



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

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:

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



PAULA MARCELA ARIAS PULGARÍN

Directora General

HECTOR JAIME RENDÓN OSORIO

Subdirector General

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 Disseminación

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 –GDG

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Guillermo Sánchez Vanegas
Diana Carolina Buitrago García

EQUIPO DESARROLLADOR

Líder Temático

Álvaro Acosta Madiedo De Hart

Expertos Temáticos

Xavier Rueda Cadena
John Alexander Nova Villanueva
Martha Cecilia Valbuena Mesa
Hugo Eduardo Herrera Nossa
Ana Francisca Ramírez Escobar
Victoria Eugenia Franco Correa
Guillermo Jiménez Calfat
Mariam Carolina Rolón Cadena
Enrique Cadena Piñeros

Equipo Metodológico

Guillermo Sánchez Vanegas
Ingrid Arévalo Rodríguez
Andrea Esperanza Rodríguez Hernández
Omar Darío Segura
Magda Cepeda Gil
Celmira Laza Vásquez
Mónica Patricia Ballesteros Silva

Equipo de Evaluación Económica

Óscar Gamboa Garay
Carlos Adolfo Gamboa Garay
Teófilo Lozano Apache
Ana Milena Gil Quijano

Estudiantes vinculados al grupo desarrollador

Carolina Solórzano
Jenny González Arboleda
Claudia Ximena Carvajal Montoya
Mauricio Gamboa Arango

Asistentes administrativos

Yuli Paola Agudelo Camargo
Leidy Johanna León Murcia

CONTENIDO

1	INTRODUCCIÓN, ALCANCE Y RESUMEN DE RECOMENDACIONES	13
1.1	Introducción	14
1.2	Alcance y objetivos.....	16
1.2.1	Alcance de la GPC	16
1.2.2	Objetivos de la GPC.....	16
	• Objetivo General.....	16
	• Objetivos específicos	16
1.3	Usuarios	17
1.4	Población a quien va dirigida la GPC.....	17
2	METODOLOGÍA.....	19
2.1	Estrategia de búsqueda	20
2.2	Construcción del conjunto de evidencia o desarrollo de novo	21
2.3	Proceso de inclusión de artículos.....	22
2.4	Calificación final del cuerpo de la evidencia.....	22
2.4.1	Niveles de evidencia y fuerza de recomendación.....	22
2.5	Formulación de recomendaciones.....	23
3	PREGUNTAS, EVIDENCIA, RECOMENDACIONES Y PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA.....	27
3.1	¿Cómo se define la queratosis actínica? (pregunta de contexto)	28
3.2	¿Cuáles son los factores de riesgo identificados para la aparición de QA? (pregunta de contexto)	28
3.3	¿Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención primaria de la QA?	30
3.3.1	Estructura PICO.....	30
3.3.2	Recomendaciones prevención primaria	30
3.3.3	Calificación de la evidencia	32

3.4	Cuáles son las intervenciones recomendadas para la prevención secundaria de la QA?	41
3.4.1	Estructura PICO	41
3.4.2	Recomendaciones prevención secundaria	41
3.4.3	Calificación de la evidencia	42
3.5	¿Cuáles son las herramientas diagnósticas recomendadas para la evaluación de la QA?	42
3.6	¿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?.....	43
3.6.1	Estructuras PICO	43
3.6.2	Recomendaciones.....	44
3.6.3	Calificación de la evidencia	46
3.7	¿Cómo debe realizarse el seguimiento de pacientes con QA?	72
3.7.1	Estructura PICO.....	72
3.7.2	Recomendaciones	72
3.7.3	Calificación de la evidencia	73
4	IMPLEMENTACIÓN	77
4.1	Recomendaciones trazadoras para la implementación de la GPC.....	78
4.1.1	PREVENCIÓN	78
4.2	Indicadores de seguimiento a la implementación	79

5	APÉNDICE	83
5.1	Definición de Guía de Práctica Clínica.....	84
5.2	Tablas de niveles de evidencia y grado de recomendación GRADE.....	84
	5.2.1 Nivel de evidencia	84
	5.2.2 Grado de recomendación	84
5.3	Algoritmos	86
5.4	Fuente de financiación.....	87
5.5	Actualización de la GPC.....	87
5.6	Independencia editorial.....	87
5.7	Referencias bibliográficas	88

Índice de tablas

Tabla 1.	Calidad de la evidencia GRADE	22
Tabla 2.	Fuerza de la recomendación GRADE	23
Tabla 3.	Indicadores relacionados con las recomendaciones de prevención priorizadas ...	79



1. Introducción, alcance y resumen de recomendaciones

1.1 Introducción

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. En ese mismo país, en la década de los años noventa del siglo pasado, representó 14 por ciento de todas las consultas por problemas de piel. En el hemisferio norte, se calcula que entre 11 a 25 por ciento de los adultos presentan una o más queratosis actínicas. Diferentes estudios europeos han estimado prevalencias alrededor del 20 por ciento en adultos mayores de 60 años, con incidencias de 149 casos por 1000 personas/año (1, 2). En Australia, país con la mayor incidencia de cáncer de piel en el mundo, las queratosis actínicas se presentan en 40 a 60 por ciento de los adultos mayores de 40 años. En una investigación realizada en Brasil durante el año 2006, la queratosis actínica representó la cuarta causa de consulta dermatológica con un promedio de 5.1 por ciento en un total de 57 343 consultas. De acuerdo con un estudio reciente, efectuado en Corea del Sur, la incidencia de queratosis actínica habría doblado en relación con 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 ultravioleta (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, encontramos 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 por ciento de los tumores radio-inducidos con respecto a la población normal de ratones. El aumento de COX-2 está asociado con un incremento de la proliferación celular, un aumento en la expresión de proteínas antiapoptóticas 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) (3). Si tomamos la cifra de 0.13 por ciento, el riesgo de presentar un carcinoma escamocelular en 10 años es del 10 por ciento. Si tomamos la cifra de 0.24 por ciento el riesgo sube a 18 por ciento. Otro dato importante que arrojó el estudio australiano de Marks, señaló que en un año el 36.4 por ciento de queratosis actínicas presentes al inicio desaparecen, pero también se observa la aparición de nuevas lesiones en 21.8 por ciento de los casos (4).

