia un incremento en el número de casos en el mundo y Australia el país con mayor incidencia de cáncer de piel. En el año 2002 la incidencia global del cáncer de piel no melanoma fue de 1170/100 000 habitantes, mientras la incidencia del carcinoma escamocelular cutáneo (CEC) fue de 387 por 100 000 habitantes (1-4). En Estados Unidos se diagnostican anualmente 3.5 millones de cánceres de piel no melanoma, de los cuales 20% corresponden a CEC, para una incidencia de 290 casos por cada 100 000 habitantes. En el Reino Unido se estima que la incidencia es cercana a 22.65 casos por 100 000 personas/año, con una tendencia creciente en toda Europa (5), mientras que en Canadá se ha encontrado cifras de 60.2 casos nuevos por 100 000 personas año en el 2006(5). En Colombia se estimó una incidencia de cáncer de piel no melanoma de 34 por 100 000 habitantes para el año 2007(6).

En salud pública la prevención es una estrategia muy importante para disminuir no solo la incidencia de la enfermedad sino las complicaciones y las secuelas secundarias a la patología.

Clásicamente se han definido tres tipos de prevención:

- Prevención primaria: Medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud, mediante el control de los agentes causales y los factores de riesgo.

- Prevención secundaria: Medidas orientadas a detener o retardar el progreso de una enfermedad o problema de salud.
- Prevención terciaria: Medidas orientadas a evitar, retardar o reducir la aparición de las secuelas de una enfermedad o problema de salud.

El cáncer de piel ha servido de modelo para otras patologías en cuanto a estrategias de prevención se refiere. Se sabe que la incidencia de cáncer de piel ha venido aumentando en las últimas décadas, y se sabe también desde hace algunos años que la principal causa de este tumor es la exposición a la radiación ultravioleta. Aunque no podemos y no debemos eliminar el sol de nuestras vidas ha sido identificada una serie de herramientas y estrategias que disminuyen los efectos nocivos del sol y, por consiguiente, la probabilidad de desarrollar CPNM.

El CPNM, puede ser prevenido a través de conductas de protección solar tales como el uso de ropa que proteja de la radiación ultravioleta, la sombra, entre otras. En combinación con estas medidas, el uso de protector solar ha sido evaluado, demostrando ser eficaz en disminuir la incidencia de queratosis y CPNM (7;8). A pesar de los potenciales efectos en salud del uso de protector solar, los costos de proveer esta tecnología a toda la población son altos, lo que plantea un problema para los tomadores de decisiones. De ahí la importancia de evaluar la relación entre los costos y los resultados en salud de una tecnología en salud, para poder determinar si los resultados obtenidos con la tecnología justifican los costos de proveer la misma. El actual estudio tiene por objetivo evaluar la costo-efectividad del uso diario de protector solar en población con fototipo de piel de alto riesgo para CPNM en Colombia.

7.5.3 Descripción de las tecnologías: protectores solares

Una de las herramientas más conocidas y estudiadas para la protección de los efectos nocivos del sol son los protectores solares. Aunque popularmente se habla de bloqueador solar, este es un término mal empleado, debido a que los protectores bloquean solo una parte de la radiación ultravioleta.

Los protectores solares pueden dividirse en filtros orgánicos y filtros inorgánicos. Los filtros orgánicos absorben la radiación y la convierten en calor. La mayoría de estos filtros son inestables y por lo tanto requieren aplicarse varias veces al día. Los filtros inorgánicos (no químicos o pantallas solares), dispersan, reflejan o absorben los rayos ultravioleta. El inconveniente de este tipo de sustancias es la sensación de máscara que puede dejar (efecto mimo), así como la formación secundaria de lesiones de acné.

Los filtros también se clasifican según el rango de radiación que absorben (UVB o UVA). Internacionalmente se acepta que la medida de evaluación de un filtro UVB es el factor de protección solar (FPS), y teniendo en cuenta que la luz UVB es la causante de la quemadura solar, el FPS evalúa entonces el efecto del protector solar frente a la quemadura solar. Para hablar del FPS debemos antes definir la dosis

eritematosa mínima (DEM), o sea la mínima dosis de exposición a la luz ultravioleta (principalmente UVB) que provoca eritema uniforme. El FPS es la razón que resulta de la DEM de la piel con protector solar con la DEM de la piel sin protector.

Aunque existen diferentes medidas para evaluar la acción del protector solar frente a la UVA, a diferencia del FPS, ninguna está completamente aceptada. Una de estas medidas es la PPD (persistent pigment darkening), la cual consiste en medir la dosis de UVA que se requiere para inducir un bronceado observado luego de 2-24 horas de exposición solar en una piel con protector solar relacionada con la dosis requerida en una piel sin protector.

Aunque los protectores solares son una herramienta importante para el cuidado de los efectos nocivos de la radiación ultravioleta, hay que tener en cuenta varias consideraciones:

- La dosis de protector solar que se utiliza para hacer la medición del FPS es de 2 mg/cm². Algunos estudios han demostrado que la población en general aplica de 0,5-0,8 mg/cm² (por razones cosméticas y de costos), por lo tanto, el FPS real será mucho más bajo del que aparece en la etiqueta del producto.
- Algunos de los filtros para UVA y UVB son foto inestables, es decir se degradan durante la exposición a la RUV. Por esta razón la FDA recomienda volver a aplicar el protector solar cada 2 horas.
- Los protectores solares pueden disminuir su efectividad al exponerse a situaciones adversas como la sudoración o el contacto prolongado con el agua. Los llamados “protectores solares resistentes al agua” se diferencian de los demás porque mantienen sus propiedades químicas en contacto prolongado con el agua, por aproximadamente 40 minutos.

Por último hay que recordar que la ropa, incluyendo los sombreros, constituye una excelente herramienta de foto protección, con ventajas notables frente a los protectores solares (costo, duración y accesibilidad).

7.5.4 Resumen evidencia de eficacia y/o efectividad

La metodología de la revisión sistemática de la literatura puede ser consultada el capítulo 2 de esta GPC de CPNM. A continuación se presenta el resumen de la evidencia relacionada a los tratamientos quirúrgicos para el CPNM.

Tabla 26. Evidencia medidas de protección tópica

Se asignaron aleatoriamente sujetos entre 18 y 24 años a recibir protector solar SPF10 o SPF30 sin recomendaciones adicionales sobre otras acciones de protección solar. A pesar de que el nivel de protección solar del protector administrado estaba enmascarado, los sujetos con mayor SPF mostraron mayor exposición al sol y de actividades en el exterior sin protección adicional al protector, aunque no se detectaron diferencias entre número de quemaduras o enrojecimiento (9).	Calidad alta
En un ensayo clínico se evaluó el impacto del uso de protector solar SPF 17vs placebo para la incidencia de queratosis actínica a un año de seguimiento. Se encontró que en sujetos expuestos a placebo se incrementó en una unidad el promedio de lesiones de queratosis actínica, mientras en el grupo intervenido con protector solar se redujo en 0.6. El grupo intervenido tuvo menos lesiones nuevas (RR=0.62, IC95%: 0.54-0.71) y más remisiones (OR: 1.35 IC95% 1.29-1.80) comparado con el grupo placebo. Adicionalmente, se detectó una relación de dosis respuesta entre cantidad de protector empleado y reducción de las lesiones (11).	Calidad baja
En sujetos que fueron aleatorizados previamente para usar protector solar diariamente versus a discreción fueron observados por 6 años adicionales para valorar la persistencia en el uso del protector. Se observó que los sujetos que fueron asignados al grupo de aplicación diaria del protector fueron más proclives a mantener este hábito, comparado con el grupo de aplicación a discreción (10).	Calidad moderada
El uso de bloqueador solar diariamente mostró una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica en población australiana con edades entre 25 y 74 años a 4 años de seguimiento (razón de conteo de QA: 1.20, IC95%: 1.04-1.39), comparado con la administración a discreción (razón 1.57, IC95%: 1.35-1.84) (7).	Calidad baja

