

# Prevención y Tratamiento de la Queratosis Actínica

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

## Pharmacological Agents Used in the Prevention and Treatment of Actinic Keratosis: A Review

de

Arcuri D, Ramchatesingh B, Litvinov I y colaboradores

integrantes de

McGill University, Montreal, Canadá

El artículo original, compuesto por 26 páginas, fue editado por

**International Journal of Molecular Sciences**

24(5):1-26, Mar 2023



**La queratosis actínica es una de las enfermedades de la piel más comúnmente diagnosticadas y con consecuencias mortales si no se trata. Los resultados de esta revisión sugieren que el tratamiento con 5-fluorouracilo tópico es eficaz y seguro para estos pacientes.**

### Introducción

La queratosis actínica (QA) es una de las lesiones más comunes de la piel; se observa en áreas expuestas a la luz solar, como rostro, cuello, dorso de manos, antebrazos y parte inferior de las piernas. El riesgo de aparición de QA se vincularía con la exposición acumulada a la luz ultravioleta (UV); los sujetos de edad avanzada con fototipo cutáneo I o II son los más vulnerables. Asimismo, la QA es más frecuente en los países con mayor exposición a la luz UV, como Australia. Los ensayos clínicos mostraron que la incidencia y la aparición de nuevas lesiones se reducen cuando se utilizan protectores solares. La prevención es particularmente importante en pacientes tratados con agentes fotosensibilizantes, como hidroclorotiazida. La QA es un precursor del carcinoma de células escamosas (CCE) de la piel. Además del daño genético, la exposición a radiación UV se asocia con un estado de inmunosupresión epidérmica, vinculado con mayor riesgo de transformación maligna. La QA se caracteriza por lesiones eritematosas descamativas y, en ocasiones, pápulas hiperqueratósicas que pueden ser pruriginosas. La gravedad de la QA se establece por medio del estudio histopatológico, en atipia queratinocítica y neoplasia intraepidérmica queratinocítica (KIN, por su sigla en inglés) I, II o III. La KIN III puede considerarse un CCE *in situ*. Sin embargo, aunque las biopsias son de utilidad para definir el pronóstico de las lesiones sospechosas, por lo general no guían el tratamiento, el cual se indica de manera independiente de las características morfológicas o histológicas de las lesiones. Aunque se dispone de numerosas modalidades físicas para el tratamiento de la QA, como crioterapia, cauterización, curetaje y exéresis, en esta revisión se resumen solo las opciones farmacológicas para la prevención y el tratamiento de la QA.

### Profilaxis farmacológica de la QA

Consiste en la prevención de nuevas lesiones de QA, en áreas de piel dañadas por la luz UV. El uso de protectores solares cumple un papel decisivo en la prevención de la QA.

### Nicotinamida

La nicotinamida o niacinamida es la forma hidrosoluble de la vitamina B<sub>3</sub> que participa en la formación de NAD<sup>+</sup>, un intermediario en la producción de ATP. Se ha visto que los queratinocitos dañados por luz UVB tienen reducción importante de NAD<sup>+</sup>, un hallazgo vinculado con riesgo aumentado de transformación maligna, porque se compromete la reparación del ADN dañado. En este contexto, se ha sugerido que el aporte de nicotinamida podría reducir el riesgo de aparición de QA y CCE. El tratamiento con nicotinamida se asocia con aumento de la reparación del daño de la piel mediado por radiación UV en los queratinocitos, reduce la inflamación vinculada con la radiación UV y protege contra la inmunosupresión relacionada con la exposición a radiación UV. En un estudio, la aplicación tópica de nicotinamida al 1% dos veces por día redujo la aparición de QA, luego de 3 a 6 meses de tratamiento.

Las investigaciones posteriores favorecen el uso de nicotinamida por vía oral. Por ejemplo, en un estudio de fase II, el aporte de nicotinamida, en dosis de 500 mg dos veces por día, redujo el número de lesiones de QA, con pocos efectos adversos. El tratamiento debería mantenerse de forma continua durante un año. La mayoría de las investigaciones se realizaron con sujetos inmunocompetentes, aunque en un ensayo de casos y controles de 2017, el uso de 500 mg diarios de nicotinamida en pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos (TOS) se asoció con reducción significativa del tamaño de las lesiones de QA, respecto del placebo. Estos hallazgos no se confirmaron en otros estudios, posiblemente en relación con las diferencias de los pacientes analizados.