1.2 Alcance y objetivos

1.2.1 Alcance de la GPC

La guía está dirigida al personal clínico asistencial que brinda cuidados a pacientes con queratosis actínicas en los temas de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento, en los diferentes grados de complejidad de los servicios de la atención en salud en el marco del SGSSS (médicos familiares, médicos generales, médicos especialistas en dermatología, oncólogos, cirujanos plásticos, patólogos, radioterapeutas, cirujanos de cabeza y cuello, profesionales de enfermería y otros profesionales de la salud relacionados con el manejo de las queratosis actínicas). Los manejos de condiciones específicas por parte de los subespecialistas ameritan recomendaciones que exceden el alcance del presente documento. Esta GPC también, se dirige a tomadores de decisiones, generadores de políticas de salud, pagadores del gasto y todo el personal relacionado, que se desempeñe en el ámbito hospitalario o de las aseguradoras en salud. Esta GPC ofrece recomendaciones específicas para las preguntas definidas, y excede el alcance de la misma, definir las competencias profesionales del equipo involucrado en el manejo de esta patología.

1.2.2 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.

1.3 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 guarda relación con los recursos disponibles, el grado de complejidad de los servicios en que se produce la atención y las competencias que el equipo de salud que ejecuta la atención ha desarrollado. Estas recomendaciones se refieren a acciones de prevención, evaluación de riesgos, detección temprana, manejo inicial, referencia y contrarreferencia de los pacientes con queratosis actínica.

1.4 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 de 18 años de edad con diagnóstico confirmado de queratosis actínica.

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

La presente guía NO está dirigida a la población que requiere un manejo individualizado, multidisciplinario y de junta médica por la complejidad de la patología, que incluye:

- 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.



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 para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (GM) 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 (5).

2.1 Estrategia de búsqueda

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

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>

Según la Actualización de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, no se recomienda un proceso de adaptación si la guía a adaptar no dispone de varias características. 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 búsqueda sistemática de la literatura, ni presentaban valoración de la evidencia por medio de un método 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.

2.2 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 efectuaron 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 de acuerdo con las indicaciones del GRADE Working Group.

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 realizada 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™.

2.3 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 obtuvieron y revisaron el texto completo de los artículos seleccionados. Cualquier discrepancia entre evaluadores fue resuelta por consenso.

2.4 Calificación final del cuerpo de la evidencia

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

2.4.1 Niveles de evidencia y fuerza de recomendación.

Tabla 1. 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 2. 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
<input checked="" type="checkbox"/> Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable o irrefutable por ser obvia en la práctica clínica.

2.5 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 incluir 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 practicó 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. Posteriormente el GDG evaluó los resultados obtenidos y aquellas recomendaciones con medianas de puntajes menores a 7 eran sometidas nuevamente a votación durante la ronda presencial. Como material inicial fueron tomadas las recomendaciones que formuló el GDG para cada indicación. En la reunión presencial se trataron las áreas de acuerdo y desacuerdo y se procedió a revisar las definiciones de indicaciones, luego 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 votación se obtuvieron puntuaciones de medianas iguales o superiores a 7 que expresaban 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.



3. Preguntas, evidencia, recomendaciones y puntos de buena práctica

A continuación se presenta el detalle de los resultados relacionados con cada una de las preguntas propuestas para el desarrollo de la GPC. A priori se definieron preguntas que serían objeto de revisiones sistemáticas de la literatura, y preguntas indispensables para una adecuada comprensión del tema sin que fuera necesario hacer una revisión sistemática, estas últimas aparecerán identificadas como preguntas de contexto. Las preguntas que fueron objeto de revisiones sistemáticas incluyen tres apartados específicos:

- Pregunta PICO
- Recomendación
- Calificación de la evidencia

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 (17), por lo tanto se debe clasificar de manera análoga a la displasia cervical: KIN, por la sigla en inglés de keratinocytic intraepithelial neoplasia (6). 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 (7). 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 (8). Las queratosis actínicas son producidas por la exposición a la radiación ultravioleta y se localizan en las áreas expuestas al sol (9). También, hacen parte de la expresión fenotípica del fotodaño solar y constituyen un marcador de riesgo para el cáncer de piel en general (6). El diagnóstico de la queratosis actínica es clínico. El valor predictivo positivo varía entre 74 y 94 por ciento de acuerdo con diferentes estudios (10, 11). La biopsia de piel está indicada cuando exista sospecha de progresión a carcinoma escamocelular es decir en lesiones que han sangrado, induradas, inflamadas, de rápido crecimiento, mayores de 1 centímetro o ulceradas (12).

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 (13). 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 (14, 15). 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 (9). 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 (16). En relación con la altitud, se ha calculado que hay un aumento del 8 al 10 por ciento en la incidencia de queratosis actínicas por cada 300 metros de altitud (17). Finalmente, los individuos que usan irregularmente protectores solares son más propensos a presentar queratosis actínicas (18).

Entre los factores de riesgo constitucionales encontramos: sexo masculino, edad avanzada, piel blanca (14.1 veces más riesgo que los de piel oscura) (19), 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) (18). Un estudio realizado en la región de Mersey, Inglaterra, encontró una prevalencia de queratosis actínicas de 15.4 por ciento en hombres y de 5.9 por ciento 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) (2). Un estudio de casos y controles efectuado en 8 centros europeos mostró un aumento de los casos en pelirrojos (OR=6.9) y una disminución del riesgo de 40 por ciento en personas de ojos oscuros con relación a 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) (20).

Los pacientes inmunosuprimidos, especialmente los trasplantados tienen un riesgo aumentado de presentar queratosis actínicas y otros cánceres de piel (21). Otros pacientes que presentan riesgo son quienes tienen vitiligo y ciertas genodermatosis (albinismo, xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, Rothmund Thomson y Bloom) (22).

Otros factores de riesgo que pueden estar relacionados son: el uso excesivo de cámaras bronceadoras; los tubos de fluorescencia utilizados en estas emiten 95 por ciento 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 (23). Otros posibles factores de riesgo descritos son la infección por el virus del papiloma humano (24) y la exposición a arsénico (25)

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

3.3.1 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.