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye la incidencia de cáncer basocelular o escamocelular. No se detectaron diferencias entre los grupos asignados aleatoriamente a uso diario de protector solar vs no uso de protector solar (CBC 2588 vs 2509 por 100.000; RR 1.03 [95% CI 0.73-1.46]; CEC 876 vs 996 per 100 000; RR 0.88 [0.50-1.56]). Cuando se comparan los resultados en relación a tumores tratados se observan diferencias significativas a favor del protector solar para CEC, pero no para CBC; RR de 0,61 [0,46 – 0,81] y 1,05 [0,82 – 1,34] respectivamente. Se observaron 5% de eventos adversos relacionados con su uso a diario, mientras en el grupo control no se observaron eventos adversos (8).

Calidad moderada

El empleo de un protector solar en pacientes sometidos a radiación solar simulada representó una reducción significativa en el número de estratos córneos (19.8 vs 15.0) y granuloso (1.8 vs 1.1) y melanización (3.2 vs 1.4) a 6 semanas de seguimiento, comparados con pacientes sometidos a radiación sin bloqueador. Además, generó un mayor grosor de epidermis viable (85.2 vs 90.0) (12).

Calidad muy baja

Se realizó el ensayo 'Veterans Affairs Tropical Tretinoin Chemoprevention Trial', con el fin de evaluar el efecto de la tretinoína para la prevención del CPNM. Al comparar pacientes recibiendo tretinoína tropical 0.1% vs placebo por 1.5-5.5 años, no se encontraron diferencias significativas para CBC (p=0.3) ni CEC (p=0.4). Sin embargo, se observó una mayor tasa de eventos adversos en el grupo de tretinoína (13).

Calidad moderada

7.5.5 Revisión sistemática estudios de costo-efectividad

7.5.5.1 Materiales y métodos

Siguiendo las recomendaciones del manual metodológico (14), se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios de costo-efectividad que evaluaran el uso de protector solar en la prevención del cáncer de piel no melanoma.

7.5.5.2 Criterios para considerar estudios para la revisión

- Tipo de estudios

Se incluyeron en la revisión estudios de costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio o minimización de costos. Fueron excluidos los estudios de costo enfermedad.

- Tipo de participantes

Hombres o mujeres sin cáncer de piel, con foto tipo de alto riesgo para la enfermedad.

- Tipo de intervención

Uso de protector solar comparada contra el no uso de éste.

- Tipo de resultado

Los resultados de interés son los costos, efectos, razones de costo efectividad y costo efectividad incremental.

7.5.5.3 Estrategias de búsqueda

Se desarrollaron estrategias de búsqueda para los siguientes sitios: PubMed, Cochrane (HTA, NHS Economic Evaluation Database), Embase, las cuales se muestran a continuación:

PubMed (MeSH)

((("Skin Neoplasms"[Mesh]) AND "Sunscreening Agents"[Mesh]) AND (((("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]))))

Cochrane

1. Sunscreening Agents
2. Skin Neoplasms
3. 1 AND 2

Embase

1. 'cost utility analysis'/exp
2. 'cost minimization analysis'/exp
3. 'cost effectiveness analysis'/exp
4. 'cost benefit analysis'/exp
5. 1 OR 2 OR 3 OR 4
6. 'sunscreen'/exp
7. 'skin tumor'/exp
8. 5 AND 6 AND 7

7.5.5.4 Métodos de la revisión

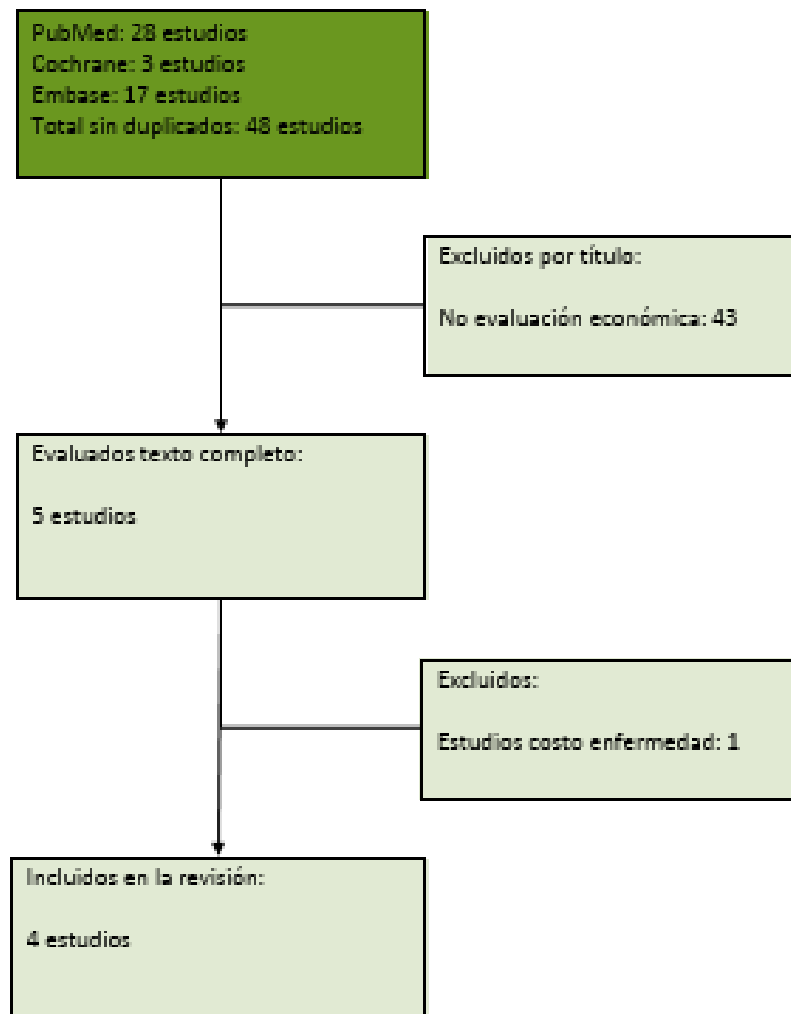
Se desarrolló una primera selección basada en la lectura de los títulos y resumen, donde se descartaron aquellos que no cumplieron criterios de inclusión. Se procedió hacer la lectura completa de los artículos de evaluación económica seleccionados. Finalmente, se calificó la calidad de los estudios incluidos usando la herramienta QHES (15).