Aún no se determinó si la nicotinamida podría reemplazar la profilaxis con acitretina, un retinoide de segunda generación, ya que presenta mejor perfil de seguridad. En un metanálisis de 2021 no se observaron diferencias significativas en la eficacia entre acitretina y nicotinamida, en pacientes con TOS; sin embargo, no se definió el esquema óptimo de tratamiento. Por el momento, parece

razonable indicar nicotinamida cuando existe intolerancia a la acitretina, asociada también con más interacciones farmacológicas.

### **Acitretina**

La evidencia más importante a favor del uso de acitretina como profilaxis de la QA deriva de estudios realizados con pacientes con TOS, quienes presentan riesgo aumentado de QA y de CCE. El fármaco actúa por medio de la unión a todos los subtipos de receptores retinoides X y receptores de ácido retinoico, de modo que se normaliza la diferenciación de los queratinocitos en la epidermis; también reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias, como interleuquina (IL) 6, MRP-8 e interferón (IFN)-gamma. El uso de acitretina en dosis de hasta 30 mg por día se asocia con efectos beneficiosos sobre el número y el espesor de las lesiones de QA, así como en el número de nuevos cánceres de piel. El fármaco estaría subutilizado debido a su elevado costo, el riesgo teratogénico y la necesidad de controles sanguíneos regulares de la función hepática y el perfil de lípidos. Este agente no debería ser utilizado en mujeres en edad reproductiva, debido a que el riesgo de malformaciones congénitas se mantiene elevado entre 2 y 3 años después de interrumpido el tratamiento. El metabolito de la acitretina, etretinato, permanece en el organismo durante años.

### **5-fluorouracilo tópico**

El 5-fluorouracilo tópico (5-FU) es un inhibidor de la timidilato sintasa que se indica en las enfermedades en las cuales se necesita inducir rápidamente apoptosis de células en división; el 5-FU también aumenta la expresión de p53. En el *Veterans Affairs Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention* (VAKCC) de 2015, un único curso de aplicación de 5-FU al 5% dos veces por día durante 4 semanas en rostro y orejas redujo la incidencia de nuevas lesiones de QA en el curso de 2 años. Estudios adicionales con datos del VAKCC mostraron una reducción del 75% en el riesgo de CCE, como también disminución del número de cirugías por CCE, un año después del tratamiento. El fármaco es accesible en términos económicos, y se tolera bien. Los efectos adversos tópicos consisten en dolor, prurito, eritema y formación de costras. La aplicación de 5-FU una vez por día reduciría el riesgo de efectos adversos cutáneos.

### **Tratamiento de la QA**

Está indicado en los pacientes con múltiples lesiones de QA y en aquellos con riesgo elevado de presentar QA y CCE.

### **5-FU tópico**

Se ha utilizado durante décadas para el tratamiento de la QA; la crema con 5-FU al 5% se aplica dos veces por día durante 2 a 4 semanas, con la finalidad de erradicar las lesiones de QA, en pacientes inmunocompetentes. En pacientes inmunosuprimidos (TOS), la aplicación de 5-FU dos veces por día durante 3 semanas se asocia con depuración del 79% de las lesiones de QA, al año de seguimiento. El uso diario de 5-FU al 0.5% sería igual de eficaz, pero mejor tolerado, respecto de la aplicación de preparados con 5-FU al 5% dos veces por día. La utilización de preparados al 0.5% sería, también, particularmente ventajosa en sujetos de edad avanzada, con el objetivo de reducir la absorción sistémica del fármaco. El uso de cremas con 5-FU al 4% también es eficaz y se tolera mejor, cuando se aplica 1 o 2 veces por día durante 4 semanas. Aun así, el 5-FU al 5% es el preparado que más se usa en la práctica. Se debe tener en cuenta la toxicidad grave asociada con 5-FU, en pacientes con

deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPDD), la principal enzima involucrada en el metabolismo del fármaco. En pacientes con DPDD, la aplicación de 5-FU se ha vinculado con letargo, fiebre, mucositis, pérdida de peso y neutropenia. Aunque los niveles de la enzima deberían controlarse antes de la indicación de 5-FU por vía sistémica, la recomendación no sería aplicable para el uso tópico. En cambio, este agente no debería utilizarse en pacientes con diagnóstico de DPDD.