3.3.2 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

3.3.2.1 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

3.3.2.2 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

3.3.2.3 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

3.3.2.4 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

3.3.2.5 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

3.3.3 Calificación de la evidencia

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

Un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo 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 (26).

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 por ciento la adherencia a esta intervención a 6 semanas de seguimiento ($p < 0.001$). 69 por ciento de los sujetos intervenidos manifestaron que seguirían recibiendo los mensajes y 89 por ciento lo recomendaría a amigos y familiares (27).

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 (28).

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 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 practicadas en el colegio con el fin de reducir la exposición (29).

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

Calidad muy baja



con los administradores. Aunque no se detectaron diferencias en la cantidad de colegios que adoptaron las políticas, comparado con los colegios no intervenidos, los colegios participantes desarrollaron de forma significativa estrategias más fuertes para prevenir la exposición, como provisión de sombra en el exterior, educación en protección solar a los estudiantes, y divulgación a padres (30).

En un ensayo clínico se compararon clases de colegios asignados aleatoriamente para ser intervenidos con el programa “Living with the sun”, 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 (31).

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 (32).

Calidad moderada

Calidad baja a moderada

b. 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 por ciento, mientras en los colegios intervenidos alcanzó entre 30 y 40 por ciento de uso en el colegio en otoño y primavera, respectivamente.

Calidad moderada



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 (33).

c. Uso de medidas de protección tópica

En un ensayo clínico se asignaron aleatoriamente sujetos entre 18 y 24 años para 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 producto 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 (34).

Calidad alta

En un ensayo clínico se asignaron aleatoriamente sujetos para uso de protector solar diariamente vs a discreción, que fueron observados durante 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 (35).

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 a 0.71) y más remisiones (OR: 1.35 IC 95%= 1.29 a 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 (36)

Calidad baja

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

Calidad moderada



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 a 1.46; CEC: 876 vs 996 por 100.000; RR= 0.88; IC 95%= 0.50 a 1.56). Sin embargo, se observaron 5 por ciento de eventos adversos relacionados con su empleo a diario, mientras en el grupo control no se observaron eventos adversos (37).

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 granulosos (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) (38).

Se efectuó 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 que estaban recibiendo tretinoína tropical 0.1% vs placebo por 1.5 a 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 (39)

Calidad muy baja

Calidad moderada

d. 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 control 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 a 1.04) (40).

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

Calidad moderada

Calidad moderada



<p>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 a 0.75; P = 0.003), diferencia que se mantuvo tanto para CBC (RR = 0.40, IC 95% = 0.18 a 0.93, P = 0.032) como para CEC (RR = 0.42, IC 95% = 0.19 a 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 a 3.26 y RR = 1.35; IC 95% = 0.44 a 4.14, respectivamente). (41).</p>	
<p>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 a 1.27; CEC: 1508 vs 1146 por 100.000; RR=1.35; IC 95%= 0.84 a 2.19) (37).</p>	<p>Calidad moderada</p>
<p>El uso de betacaroteno no mostró significancia estadística para protección de ocurrencia de carcinoma basocelular (HR=1.04; IC 95%=0.73 a 1.27), incidencia de lesiones escamocelulares (HR= 1.35; IC 95%= 0.84 a 2.19), ni tampoco en relación con eventos adversos (RR= 0.5; IC 95%= 0.3 a 1.1) (37).</p>	<p>Calidad moderada</p>
<p>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 a 1.24) (41).</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>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) (42).</p>	<p>Calidad baja</p>
<p>Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar SPF 15 más suplementación</p>	<p>Calidad moderada >></p>

de betacaroteno (30mg/día) con seguimiento a 4.5 años disminuye la incidencia de cáncer baso o escamo celular. 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 a 1.27 y RR=1.35; IC 95%= 0.8 a 2.19) (37).

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles con los CEC, CBC y melanoma incidentes entre 1991 y 2009 en Dinamarca, que luego fueron comparados con aproximadamente 10 poblaciones control, ajustando por importantes variables confusoras. Se evaluó el antecedente de consumo de aspirina y otros AINES no selectivos, o 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 a 0.94) y melanomas (RR= 0.87; IC 95%= 0.80 a 0.95), especialmente con uso mayor a 7 años. No se asoció con CBC RR= 0.97; IC 95%= 0.93 a 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 a 0.95), así como con uso de alta intensidad (RR= 0.79; IC 95%= 0.69 a 0.91) (43). En otro estudio de casos y controles fueron comparados 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 a 1.89), aspirina (OR= 1.38; IC 95%=0.96 a 1.97), ibuprofeno (OR= 0.74; IC 95%= 0.46 a 1.19), o AINES diferente a aspirina (OR= 0.84; IC 95%= 0.56 a 1.26). Tampoco se detectó una asociación explorando duración, dosis o interacciones entre estas variables (44). Un tercer estudio de casos y controles llevado a cabo en 1621 personas de Queensland (Australia) con CEC, comparados con 187 controles pareados por edad y sexo, reportó menor frecuencia de consumo de AINES 1 o veces o más a la semana por más de un año (OR=0.07; IC 95%= 0.01 a 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 a 0.96). Adicionalmente, entre los pacientes con CEC usuarios regulares de AINES tuvieron menor conteo de queratosis actínica comparados con los no usuarios (RR= 0.52; IC 95%= 0.30 a 0.91) (45). Un cuarto estudio

Calidad alta/moderada



de casos y controles encontró que el uso 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 a 0.79). No se encontró relación entre AINES y CBC. Se encontró una discreta relación protectora entre CEC/CBC y acetaminofén (46).

En una población incluida en un ensayo clínico diseñado para evaluar el efecto del retinol en la incidencia de cáncer de piel no melanoma, 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 a 0.87 y HR= 0.43; IC 95%= 0.25 a 0.73, respectivamente). Se encontró que con AINES no ASA hubo mayor protección frente a CBC con una duración de su consumo menor que la del estudio. No se detectaron diferencias en la ocurrencia de eventos adversos (47)

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) (48). 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 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 (49).

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 (50).