Es importante aclarar, que la búsqueda de literatura económica es diferente a una revisión sistemática de literatura biomédica, debido a la heterogeneidad existente en las metodologías, reporte de resultados y unidades de efectividad de las evaluaciones económicas, razón por la cual no existe un desarrollo de síntesis o metaanálisis de resultados económicos en la literatura científica. De otro lado, los resultados de una evaluación económica no son adaptables al contexto local porque los modelos de evaluación económica no incorporan la diferencia en precios relativos entre diferentes países. Los artículos escogidos se evaluaron con el propósito de proporcionar información acerca de los modelos utilizados en los análisis, de los supuestos empleados en el diseño de esos modelos, datos de eficacia de las intervenciones y de las dificultades encontradas en el desarrollo de los estudios, que sirvieron como un mecanismo de retroalimentación para el proceso de la evaluación económica en el contexto local.

7.5.5.5 Resultados

Se identificaron 48 estudios después de eliminar duplicados, de los cuales 4 fueron incluidos en la revisión.

Flujograma de los estudios incluidos en la revisión



Los cuatro estudios incluidos (16-19), fueron evaluados con el instrumento QHES obteniendo puntajes de 70 a 100 sobre una escala de 100. De los estudios incluidos dos fueron de costo-utilidad (18;19) y dos de costo-efectividad (16;17). Dos de los estudios evaluaron el uso de protector solar, concluyendo que éste puede ser una alternativa costo-efectiva para el gobierno de Australia, incluso puede ser costo-ahorrador para el sistema de salud, bajo el supuesto que el costo del protector lo asume el individuo y no el sistema de salud (17;18). Los dos estudios restantes evaluaron el programa SunSmart, concluyendo que un programa de este tipo es muy costo-efectivo para el gobierno de Australia (16;19). Las características de los estudios incluidos y los resultados obtenidos se presentan en la tabla 27.

Tabla 27. Tabla de evidencia estudios costo efectividad del uso de protector solar en la prevención de cáncer de piel no melanoma

Autor	País	Tipo de estudio	Intervención	Comparador(es)	Perspectiva	Horizonte temporal	Tipo de modelo	Medida de efectividad	Resultados	Análisis de sensibilidad	Conclusión	Puntaje QHES
Gordon LG, et al	Australia	Costo-efectividad	Uso diario de protector solar	Práctica convencional	Social, gobierno	5 años	Basado en los resultados del ECA comunitario publicado por Green et al., 1999. El principal supuesto fue el porcentaje de queratosis actínicas que se trataran, para el caso base fue 50%		Costo intervención: Social US\$329.149 ; Gobierno: US\$50.103 Costo control: Social US\$222.700; Gobierno: US\$138.306 Casos de cáncer de piel intervención: 121 Casos de cáncer de piel control: 156 ICER: US\$3.041 por cáncer evitado	La variable que más afectó los resultados fue el porcentaje de queratosis actínicas que se tratan. Las ICER fueron de US\$5.124, US\$4.076 y US\$934 por cáncer evitado para porcentajes de tratamiento del 0%, 25% y 100% respectivamente. En el análisis probabilístico la ICER promedio fue de US\$3.021 IC 95% (Costo ahorrador, US\$23.970). Usando la perspectiva del gobierno la intervención fue costo ahorradora.	El uso diario de protector solar produce ahorros al sistema de salud de Australia	90
Hirst NG, et al	Australia	Costo-efectividad	Uso diario de protector solar	Práctica convencional	Social	Expectativa de vida. Descuento del 5%	Modelo de Markov de la historia natural del melanoma. Se incorporó el riesgo de desarrollar	Años de vida ajustados por calidad (AVAC), Años de vida	ICER: AU\$40.900 por AVAC ganado	Las variables que más afectaron los resultados fueron: costo del programa, las tasas de descuento, el riesgo de melanoma y el HR para melanoma invasivo con la intervención. Para los límites superiores de estas	El estudio concluye que el uso diario de protector solar es una inversión	100

Shih ST	Australia	Costo-utilidad	Programa para la prevención del cáncer de piel SunSmart, que consiste en: fuerte presencia en los medios, acreditación en las escuelas, motivar comportamiento de protección a la luz solar a través de iniciativas legislativas y ambientales, introducir políticas en múltiples contextos como sitios de trabajo, clubes deportivos y piscinas	Programa de las mismas características con un menor nivel de inversión de recursos que el instaurado en Víctoria (Australia)	Gobierno, Sector salud (social)	20 años	Cáncer escamocelular, sin embargo este solo tenía implicaciones en costos	ganados (AVG)	Desde la perspectiva del sector salud (excluyendo los costos compensados que son los costos ahorrados por el manejo y tratamiento de un cánceres de piel prevenibles) ICER= 19.000/AVAD y 25.000/AVG	Modelos de decisión que predice la reducción en la incidencia de melanoma y cáncer de piel no melanoma a partir de información de registros de cáncer	AVAD y AVG	variables la ICER fue mayor a AU\$50.000 por AVAC ganado. En el análisis de sensibilidad probabilístico, en el 64% de las simulaciones la intervención fue costo-efectiva.	probablemente costo-efectiva para el gobierno y los hogares de Australia.	
									Los autores concluyeron que una modesta inversión en el control del cáncer de la piel es probable que tenga una excelente relación de precio por resultado obtenido	En el peor escenario que corresponde a una reducción en la incidencia del melanoma explicada por la intervención solo del 50%, una pérdida de la efectividad del programa para cáncer de piel no melanoma del 20% por año y el mayor costo (50 centavos por persona), el programa sigue siendo dominante desde la perspectiva del gobierno.				75

Carter R	Australia	Costo-efectividad	Programa para la prevención del cáncer de piel SunSmart, que consiste en: fuerte presencia en los medios, acreditación en las escuelas, motivar comportamiento de protección a la luz solar a través de iniciativas legislativas y ambientales, introducir políticas en múltiples contextos como sitios de trabajo, clubes deportivos y piscinas	No hacer nada y práctica actual	Gobierno, Sector salud (social)	20 años	Modelo de decisión que predice la reducción de la incidencia de quemaduras solares, lo que trae como consecuencia la reducción en la exposición de la vida a radiación ultravioleta que conlleva a una reducción en la incidencia de melanoma y cáncer de piel no melanoma	AVG	Desde la perspectiva del sector salud (excluyendo los costos compensados que son los costos ahorrados por el manejo y tratamiento de un cáncer de piel prevenibles) ICER=25.134/AVG. Incluyendo los costos ICER=21.531/AVG	Desde la perspectiva del gobierno (excluyendo los costos compensados) ICER=1.360/AVG. Incluyendo los costos compensados el programa SunSmart domina a las otras alternativas	Los resultados fueron robustos en los análisis de sensibilidad. Desde la perspectiva del gobierno en el peor escenario la ICER = 8074/AVG y 2963/AVG sin y con la inclusión de los costos compensados	Los resultados del estudio, aunque sólo indicativos, sugieren fuertemente que un programa nacional de prevención de cáncer de piel resultaría en una excelente relación precio resultado obtenido. Se requieren nuevos trabajos para explorar con más detalle el valor de los componentes de estos programas como una forma de garantizar que sigan siendo costo-	70
----------	-----------	-------------------	--	---------------------------------	---------------------------------	---------	--	-----	--	--	---	---	----

[illegible]

AVG: años de vida ganado; AVAC: años de vida ajustados por calidad; AVAD: años de vida ajustados por discapacidad

7.5.6 Estudio de costo-efectividad

Se hizo un estudio de costo-efectividad del empleo de protector solar en la prevención de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma para Colombia. La metodología usada en el análisis se muestra a continuación.

7.5.6.1 Materiales y métodos

El estudio tuvo por objetivo dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la costo-efectividad de los protectores solares en la disminución del riesgo de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma, en población de alto riesgo para la enfermedad?

La estructura PICOT + R de la pregunta sería:

Población:	Hombres y mujeres de alto riesgo para queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma
Intervención:	Protector solar
Comparador:	No protector solar
Resultado:	Disminución del riesgo de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma
Tiempo:	Expectativa de vida
Recursos:	Costos de la tecnología, costo de medicamentos, costos de manejo de la enfermedad y recurrencias

7.5.6.1.1 Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluye la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica.
2. Población objetivo
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada
4. Horizonte temporal
5. Opciones de salud consideradas
6. Consecuencias en salud
7. Costos asociados
8. Descuento
9. Modelamiento
10. Análisis

7.5.6.1.2 Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intrapatología, que para la presente guía fue el cáncer de piel no melanoma.

7.5.6.1.3 Población objetivo

La población objetivo estuvo constituida por hombres y mujeres mayores de 18 años de edad sin cáncer de piel no melanoma, con fototipo de alto riesgo para la enfermedad (foto tipos I –III). Un estudio encontró que las personas con foto tipos I-III tienen 14,1 veces más riesgo, que los de piel oscura, de desarrollar queratosis actínica (20), razón por la cual en el estudio se consideró esta población como objetivo.

7.5.6.1.4 Perspectiva de análisis a ser adoptada

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que esta patología supone un costo significativo para el sistema de salud, fue empleada la perspectiva del tercero pagador.

7.5.6.6 Horizonte temporal

Un horizonte temporal de 5 años fue usado, tiempo suficiente para evaluar el riesgo de recurrencia en este tipo de tumores (7). Al ser el cáncer una enfermedad crónica en la cual los eventos pueden ocurrir después de terminados los tratamientos en evaluación se debe usar un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder evaluar todos los posibles desenlaces asociados a la enfermedad y a las intervenciones.

7.5.6.1.5 Horizonte temporal

El horizonte temporal empleado fue la expectativa de vida de los colombianos (74 años). Al ser el cáncer de piel no melanoma una enfermedad que requiere largos periodos de latencia en la cual los eventos (cáncer) pueden ocurrir al final de la vida, se debe usar un horizonte temporal lo suficientemente largo para poder evaluar todos los posibles desenlaces asociados a la enfermedad y a las intervenciones en evaluación.

7.5.6.1.6 Alternativas clínicas relevantes

Intervención: Uso diario de protector solar (factor de protección solar de 30) aplicado en zonas de exposición a la radiación ultravioleta (cara, cuello y brazos). La dosis descrita en la literatura es de 30 ml para todo el cuerpo (21). La dosis usada fue 5 ml de protector distribuido en las zonas de exposición (cara, cuello y antebrazos que corresponde a 18% del área de superficie corporal) tres veces al día.

Comparador: La intervención fue evaluada en comparación con la alternativa (o alternativas), que más probablemente se sustituirán con la intervención en la práctica real, para el caso colombiano las intervenciones incluidas en el POS. Dado que el protector solar no está incluido en el POS el comparador fue el no uso de protector solar.

7.5.6.1.7 Evaluación de los desenlaces

Para la presente evaluación la medida de resultado en salud utilizada fue:

Casos evitados: casos de queratosis actínica y cáncer de piel no melanoma prevenidos.

Al ser el CPNM una enfermedad con bajo riesgo de muerte se espera poco efecto en aumento de años de vida con una intervención que disminuya el riesgo de la enfermedad, por lo tanto, los años de vida ganados no serían la medida de salud más indicada para esta evaluación. Por las características propias de esta enfermedad (produce secuelas estéticas y funcionales es zonas como la cara, hecho que repercute en la calidad de vida de quien la sufre), sería ideal una medida que incluya la utilidad para los pacientes de los resultados en salud obtenidos con la intervención, como los años de vida ajustados por calidad (AVAC). No obstante, para el contexto colombiano no existen medidas de pesos para estados de salud, definidos por el CPNM, necesarios para el cálculo de los AVAC y al ser estas dependientes del contexto donde se miden, no se consideró adecuado extrapolarlas de otros países. Por las razones antes mencionadas se consideró que la mejor medida de resultado en salud para la evaluación económica fue la disminución en el riesgo de enfermar, que se traduce en el número de casos evitados de queratosis actínica y CPNM.

7.5.6.1.8 Datos clínicos

Se usó la información reportada por Sánchez G, et al (6), de la estimación de las tasas de incidencia de cáncer de piel para Colombia. A partir de esta información se estimaron las tasas de incidencia de cáncer de piel escamocelular, basocelular y queratosis actínica, como se muestra a continuación:

Tasa cáncer de piel no melanoma = Tasa cáncer de piel * Pnm

Donde Pnm es igual al porcentaje de casos nuevos de cáncer de piel no melanoma, del total de casos de cáncer de piel reportados por el INC, que para el año 2009 fue del 85%(22).

Tasa cáncer basocelular = Tasa cáncer de piel no melanoma * Pcbc

Tasa cáncer escamocelular = Tasa cáncer de piel no melanoma * (1-Pcbc)

Con Pcbc igual al porcentaje de casos nuevos de cáncer basocelular, del total de casos de cáncer de piel no melanoma reportados por el INC. 75% para el 2009(22).

La tasa de queratosis actínica se estimó, a partir de la tasa de cáncer de piel escamocelular, multiplicando ésta por la razón queratosis/cáncer escamocelular (RQ/CEC), como se indica a continuación:

Tasa queratosis actínica = Tasa cáncer escamocelular *RQ/CEC

La razón RQ/CEC se estimó de la información reportada en el estudio de Gordon L, et al (17), la cual fue de 34,78 casos de queratosis por caso de cáncer escamocelular. En la tabla 28 se muestran las tasas de cáncer de piel reportadas y las tasas estimadas de cáncer de piel basocelular, escamocelular y queratosis actínicas.

Tabla 28. Tasa de incidencia cáncer de piel reportada y tasas estimadas de CBC, CEC y queratosis por 100 000 habitantes

Grupo etario	Piel	CBC	CEC	Queratosis	Fuente
30 a 39	16.05	10.28	3.4	119.14	(6)
40 a 49	20.6	13.19	4.4	152.92	
50 a 59	34.38	22.01	7.3	255.21	
60 a 69	81.49	52.17	17.4	604.91	
Más 69	97.14	62.19	20.7	721.08	

CBC : carcinoma basocelular

CEC: carcinoma escamocelular

A partir de las tasas de incidencia se estimaron funciones de riesgo acumulado para CBC, CEC y queratosis actínica como se muestra a continuación:

$$F(a) = 1 - \prod_{a=30}^{85} (1 - r_a)$$

Donde

F(a) = riesgo de acumulado de cáncer a la edad a; con a = 30, 31,..., 85.

ra = riesgo de cáncer a la edad a (riesgo corresponde a la incidencia a la edad a).