Calidad moderada

Calidad muy baja

Calidad muy baja

e. Otras recomendaciones

Dos estudios evaluaron la relación entre el uso de cámaras bronceadoras y el riesgo de carcinoma escamo y basocelular. Zhang et al (51) emplearon los datos de una cohorte de 73.494 enfermeras

Calidad moderada a baja



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 uso 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 a 1.52), mientras el RR para carcinoma basocelular por exposición entre 25 a 35 años fue de 1.19 (IC 95%= 1.12 a 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 empleo al menos 4 veces al año entre los 25 a 35 años (RR de carcinoma escamocelular al menos 4 veces al año durante bachillerato/universidad= 1.19; IC 95%= 0.84 a 1.67), mientras el RR para carcinoma escamocelular por exposición entre 25 a 35 años fue de 1.43 (IC 95%= 1.15 a 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, Karagasy et al (52) compararon 603 sujetos con carcinoma basocelular y 293 casos de carcinoma 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 a 2.1) y escamocelular (OR= 2.5; IC 95%=1.7 a 3.8).

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

3.4.1 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

3.4.2 Recomendaciones prevención secundaria

Prevención secundaria

Se aconseja 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
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

3.4.3 Calificación de la evidencia

Se efectuó 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 a 1.27; CEC: 1508 vs 1146 por 100.000; RR=1.35; IC 95%= 0.84 a 2.19) (37).	Calidad moderada
El uso de betacaroteno no mostró significancia estadística para protección de ocurrencia de carcinoma basocelular (HR=1.04; IC 95%=0.73 a1.27), incidencia de lesiones escamocelulares (HR= 1.35; IC 95%= 0.84 a 2.19), ni tampoco en relación con eventos adversos (RR= 0.5; IC 95%= 0.3 a 1.1) (37).	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 a 1.24) (41).	Calidad baja

3.5 ¿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 por ciento (10). Cuando existe duda clínica el diagnóstico es confirmado por una biopsia de piel de la lesión. Las queratosis actínicas típicas se manifiestan en áreas de exposición solar crónica (11). 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 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 (53)

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.

3.6 ¿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?

3.6.1 Estructuras PICO

Población	Paciente con queratosis actínica diagnosticada
Intervención	Adapalene gel, Calciprotiol, Colchicina, Diclofenaco, DFMO, 5-FU, Imiquimod, Ingenol mebutato, Isotretinoína, Masoprocol, Nicotinamida, Resiquimod, Vitamina E, Etreinato, Nicotinamida, Perilil-alcohol.
Comparador	Placebo, Adapalene gel, Calciprotiol, 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

3.6.2 Recomendaciones

<p>Se recomienda adoptar las siguientes definiciones: Pocas lesiones: Menos de 20 QA.</p> <p>Numerosas lesiones: Mayor o igual a 20 QA.</p> <p>Terapias dirigidas (lesion-directed therapy): son intervenciones que se realizan sobre las lesiones específicas e incluyen: crioterapia, electrodesecación/curetaje y ácido tricloroacético.</p> <p>Terapia de campo (field-directed therapy): aquellas intervenciones que se realizan sobre áreas anatómicas con lesiones clínicas y subclínicas. Estas comprenden: 5- fluorouracilo tópico, Imiquimod, terapia fotodinámica, ingenol mebutato, diclofenaco gel y peeling químicos.</p>	<p>Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)</p>
<p>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:</p> <p>Pocas lesiones: terapia dirigida. Numerosas lesiones: terapia de campo.</p>	<p>Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia disponible)</p>

<p>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 eficacia, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.</p>	<p>Consenso de expertos Fuerte a favor (En ausencia de evidencia) disponible)</p>
<p>Se aconsejan los siguientes tratamientos para el manejo de queratosis actínicas:</p> <p>5-fluorouracilo (en concentraciones desde 0.5% hasta 5%, 1 a 2 veces al día por 2 a 6 semanas).</p> <p>Crioterapia</p> <p>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).</p>	<p>Fuerte a favor (Calidad global de la evidencia= Baja)</p>
<p>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.</p>	<p>Débil a favor (Calidad de la evidencia= Baja)</p>
<p>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.</p>	<p>Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)</p>
<p>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.</p>	<p>Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)</p>
<p>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.</p>	<p>Débil a favor (Calidad global de la evidencia= Moderada)</p>
<p>No se sugiere el láser ablativo como tratamiento inicial de las queratosis actínicas, debido a los altos costos de éste con respecto a otras técnicas igualmente efectivas y seguras.</p>	<p>Débil en contra (Calidad global de la evidencia= Baja)</p>

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)

No se sugiere el uso del adapalene 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)

3.6.3 Calificación de la evidencia

Intervenciones tópicas

a- Adapalene Gel

En una revisión sistemática de Gupta et al., fue identificado 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 (54). 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 a 51.31), pero si 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).

Con respecto 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 a 66-72), excepto para la presentación de dermatitis (RR= 3.33; IC 95%= 1.08 a 10.34).

Calidad moderada

b- Bloqueador solar SPF-17

Gupta et al., identificaron un ensayo clínico publicado por Thompson et al., en 1993 (54), 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 una menor número de nuevas lesiones (RR=0.62; IC95%=0.54 a 0.71) y un mayor número de remisiones (OR=1.53; IC95%=1.29 a 1.80) con el uso del bloqueador, observando una diferencia significativa entre el número de queratosis actínica al final del tratamiento (DM=-1,6; IC95%= -2,43 a 0,77). También se halló que 32 sujetos en el grupo SPF-17 y 28 en el placebo se retiraron del estudio debido a reacciones cutáneas.

Calidad moderada

c- Ro 14-9706 (Sumaroteno)g

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 (54). En dicho ensayo se apreció un incremento del número de lesiones tratadas con tretinoína entre las semanas 3 a 9, con un descenso en la semana 10 de tratamiento (Misiewicz 1991). 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 a 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

d- 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 (54). 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

e- 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 a 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 a 1.38).