Las tasas de incidencia se convirtieron a riesgos de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$r_a = 1 - e^{-t_a}$$

Donde

ra = riesgo de cáncer a la edad a; con a = 30,31,...,85.

ta = tasa de incidencia para la edad a; con a = 30,31,...,85.

Para el cálculo de los tiempos a queratosis y cáncer basocelular se generó un número aleatorio entre 0 y 1 (que corresponde al riesgo acumulado) y en la función de riesgo acumulado se identificaba a qué edad correspondía el número aleatorio generado, si la edad era menor que la edad de ingreso al modelo, el tiempo al desarrollo de la enfermedad era inmediato, si la edad era mayor que la edad de ingreso, el tiempo al desarrollo de la enfermedad se calculaba como la diferencia entre la edad calculada a partir de la función de riesgo acumulado y la edad de ingreso.

Se calcularon probabilidades anuales de recaída, progresión y muerte por cáncer, siguiendo las recomendaciones de Miller (23), donde la probabilidad se expresa como:

$$p_a = 1 - (1 - p_t)^{(1/t)}$$

Donde

Pa= probabilidad anual de recurrencia

Pt = riesgo acumulado de recurrencia al tiempo t

t = número de años, que para el cálculo fue 5 años, de acuerdo a lo reportado en los estudios

A partir de estas probabilidades se estimaron funciones de riesgo acumulado, con las cuales se estimaron los tiempos a recaída, progresión y muerte por cáncer de piel. Para el cálculo de los tiempos se generó un número aleatorio entre 0 y 1 y en la función de riesgo acumulado se identificó a qué tiempo correspondía el número aleatorio generado.

El presente estudio hace parte de la guía de atención integral en cáncer de piel no melanoma. Se identificaron los escritos que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, los mencionados estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura de ensayos clínicos con asignación aleatoria (ver sesión resumen de la evidencia).

De los estudios identificados se tomaron las medidas de efecto (RR) que fueron parametrizadas usando la distribución Log Normal, ya que esta permite solo valores positivos. Para incluir el efecto de la intervención en evaluación en la estimación de los tiempos a queratosis y CPNM, los números aleatorios usados en la estimación de éstos fueron divididos por las medidas de efecto de la intervención. Sin intervención en la función de riesgo acumulado la edad a la que se desarrolla cáncer corresponde a la asociada al número aleatorio A. Con intervención, la edad a la que se desarrolla cáncer corresponde en la función de riesgo acumulado a la asociada al número A/RR .

Donde:

A: número aleatorio que representa el riesgo acumulado (para CBC, CEC, o queratosis) sin intervención.

RR: riesgo relativo de CBC, CEC o queratosis actínica con la intervención

Las probabilidades de éxito de los tratamiento para CPNM y queratosis actínica fueron tomadas de la literatura y parametrizadas usando la distribución beta, debido a que esta distribución solo permite valores entre 0 y 1, con lo cual se garantiza no tener probabilidades negativas o mayores de 1. En la siguiente tabla se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 29. Datos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	Fuente
Riesgo acumulado de CBC						
Edad						
30	0,000	0,000	0,000			Estimad o a partir de (6)
40	0,001	0,001	0,001			
50	0,003	0,002	0,003			
60	0,005	0,004	0,006			
70	0,010	0,008	0,013			
85	0,020	0,015	0,024			
Riesgo acumulado de queratosis actínica						
Edad						
30	0,001	0,001	0,001			Estimad o a partir de (6)
40	0,013	0,010	0,017			
50	0,029	0,022	0,037			
60	0,057	0,043	0,071			
70	0,114	0,085	0,142			
85	0,205	0,154	0,256			
Riesgo acumulado de progresión de queratosis a CEC						

Años					Estimad o a partir de (24)
1	0,007	0,005	0,009		
5	0,020	0,015	0,025		
10	0,028	0,021	0,035		
30	0,031	0,023	0,039		
Riesgo acumulado de recurrencia local-regional CEC					
Años					Estimad o a partir de (25)
1	0,019	0,014	0,023		
10	0,173	0,129	0,216		
20	0,315	0,237	0,394		
100	0,850	0,637	1,062		
Riesgo acumulado de progresión desde recaída local-regional a recaída a distancia CEC					
Años					Estimad o a partir de (26)
1	0,102	0,077	0,128		
10	0,660	0,495	0,825		
20	0,884	0,663	1,105		
50	0,995	0,747	1,244		
Riesgo acumulado de muerte por CEC desde recaída a distancia					
Años					Estimad o
1	0,560	0,420	0,700		
2	0,806	0,605	1,008		

3	0,915	0,686	1,144				
5	0,993	0,745	1,241				
Riesgo acumulado de recurrencia CBC							
Años							
1	0,008	0,006	0,010				Estimada o a partir de (27;28)
10	0,078	0,058	0,097				
20	0,150	0,112	0,187				
100	0,555	0,416	0,694				
Riesgo relativo para queratosis protector solar	0,780	0,640	0,960	Log Normal*	Media: -0,254	DS: 0,104	(7)
Riesgo relativo CEC protector solar	0,610	0,460	0,810	Log Normal*	Media: -0,505	DS: 0,146	(8)
Riesgo relativo CBC protector solar	1,050	0,820	1,340	Log Normal*	Media: 0,041	DS: 0,126	(8)
Probabilidad de éxito tratamiento queratosis	0,308	0,185	0,431	Beta*	Alfa: 16,613	Beta: 37,307	(29)
Probabilidad de éxito tratamiento CEC	0,930	0,840	0,980	Beta*	Alfa: 47,466	Beta: 3,573	(25)
Probabilidad de éxito tratamiento CBC	0,970	0,940	0,990	Beta*	Alfa: 173,499	Beta: 5,366	(27;28)
*Para el cálculo de los parámetros de la distribuciones usadas se estimó el error estándar (EE) de acuerdo a los descrito por Briggs AH (30), donde el EE se aproxima a: $EE \approx (s - i) / (2 * 1,96)$; con s e i, igual a los límites superior e inferior de la variable. La media y DE de la distribución Log Normal se estiman de acuerdo a las siguientes ecuaciones: Mediana = $\ln(\text{base}) - \ln((EE^2 / \text{base}^2) + 1) / 2$ Media = $\ln(\text{mediana})$ DE = $(2 * \ln(\text{base} / \text{mediana}))$ Los parámetros alfa y beta de la distribución beta se estiman como:							

$$\alpha = \frac{\text{base}^2(1-\text{base})}{\text{EE}^2}$$

$$\beta = \frac{\text{base}*(1-\text{base})}{\text{EE}^2 - \alpha}$$

8.5.6.1.9 Identificación de costos

La metodología de estimación de costos fue descrita en el capítulo estimación de costos. En las evaluaciones se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos incluidos son: de las intervenciones en evaluación, los procedimientos de diagnóstico, los costos del tratamiento quirúrgico y de las recurrencias. Los costos asociados al tratamiento incluyen los precios actuales del personal asistencial, de los procedimientos quirúrgicos, de los tratamientos médicos y del tratamiento de las complicaciones.