Calidad moderada

f- 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 (54), 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 con respecto a los desenlaces de mejoría completa global evaluado por

Calidad moderada



el investigador y el participante, específicamente en los ciclos a 60 días (investigador: RR= 3.06; IC 95%= 1.21 a 7.77; NNT= 4.8. participante: RR= 2.86; IC 95%= 1.12 a 7.32; NNT= 5.3) y 90 días (investigador: RR= 2.5; IC 95%= 1.37 a 4.55; NNT= 3.6. Participante: RR= 2.44; IC 95%= 1.28 a 4.64), pero no para el ciclo de 30 días. Por otra parte, se encontraron resultados a favor del diclofenaco cuando se practicaron 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 encontraron 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 a 6.7; NNT= 9.4). Finalmente, se apreció un número alto de eventos adversos menores reportados por estudios individuales, sin encontrar 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), el cual 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 (54). 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 (55). Los autores

Calidad baja

Calidad moderada



del estudio apreciaron similares resultados en el seguimiento al final del tratamiento (12 semanas para diclofenaco y 16 para imiquimod), 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 descubrió que el 75 por ciento de los que recibieron imiquimod reportaron eritema, erosión, edemas o costras, especialmente en las primeras 4 semanas de tratamiento.

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

Gupta et al., identificaron un estudio intraindividual que evaluó la eficacia de DFMO 10 por ciento comparado con placebo en el tratamiento de QA, aplicado dos veces al día por seis meses (54). 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 encontraron 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

h- 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 (54). 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

Calidad baja

(NNT= 3.2), apoyando la efectividad global del 5-FU (RR= 8.86; IC 95%= 3.67 a 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). Con 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 a 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 a 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), que evaluó la efectividad del 5-FU al 0.5% y 5% sin encontrar diferencias en términos de los porcentajes de curación completa (54). Los autores del estudio encontraron una reducción promedio de las lesiones superior en el grupo de 0.5 por ciento (DM= 8.8 y 6.1, respectivamente), así como un mayor número de retiros por eventos adversos asociados al grupo de 5 por ciento (8 retiros versus 4 en el grupo de 0.5%). Todos los participantes 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

Calidad baja



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 a 133.2; NNT= 1.3), así como la calidad de la piel (RR= 1.45; IC 95%= 1 a 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), que 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 (54). 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 a 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.

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

Calidad moderada

Calidad moderada



10,0% versus diclofenaco 3% + ácido hialurónico en un estudio multicéntrico con grupo placebo tras un tratamiento de máximo de 12 semanas (56). 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 descubrieron un porcentaje de eliminación del 85,8 por ciento de las lesiones en el grupo con 5-FU frente a 81,0 por ciento 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 por ciento de los casos con 5-FU vs 81 por ciento en aquellos con diclofenaco.

i- 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 (54). 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 realizaron 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 a 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, cuatro 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 la efectividad del imiquimod, aunque se advierte que

Calidad baja-moderada



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 una 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 a 8.3; NNT= 4.6), para 3.75% (RR= 6.45; IC 95%= 3.87 a 10.73; NNT= 3.7) y para 5% (RR=7.7; IC 95%= 4.63 a 12.79; NNT= 4.7), con un RR para la eficacia global de 6.73 (IC 95%= 5.03 a 9). El análisis por subgrupos para estas tres concentraciones no reveló diferencias significativas en éste desenlace, pero si 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%.

Con respecto a la frecuencia de uso 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 a 14.16. Para 3 semanas: RR= 8.38; IC 95%= 3.79 a 18.5; Curación parcial: Para 2 veces/semana: RR= 4.99; IC 95%= 3.43 a 7.26. Para 3 semanas: RR= 7.65; IC 95%= 2.51 a 23.32). El régimen de 5 veces por semana no reveló 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), que 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 asociados 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 a 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 a 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 a 4.3; NNT= 27.2), mientras que en la administración 5 o 7 veces/semana no se hallaron diferencias.

En cuanto a reporte de irritación facial, no se encontraron diferencias significativas cuando se efectuó el análisis por concentración, pero sí cuando se agruparon todos los datos (RR= 3.93; IC 95%= 1.56 a 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 a 5.58; NNT= 22.6).

j- 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 (54). El seguimiento y evaluación de los desenlaces fue realizado entre 8 y 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento.

En cuanto 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 a 7.02; NNT= 2.9)

Calidad moderada-baja



como en general para todas las lesiones (RR= 4.5; IC 95%= 2.61 a 7.74; NNT=3.4). En el análisis por subgrupos, los autores de la revisión encontraron que los beneficios tienden 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 a 4.58; NNT=2.8), con una similar tendencia de los beneficios con el número de aplicaciones.

Referente a los daños asociados al tratamiento, no se reportaron retiros asociados a 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 asociados al tratamiento con ingenol mebutato, los cuales no fueron estadísticamente diferentes de los asociados al placebo (RR= 3.36; IC 95%= 0.63 a 17.8).

k- Isotretinoína

Los mismos investigadores (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 (54). 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). Además, se observaron 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 a 2.52).

Calidad moderada-baja



Con relación 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 a 101.5). Sin embargo, los autores observaron una mayor frecuencia de irritación local del rostro (RR= 1.57; IC 95%= 1.23 a 2.01; NNT= 3) y de irritación severa (RR= 17.09; IC 95%= 2.35 a 124.1; NNT= 3.1) asociados al tratamiento con isotretinoína.

l- 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 (54). La evaluación de los desenlaces se hizo 4 semanas posteriores a la última aplicación. Cuando se evaluó el porcentaje de curación completa valorada por el investigador no se hallaron diferencias significativas entre los grupos de investigación (RR= 2.18; IC 95%= 0.51 a 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 a 35.6).

Calidad baja



m- 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 (54). 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

Calidad baja

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.

n- Perilil-alcohol 0,76% 2 veces al día

En un estudio adicional a la antes mencionada revisión de Gupta et al., otros investigadores (Stratton et al.) compararon en 79 pacientes el perilil-alcohol a concentración de 0,76% aplicado 2 veces al día versus 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 (57). Usando escalas de calificación adoptadas, no observaron 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

o- 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 (54). 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 apreciaron 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 a 3.65; NNT= 1.7); sin embargo, después de un ciclo de tratamiento estas diferencias desaparecieron. Por otra parte, los

Calidad moderada-baja



resultados de curación parcial evaluada por el participante no presentan diferencias significativas entre los grupos evaluados (RR=2.45; IC 95%= 1.64 a 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.

p- 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 (54). Los autores del ensayo evaluaron los diferentes desenlaces al final del tratamiento. No se encontraron diferencia en la reducción promedio del conteo de lesiones (DM= -2; IC 95%= -8.12 a 4.12), mientras que en relación a las pérdidas asociadas a eventos adversos, sólo se reportaron dos pacientes cuyo retiro se debió a enfermedades no relacionadas con el tratamiento.

Calidad baja

Intervenciones orales

a- Etretinato

Gupta et al., identificaron un estudio que evaluó la efectividad de Etreinato 225 mg. tres veces al día por dos meses versus. placebo en el tratamiento de QA (54). 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 a 188.95), pero si reportaron que un gran número de participantes en el grupo de etretinato informó acerca de eventos adversos dentro de las primeras tres semanas de tratamiento, los cuales desaparecieron con la reducción de la dosis. 39 por ciento de los participantes requirieron reducción de la dosis por eventos de hepatotoxicidad.

Calidad baja

b- 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, que fueron aleatorizados para recibir Nicotinamida 500 mg oral una vez al día (ensayo 1) o dos veces al día (ensayo 2) vs placebo (58). En el seguimiento a cuatro meses, los investigadores descubrieron 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

Técnicas destructivas

a- Láser ablativo

Gupta et al., evaluaron distintos estudios asociados a dos diferentes tipos de láser ablativo (54). 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 versus 5-FU aplicado dos veces día por 3 semanas versus 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 hallaron 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 (54). 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 encontraron diferencias significativas asociadas a pérdidas por eventos adversos o número de participantes que desarrollaron infecciones en el final del tratamiento, pero si 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 a 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 a 2.43; NNT= 3.5) y 12 meses (RR= 1.7; IC 95%= 1.01 a 2.88; NNT= 3.3).

Calidad baja

Calidad moderada-baja

b- 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 que recibieron un ciclo de crioterapia con nitrógeno líquido en diferentes tiempos de duración, y fueron evaluados a los 3 meses (59). Los autores encontraron que 57 por ciento 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) versus betulin-based oleogel (dos veces día con duración no especificada) (Huyke 2009) (54). 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 a 1.97. Parcial: RR= 1.08; IC 95%= 0.84 a 1.4). No se observaron 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) (54). Los autores encontraron 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 a 0.94; NNT= 3.6) y a los 12 meses de seguimiento (RR=0.12; IC 95%= 0.02 a 0.89; NNT= 3.4). Aunque no se hallaron retiros asociados a eventos adversos ni diferencias en desenlaces cosméticos, los autores del ensayo observaron 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 (54). Los autores de la revisión no apreciaron 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 a 0.34), particularmente en lo relacionado con la calidad cutánea (RR= 0.19; IC 95%= 0.08 a 0.47; NNT= 1.5).

Un ensayo adicional a los incluidos en la revisión sistemática de Gupta et al (60), encontró similares resultados en términos de curación completa (RR= 1.32; IC 95%= 0.99 a 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 (54). 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 a 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 a 0.74; NNT= 3.2) como un día después de su finalización (RR= 0.27; IC 95%= 0.16 a 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% (54). Todos los estudios fueron abiertos y usaron PDT con luz roja. En cuanto a los porcentajes promedio de reducción de lesiones (dos estudios), se observó 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 encontró diferencias en el número de retiros asociados a eventos adversos (RR= 1.06; IC 95%= 0.16 a 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 a 1.01. Evaluado por los investigadores: RR=0.84; IC 95%= 0.74 a 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 (54). Tres meses posterior al inicio del ensayo no se apreciaron diferencias significativas en términos de curación completa (RR=1.1; IC 95%= 0.72 a 1.69) o curación parcial (RR= 1.3; IC 95%= 0.91 a 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 (54). 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 a 10.23; NNT= 4.6) y dos ciclos (RR= 3.27; IC 95%= 1.82 a 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, cuero cabelludo y manos (61). 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 debido a su gravedad, con 4 pacientes pertenecientes al grupo de crioterapia sola.

Calidad muy baja

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 a 1.04) o en las lesiones subclínicas (RR= 0.57; IC 95%= 0.33 a 1.01). Se observaron 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 encontraron diferencias en términos de retiros asociados a eventos adversos (RR= 0.93; IC 95%= 0.28 a 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

c- 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 (54). Los autores descubrieron diferencias significativas en términos de número de participantes con curación completa con un ciclo de tratamiento con PDT-ALA, tanto el de luz azul (RR= 6.22; IC 95%= 2.88 a 13.43) como el de luz roja (RR= 5.94; IC 95%= 3.35 a 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 a 24.26; NNT= 1.8). Se observaron 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 a 17.31; NNH= 1.3), como posterior al tratamiento (RR= 59.72; IC 95%= 3.75 a 952.48). No se hallaron 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 a 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 (54). Los autores no encontraron diferencias significativas en términos del número de participantes con curación completa (RR= 6; IC 95%= 0.85 a 45.29) o parcial (RR= 1.8; IC 95%= 0.85 a 3.79). Si bien no se informó sobre retiros asociados a eventos adversos, tampoco se hallaron 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

Calidad baja-moderada-
muy baja

Calidad baja

Calidad moderada-baja



tratamiento de QA de rostro y cabeza (54). 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 a 0.61). Se reportaron 5 participantes que experimentaron eventos adversos, ninguno de los cuales se asoció al tiempo de incubación evaluado.

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(54). 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 a 1.18. Parcial: RR= 0.56; IC 95%= 0.26 a 1.17). Tampoco se encontraron diferencias en relación con pérdidas asociadas a eventos adversos (Por fuente de luz: Luz azul: RR= 0.33; IC 95%= 0.01 a 7.45. Láser PDL: RR= 0.33; IC 95%= 0.01 a 7.45. Combinado: RR= 0.17; IC 95%= 0.01 a 3.96) o en términos de desenlaces cosméticos.

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 (54). Debido a la insuficiente información suministrada por el manuscrito, esta comparación no pudo ser valorada.

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 (62). 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 análisis, así como un reporte selectivo de datos en todo el manuscrito.

Calidad baja-muy baja

Calidad no valorable

Calidad baja

Se identificó un ensayo clínico adicional a los reportados por Gupta et al., donde se evaluó la efectividad y seguridad del láser ablativo con dióxido de carbono vs PDT-MAL en el tratamiento de QA (63). 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 por ciento, respectivamente, y que estas diferencias son significativas. Asimismo, los autores informan que más pacientes prefieren la terapia con PDT (60%) sobre la terapia con láser (30%).