Se estimó el costo promedio y el mínimo y máximo para los análisis de sensibilidad determinísticos. Los costos fueron parametrizados usando la distribución Log Normal, debido a que esta solo permite valores positivos y es sesgada a la derecha, permitiendo valores extremos que es una característica de la información de costos. Los parámetros de las distribuciones fueron estimados como fue descrito anteriormente. En la tabla 30 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 30. Costos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo	Distribución	Parámetros	
Costo tratamiento carcinoma basocelular	\$ 2 796 360,99	\$2 342.114,06	\$ 4 413 840,93	Log Normal	Media: 14,826	DS: 0,187
Costo tratamiento carcinoma escamocelular	\$ 3 397 884,64	\$2 624 471,31	\$ 6 055 271,63	Log Normal	Media: 15,007	DS: 0,253
Costo tratamiento queratosis actínica	\$ 853 448,70	\$ 528 335,90	\$ 1 313 471,55	Log Normal	Media: 13,63	DS: 0,232
Costo tratamiento recurrencia a distancia CEC	\$12 441 137,38	\$8 290 580,04	\$20 506 578,67	Log Normal	Media: 15,603	DS: 0,148
Costo tratamiento recurrencia regional CEC	\$ 6 038 134,54	\$4 581 244,73	\$ 8 095 768,83	Log Normal	Media: 16,306	DS: 0,247
Costo tratamiento mensual protector solar*	\$ 38 100,00	\$ 18 870,00	\$ 57 200,00			

*El costo corresponde a un mes de tratamiento

8.5.6.1.10 Descuento

Para las evaluaciones económicas de esta guía se aplicó una tasa de descuento del 3% a los costos. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa entre el 0% y el 6% a los costos. No se aplicó tasa de descuento a los efectos.

8.5.6.1.11 Modelamiento

Se desarrolló un modelo de simulación de eventos discretos que simula la historia natural del cáncer de piel no melanoma. La selección de este modelo se debe a que las personas con esta enfermedad pueden presentar más de un evento a la vez y varias veces el mismo evento, con un riesgo que puede variar con la edad o por el antecedente de eventos previos; característica que dificulta la realización de un modelo Markov, debido a que sería necesario definir varios estados para poder simular la enfermedad.

Se produjo simulación a nivel individual para lo cual se crearon 100 000 personas, que ingresaron al modelo a una edad mayor de 30 años, de acuerdo con la distribución por grupos de edad de la población colombiana reportada por el DANE. Al ingresar al modelo a las personas les era asignado un tiempo para desarrollar queratosis actínica, cáncer basocelular y muerte por otras causas. El tiempo a la muerte por otras causas se calculó usando una tabla de vida estimada a partir de los datos de mortalidad reportados para Colombia por el DANE. En la figura 2 se muestra la estructura del modelo de historia natural.

Un porcentaje de las personas que desarrollaban queratosis actínica era tratado, en las personas que no fueron tratadas y en aquellas en las cuales el tratamiento no fue efectivo se calculó el porcentaje de estas que progresarían a cáncer escamocelular (ver tabla 4). En las personas que progresaron, se estimó el tiempo a progresión, en las que no progresaron se asumió que las lesiones regresaban y se calculó un nuevo tiempo para desarrollar queratosis.

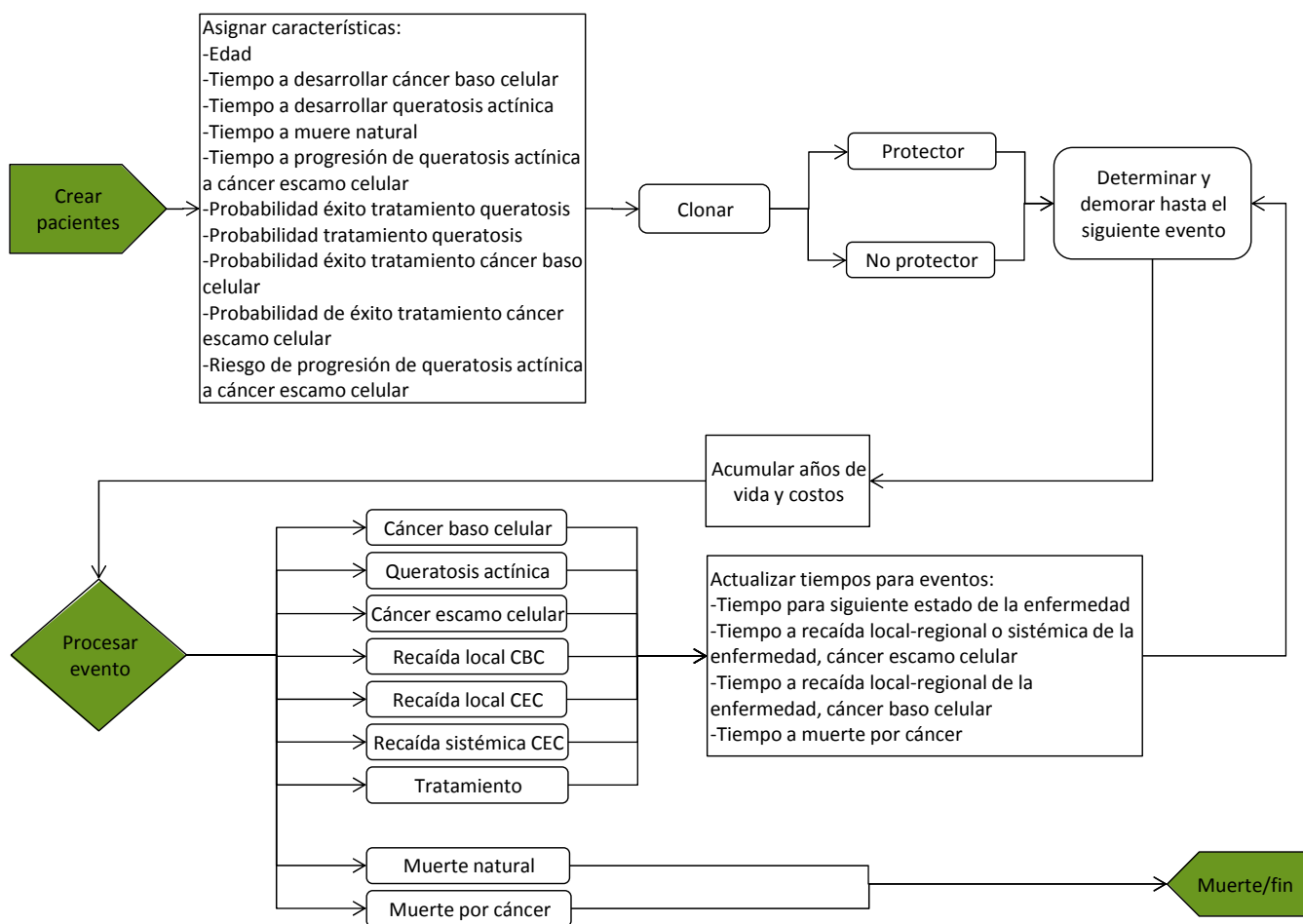
Las personas que desarrollaron cáncer escamocelular en el modelo podían presentar recaída local-regional o recaída a distancia, para la estimación de las personas que presentaron recaída en el modelo se calculó la supervivencia libre de recaída a cinco años, se asumió que las personas que alcanzaron los cinco años sin presentar recaída de la enfermedad estaban curadas y se calculó un nuevo tiempo para desarrollar queratosis. En el grupo que presentó recaída se calculó el tiempo a recaída local-regional y en las que presentaron recaída local-regional se estimó un tiempo a recaída a distancia y las que presentaron recaída a distancia se calculó un tiempo a muerte por cáncer.

Similar a las personas que desarrollaron cáncer escamocelular, en las que manifestaron cáncer basocelular, se estimó el porcentaje que estarían libres de

recaída a los cinco años de seguimiento, las cuales fueron asumidas como curadas. En este grupo de personas se calculó un nuevo tiempo para el desarrollo de cáncer basocelular. En las personas que presentaron recaída, se estimó el tiempo a ésta. El modelo no contempla que las personas que tienen cáncer basocelular desarrollen recaída a distancia y por lo tanto, mueran por esta enfermedad.

8.5.6.1.12 Supuestos

- Para el cáncer basocelular el riesgo de recaída a distancia se asumió igual a cero.
- En las personas con cáncer basocelular que no presentaron recaída de la enfermedad a los cinco años desde el tratamiento, se consideró que estaban curadas.
- En las personas con cáncer escamocelular que no presentaron recaída de la enfermedad a los cinco años desde el tratamiento se consideró que estaban curadas.
- El 20% de las personas con queratosis fueron tratadas, de acuerdo con la opinión de expertos.



CBC: cáncer basocelular; CEC: cáncer escamocelular

8.5.6.1.13 Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental, definida la primera como el cociente entre los costos y resultados de una alternativa y la segunda como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia de resultados entre dos alternativas. Se efectuaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación, costos de las recaídas, etc.), los efectos (RR), las tasas de descuento y los supuestos del modelo. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Se usó el programa TreeAge (licencia institucional) para la construcción de los modelos. Este programa permite hacer análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Se hicieron análisis umbral de acuerdo con los umbrales establecidos por la OMS en relación con el PIB. La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad (años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)) está por debajo del PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB. Con este análisis podemos determinar para una alternativa que esté por encima de estos umbrales a qué precio sería costo-efectiva para el país. El PIB de Colombia para el 2012 reportado por el DANE fue de \$14 264 641.

8.5.6.1.14 Resultados

En la tabla 31 se muestran los resultados en salud obtenidos, para 100 000 individuos simulados con las estrategias en evaluación. Se observa que el uso de protector solar se evitaría 13.432 queratosis, 17 CBC, 380 CEC y 7 muertes por CPNM.

Tabla 31. Resultados en salud obtenidos con las estrategias en evaluación

Resultado en salud	No protector solar	Protector solar	Casos evitados
Queratosis actínica (n)	58 928,00	45 496,00	13 432,00
Cáncer basocelular (n)	3 683,00	3 666,00	17,00
Cáncer escamocelular (n)	1 750,00	1 370,00	380,00
Muertes cáncer escamocelular (n)	14,00	7,00	7,00

Los costos obtenidos en el estudio se muestran en la tabla 32. El uso del protector solar ahorraría \$4 100 000 000 en tratamientos para queratosis y CPNM. Incluyendo el costo del protector solar, el gasto en salud se incrementaría en \$1 715 900 000 000, que corresponde a \$1 715 900 por individuo a lo largo de la vida (en promedio \$46 376 por año).

Tabla 32. Costos obtenidos con las estrategias en evaluación

Costo	No protector solar	Protector solar	Diferencia
Queratosis actínica	10 058 404 998,72	7 765 700 411,04	2 292 704 587,68
Cáncer basocelular	10 486 841 834,00	10 132 992 469,04	353 849 364,96
Cáncer escamocelular	6 054 753 167,28	4 601 307 119,92	1 453 446 047,36
Protector solar	0,00	1 720 000 000 000,00	-1 720 000 000 000,00
Total costos	26 600 000 000,00	1 742 500 000 000,00	-1 715 900 000 000,00
Total costos con descuento	19 400 000 000,00	1 030 000 000 000,00	-1 010 600 000 000,00

En las tablas 33 y 34 se muestran los resultados de costo-efectividad, se observa que el uso del protector solar fue la estrategia más costosa y más efectiva, el costo por caso evitado adicional de CPNM + queratosis fue de \$73 078 314 y \$124 079 832 con y sin descuento en los costos respectivamente. El costo por casos evitado de CPNM fue de \$2 545 591 939,5 y \$4 322 166 246,85 con y sin descuento respectivamente.

Tabla 33. Resultados de costo-efectividad para casos evitados de CPNM + queratosis

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Casos de CPNM + queratosis	Caso evitados	RCEI (\$/CPNM + queratosis evitados)
Con descuento del 3%					
No protector solar	19 400 000 000		64 361,00		
Protector solar	1 030 000 000 000	1 010 600 000 000	50 532,00	13 829,00	73 078 313,69
Sin descuento en los costos					
No protector solar	26 600 000 000		64 361,00		
Protector solar	1 742 500 000 000	1 715 900 000 000	50 532,00	13 829,00	124 079 832,24

Tabla 27. Resultados de costo-efectividad para los casos evitados de CPNM

Estrategia	Costo (\$)	Costo incremental (\$)	Casos de CPNM	Caso evitados	RCEI (\$/CPNM evitado)
Con descuento del 3%					
No protector solar	19 400 000 000		5 433		
Protector solar	1 030 000 000 000	1 010 600 000 000	5 036	397	2 545 591 939,5
Sin descuento en los costos					
No protector solar	26 600 000 000		5 433		
Protector solar	1 742 500 000 000	1 715 900 000 000	5 036	397	4 322 166 246,8

8.5.6.1.15 Análisis de sensibilidad

En la tabla 35 se muestran los análisis de sensibilidad de una vía. Se encuentra que el costo del protector es la variable que más afecta los resultados, si el costo mensual de la intervención es \$18 870, esta estrategia puede ser costo-efectiva para el país si se usa como umbral tres veces el PIB per cápita de Colombia (\$42 793 923). Si el umbral es el PIB sería costo-efectiva si el costo mensual del protector es de \$7 420. Para las otras variables en los rangos analizados la decisión no se modifica.

Tabla 35. Análisis de sensibilidad de una vía

Variable	RCER(\$/CPNM + queratosis evitada)
Costos protector solar	
\$18 870	36 199 291,34
\$57 200	109 957 336,03
RR para queratosis	
0,64	44 415 630,08
0,96	340 934 891,49
RR para CEC	
0,46	72 551 130,25
0,81	74 570 269,27
Costo tratamiento CEC	
\$2 624 471,31	72 726 619,22
\$6 055 271,63	76 201 527,17

Costo tratamiento queratosis	
\$528 335,90	72 795 173,80
\$1 313 471,55	71 913 006,15
Porcentaje de queratosis tratadas	
50%	72 993 492,41
100%	73 468 497,93
Tasa de descuento costos	
6%	49 415 013,44

8.5.6.2 Discusión

La evaluación económica del uso diario de protector solar mostró que en 100 000 individuos simulados éste reduciría en 13 432 el número de queratosis y en 397 el número de CPNM para un total de 13 829 lesiones evitadas, lo cual implicaría un ahorro en los costos de manejo de éstas de \$4 100 000 000. El costo por caso evitado adicional fue \$73 078 314, lo cual indicaría que esta intervención no sería costo-efectiva si se toma como umbral tres veces el PIB de Colombia (\$42 793 923). La variable que más afectó los resultados fue el valor mensual del protector solar, para un costo de \$18 870 el protector solar sería costo-efectivo y muy costo-efectivo si el precio es de \$7 420, usando como umbrales tres veces el PIB y el PIB per cápita de Colombia respectivamente.