Calidad moderada

d- 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 a 6.28; NNT= 1.9) como en la curación parcial (RR= 3.28; IC 95%= 1.73 a 6.23; NNT= 1.8). Los autores de la revisión no encontraron diferencias significativas con respecto a retiros asociados a eventos adversos (RR= 2; IC 95%= 0.23 a 17.74), eventos adversos menores como cefalea (RR= 3.05; IC 95%= 0.13 a 73.39) o desenlaces cosméticos como hiperpigmentación (RR= 1.42; IC 95%= 0.06 a 34.36).

Calidad baja-muy baja

Los mismos investigadores 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 (54). 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 hallaron diferencias significativas a los 12 meses de seguimiento en términos de número de

Calidad moderada



participantes con curación completa (3 meses: RR= 1.15; IC 95%= 0.76 a 1.73. 6 meses: RR= 1.17; IC 95%= 0.84 a 1.61. 12 meses: RR= 1.5; IC 95%= 0.9 a 2.51) o curación parcial (Por seguimiento: 3 meses: RR= 1.06; IC 95%= 0.93 a 1.2. 6 meses: RR= 1.06; IC 95%= 0.93 a 1.2. 12 meses: RR= 1.03; IC 95%= 0.85 a 1.25). No se reportaron retiros de participantes asociados a eventos adversos.

Los investigadores 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 (Gupta et al. 54). 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.

Los autores de la revisión sistemática identificaron un ensayo clínico que evaluó diferentes concentraciones 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 (54). 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.

Adicionalmente, 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 (54). Todas las lesiones sin mejoría a las 12 semanas fueron tratadas de nuevo. Al final de cada ciclo, los autores encontraron un mayor número de participantes con curación completa en el grupo al que se administró sólo una sesión de PDT-MAL (RR= 1.17; IC 95%= 1.03 a 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 a 8.17).

Calidad moderada

Calidad moderada

Calidad baja- muy baja.

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 (64). 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 frente al grupo de PDT convencional (Medianas de 3.6 vs 5.7, respectivamente).

Calidad alta

e- 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 (54). En la evaluación de cuatro semanas posterior al final del tratamiento, los autores del ensayo no encontraron 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.

Calidad baja

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 (65). 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 a 1.36) y por lesiones ($RR= 1.08$; IC 95%= 1.05 a 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

f- 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 (54). 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

g- Tazatreno gel

Se identificó un ensayo clínico adicional a la revisión de Gupta et al., que evaluó la efectividad de adicionar un pre-tratamiento con Tazatreno gel 0.1% dos veces al día por una semana a la terapia con PDT-ALA para el abordaje de QA (54). 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 concluir las intervenciones. El estudio presenta múltiples sesgos, entre ellos la financiación explícita de la industria en la conducción y presentación de los resultados.

Calidad muy baja

h- 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 (66). 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, los cuales 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.

Calidad no valorable



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, de acuerdo 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.

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

3.7.1 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.

3.7.2 Recomendaciones

14. 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)**

3.7.3 Calificación 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



4. Implementación

4.1 Recomendaciones trazadoras para la implementación de la GPC

4.1.1 Prevención

4.1.1.1 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

4.1.1.2 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
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

4.1.1.3 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

4.2 Indicadores de seguimiento a la implementación

Tabla 3. Indicadores relacionados con las recomendaciones de prevención priorizadas

Nombre	Definición	Objetivo
<p>Instituciones educativas con políticas verificables de protección contra RUV basadas en la GPC-CPNM.</p> <p>Indicador de proceso</p>	<p>Proporción de instituciones de educación, (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.</p>	<p>Monitorizar cuántas Instituciones educativas tienen políticas verificables de protección contra RUV.</p>
<p>Porcentaje de instituciones de salud que cuentan con programas preventivos verificables de protección contra RUV, basadas en la GPC-CPNM.</p> <p>Indicador de proceso</p>	<p>Proporción de instituciones de salud incluyendo EPS, IPS, ARL, Sanidad Militar y Policial, 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.</p>	<p>Instituciones de salud con programas preventivos verificables de protección contra RUV, basadas en la GPC-CPNM.</p>

<p>Porcentaje de personas que conocen riesgos de exposición a la RUV basadas en la GPC-CPNM.</p> <p>Indicador de desenlace</p>	<p>Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirmen conocer los riesgos de exposición a RUV.</p>	<p>Personas que conocen riesgos de exposición a RUV</p>
<p>Porcentaje de personas que usan medidas protectoras contra RUV basadas en la GPC-CPNM.</p> <p>Indicador de desenlace</p>	<p>Proporción de personas interrogadas en encuestas de nivel nacional –específicamente, Encuesta Nacional de Demografía y Salud (ENDS)- que afirmen conocer las medidas protectoras contra la RUV, incluyendo sombrero, protector solar, sombra, ropa de manga larga.</p>	<p>Personas que usan medidas protectoras contra RUV</p>
<p>Incidencia de CPNM</p> <p>Indicador de desenlace</p>	<p>Total de casos nuevos de CPNM a nivel nacional dividido entre población a riesgo.</p>	<p>Incidencia de CPNM</p>
<p>Carga de enfermedad por CPNM</p> <p>Indicador de desenlace</p>	<p>Total de Años de Vida Saludable perdidos por morbilidad y por mortalidad a causa de CPNM.</p>	<p>Carga de enfermedad por CPNM</p>
<p>Mortalidad por CPNM</p> <p>Indicador de desenlace</p>	<p>Total de fallecimientos por causa de CPNM a nivel nacional dividido entre población a riesgo.</p>	<p>Mortalidad por CPNM</p>



5. Apéndice

5.1 Definición de Guía de Práctica Clínica

Es un documento que incluye recomendaciones dirigidas a optimizar el cuidado del paciente basado en revisiones sistemáticas de la evidencia y en la evaluación de los beneficios y daños de distintas opciones en la atención a la salud (5).