Estudios similares realizados en Australia encontraron que el uso diario de protector solar sería una estrategia costo-efectiva para este país, e incluso ahorraría costos para el gobierno (17,18) cuando se excluyen los costos del protector. Los estudios anteriormente mencionados difieren del nuestro con respecto a la perspectiva y la medida de resultado en salud usada. El estudio de Gordon et. al (17), empleó la perspectiva social hallando que el costo por cáncer evitado fue de US\$ 3 041 muy inferior al encontrado en nuestro estudio, diferencia explicada por los costos incluidos en la evaluación, en donde se muestra que el CPNM genera una carga

social alta en costos (aparte de los costos de tratamientos). Las diferencias en el riesgo de enfermar, que son mayores en Australia, también explican las diferencias percibidas al evitarse más casos de CPNM en la población australiana que en la colombiana. El estudio de Hirst et al. (18), incluyó el efecto que tuvo el protector solar en la disminución del riesgo de melanoma y empleó como medida de efectividad los AVAC, encontrando que el costo por AVAC adicional fue de AU\$40 900, resultados que no son comparables con nuestro estudio, debido a que no se incluyó el melanoma en el modelo y no se usaron los AVAC en las estimaciones.

El estudio tiene limitaciones como, por ejemplo, no incluir el efecto del protector solar sobre el riesgo de melanoma en el modelo y el no emplear medidas que involucren las utilidades de los individuos en relación con los estados de salud definidos por el CPNM. El melanoma no fue incluido en el modelo por el alcance de la evaluación. La GPC no incluyó éste en su alcance y por lo tanto no se buscó evidencia del efecto del protector solar sobre la disminución del riesgo del melanoma.

Hubiese sido lo ideal incluir medidas de resultado en salud como los AVAC en esta evaluación, debido a la morbilidad generada por la enfermedad al producir defectos estéticos que perjudican la calidad de vida de las personas que la sufren. Sin embargo, en el país no existen estimaciones de los pesos de estados de salud para CPNM, necesarios para el cálculo de los AVAC y al ser éstos dependientes del contexto, extrapolarlos no sería adecuado. Por las razones antes citadas las estimaciones que se hacen en el estudio son conservadoras. Incluir la calidad de vida y el efecto sobre el riesgo de melanoma puede mejorar la razón de costo-efectividad de los protectores solares en el contexto colombiano.

En términos de política pública, recomendar el uso del protector solar puede ser costo-efectivo, e incluso costo ahorrador, en el escenario en el cual sea el individuo quien financie el costo del mismo, similar al uso de crema dental para la prevención de caries. En un escenario de este tipo el gobierno tendría que intervenir los precios de los protectores solares, de forma tal que sean asequibles a la mayoría de la población que se beneficiaría de la intervención, en especial la población infantil.

Es importante en el futuro desarrollar estudios que incluyan el efecto del protector solar sobre el riesgo de melanoma y que usen medidas de resultado en salud como los AVAC, esto permitiría tener mayor información para recomendar o no una política pública que contemple el empleo de protectores solares en la prevención del cáncer de piel. Adicionalmente, al usar los AVAC se logra comparar la utilización del protector solar con otras estrategias de prevención que compitan por los mismos recursos y de esta manera seleccionar aquellas que ofrezcan la mejor relación entre costos y resultados en salud en el contexto colombiano.

8.5.6.3 Conclusión

El uso diario de protector solar en población de alto riesgo para CPNM sería costo-efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por caso evitado es mayor a \$74'000.000. Si el umbral es menor, el no uso de protector sería la opción a elegir. Sin embargo, es importante mencionar que el estudio tomó como medida de efecto los casos de queratosis y CPNM evitados. No obstante la enfermedad produce morbilidad, la cual no fue estimada, al no disponer en el país con medidas de utilidad para el cálculo de los años de vida ajustados por calidad, lo cual puede mejorar la relación entre los costos y los resultados en salud del uso diario de protector solar. La decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

8.5.6.4 Referencias

- (1) Aceituno-Madera P, Buendia-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) Bielsa I, Soria X, Esteve M, Ferrandiz C. Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1341-6.
- (3) Holme SA, Malinowsky K, Roberts DL. Changing trends in non-melanoma skin cancer in South Wales, 1988-98. *Br J Dermatol.* 2000;143(6):1224-9.
- (4) Staples MP, Elwood M, Burton RC, Williams JL, Marks R, Giles GG. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184(1):6-10.
- (5) Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069-80.
- (6) Sánchez G, Nova J, de la Hoz F, Castañeda C. Incidencia de cáncer de piel en Colombia, años 2003-2007. *Piel.* 2011;26(4):171-7.
- (7) Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139(4):451-5.
- (8) 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(9180):723-9.
- (9) Autier P, Dore JF, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, et al. Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1304-9.
- (10) van der Pols JC, Williams GM, Neale RE, Clavarino A, Green AC. Long-term increase in sunscreen use in an Australian community after a skin cancer prevention trial. *Prev Med.* 2006;42(3):171-6.
- (11) Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1147-51.
- (12) Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16(1):3-9.
- (13) Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al. 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(6):1583-90.
- (14) Carrasquilla G, Bossert T, Quintero J, Mieth K, Guerrero R, Sánchez R, et al. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Ministerio de la Protección Social-COLCIENCIAS 2010:1-393.
- (15) Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou CF, Henning JM, Wade SW, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(1):53-61.
- (16) Carter R, Marks R, Hill D. Could a national skin cancer primary prevention campaign in Australia be worthwhile?: an economic perspective. *Health Promotion International.* 1999;14(1):73-82.
- (17) Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol.* 2009;129(12):2766-71.
- (18) Hirst NG, Gordon LG, Scuffham PA, Green AC. Lifetime cost-effectiveness of skin cancer prevention through promotion of daily sunscreen use. *Value Health.* 2012;15(2):261-8.

- (19) Shih ST, Carter R, Sinclair C, Mihalopoulos C, Vos T. Economic evaluation of skin cancer prevention in Australia. *Prev Med.* 2009;49(5):449-53.
- (20) Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:31-3.
- (21) Mancebo SE, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies. *Dermatol Clin.* 2014;32(3):427-38.
- (22) Ministerio de Salud y Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario Estadístico 2010. Vol. 8. Bogotá: Buenos y Creativos. 2012.
- (23) Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making.* 1994;14(1):52-8.
- (24) 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(11):2523-30.
- (25) Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4):CD007869.
- (26) NCCN. National Comprehensive Cancer Network. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers. NCCN Guidelines. 2014;2:1-48. Disponible en: URL: www.nccn.com
- (27) Chren MM, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1188-96.
- (28) Smeets NW, Krekels GA, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, Nieman FH, et al. Surgical excision vs Mohs' micrographic surgery for basal-cell carcinoma of the face: randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9447):1766-72.
- (29) Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004415.
- (30) Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(5):479-500.

Guía de Práctica Clínica

con evaluación económica para la
prevención, diagnóstico, tratamiento
y seguimiento del cáncer de piel no
melanoma: queratosis actínica

Guía completa para uso de profesionales de salud. 2014 - **Guía No. 31**

gpc.minsalud.gov.co