5.2 Tablas de niveles de evidencia y grado de recomendación GRADE

5.2.1 Nivel de evidencia

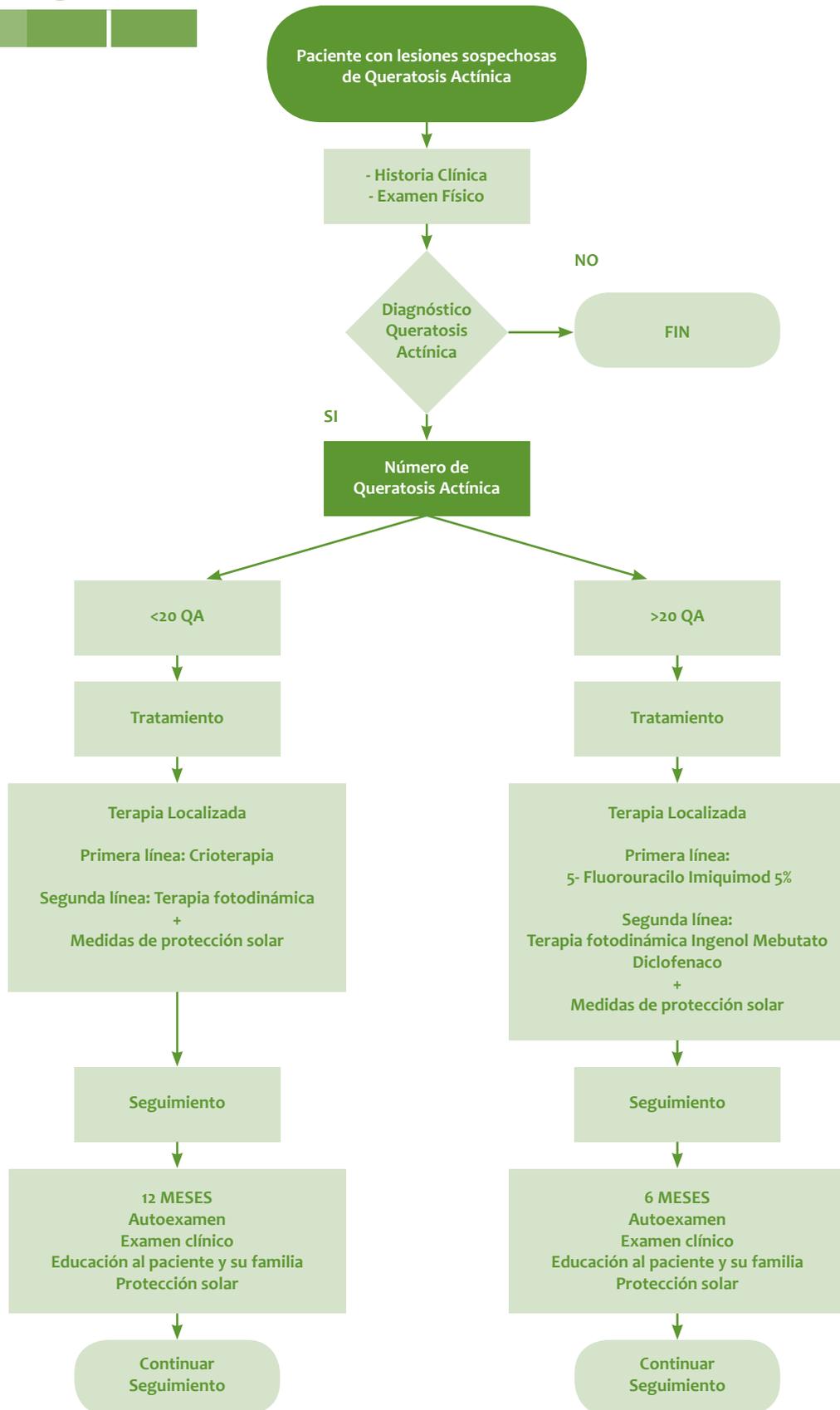
Calificación	Juicio	Características
A	Alta 	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada 	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar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

5.2.2 Grado de recomendación

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

Fuerza de la Recomendación	Significado
<p>Fuerte en contra</p>	<p>Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO</p>
<p><input checked="" type="checkbox"/> Punto de buena práctica</p>	<p>Recomendación considerada como incuestionable o irrefutable por ser obvia en la práctica clínica.</p>

5.3 Algoritmos



5.4 Fuente de financiación

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.

5.5 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.

5.6 Independencia editorial

La información y datos contenidos en esta guía de práctica clínica son resultado de un proceso de investigación riguroso, realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador, el cual estuvo 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 documento 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 contribuyeron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

5.7 Referencias bibliográficas

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (“actinic keratosis”). *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):11-7.
9. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):4-7.
10. 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.
11. Epstein E. Quantifying actinic keratosis: assessing the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(3):141-4.
12. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2007;46(9):895-904.
13. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Grujil 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.
14. 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.
15. Leffell DJ. The scientific basis of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1 Pt 2):18-22.
16. 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.
17. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(1):114-6.
18. 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. Epub 2009 May 25.
19. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 66:31-3.

20. 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.
21. 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.
22. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* 1994;131(4):455-64.
23. 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.
24. 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.
25. Ruiz de Luzuriaga AM, Ahsan H, Shea CR. Arsenical keratoses in Bangladesh--update and prevention strategies. *Dermatol Clin.* 2011;29(1):45-51.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. Crane LA, Asdigian NL, Baron AE, Aalborg J, Marcus AC, Mokrohisky ST, et al. Mailed intervention to promote sun protection of children: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 2012;43(4):399-410.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329(16):1147-51.
37. 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.
38. Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fournier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16(1):3-9.
39. 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.
40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2012;87(3):425-34.
 54. Gupta Aditya K, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(12).
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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.
58. 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.
 59. 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.
 60. 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.
 61. Berlin JM, Rigel DS. Diclofenac sodium 3% gel in the treatment of actinic keratoses postcryosurgery. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(7):669-73.
 62. 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.
 63. 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.
 64. 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.
 65. 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.
 66. 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.
 67. Lee AD, Jorizzo JL. Optimizing management of actinic keratosis and photodamaged skin: utilizing a stepwise approach. *Cutis*. 2009;84(3):169-75.
 68. 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. Epub 2009 Nov 11.
 69. Richtig E, Ahlgrimm-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.
 70. de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):222-30.

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**