Los transfersomas son un grupo especializado de liposomas de liberación de fármacos que podrían mejorar la penetración y la retención de 5-FU en la piel, con menor irritación. Las micropunciones potenciarían los efectos del 5-FU tópico al 5% y 0.5%, en comparación con el uso exclusivo del fármaco. Asimismo, el uso simultáneo de petrolato sería particularmente eficaz para reducir el eritema, sin comprometer la eficacia del 5-FU. El tratamiento con ácido glicólico al 70% y 5-FU al 5% en solución cada 2 semanas, sería también igual de eficaz y mejor tolerado que la aplicación de crema con 5-FU al 5% dos veces por día. Se estudian nuevas terapias combinadas, por ejemplo con 5-FU tópico y un derivado vegetal (GZ17-6.02); los resultados preliminares con este esquema han sido alentadores.

### **5-FU y calcipotriol**

Además de los efectos anticancerígenos del 5-FU, el calcipotriol induce respuestas antitumorales por parte de los linfocitos T, cuando se lo utiliza por vía local. El uso de 5-FU y calcipotriol aumenta la expresión de antígenos de histocompatibilidad de clase II y la expresión de linfopoyetina tímica del estroma (*thymic stromal lymphopoietin* [TSLP]) en los queratinocitos de las lesiones. En un ensayo clínico de 2017 se analizaron la eficacia y la seguridad de la aplicación de calcipotriol al 0.005% y 5-FU al 5% dos veces por día durante 4 días. A la octava semana se comprobó una reducción del 87% del número de lesiones de QA en rostro, del 76% en cuero cabelludo, y de entre 69% y 79% en extremidades superiores. El 27% de los pacientes presentó remisión completa de las lesiones de QA. La respuesta, sin embargo, sería considerablemente menor en pacientes inmunosuprimidos, un fenómeno que pone de manifiesto la importancia de la integridad del sistema inmunitario, en términos de la eficacia del tratamiento. El eritema y el ardor son los efectos adversos más comunes.

En una revisión de 2021 con estudios publicados entre 2016 y 2018, se compararon los efectos del tratamiento solo con crioterapia, crioterapia seguida de 5-FU al 1%, crioterapia seguida de 5-FU al 1% más calcipotriol al 0.005%, y solo calcipotriol. Los tratamientos se aplicaron en ciclos de 3 semanas durante 5 o 7 días. El abordaje combinado con crioterapia y 5-FU más calcipotriol se asoció con reducción precoz y significativa de las lesiones de QA, respecto del uso exclusivo de 5-FU o calcipotriol. Llamativamente, los pacientes refirieron menos irritación luego de la aplicación de 5-FU más calcipotriol, respecto del uso de 5-FU únicamente.

### **5-FU y ácido salicílico**

La combinación de 5-FU y ácido salicílico (AS) es otra forma eficaz de tratamiento de la QA. El AS es un agente queratolítico que causa destrucción física de las lesiones de QA, incluidas las lesiones hipertróficas más difíciles de tratar. En un estudio de 2010, el uso de 5-FU al 0.5% en combinación con AS al 10% se vinculó con curación de las lesiones en un 77%, con ardor tolerable, luego de 4 semanas de aplicaciones tres veces por semana. Aunque los pacientes suelen responder en menos de 6 semanas, se pueden

requerir terapias más prolongadas en ciertos casos. El tratamiento con 5-FU y AS es muy eficaz para la curación de las lesiones hiperqueratósicas de cara, cuero cabelludo, manos y antebrazos. Se requieren más estudios de comparación de tratamientos con 5-FU más AS, 5-FU más calcipotriol y solo 5-FU en las lesiones hiperqueratósicas, las de los miembros superiores y aquellas de rostro y cuero cabelludo.

### **Imiquimod**

El imiquimod es un tratamiento tópico establecido para las lesiones de QA; el fármaco induce destrucción de las lesiones por medio de la producción de IFN-alfa, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IL-6 e IL-8, y por medio del reclutamiento de linfocitos activados CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> y de células cebadas. El imiquimod habitualmente se utiliza en cremas al 5%, con aplicaciones 3 veces por semana durante 12 a 16 semanas, aunque algunos estudios refirieron eficacia similar luego del uso durante 4 semanas. Las aplicaciones más frecuentes se asocian con índices más altos de reacciones adversas sistémicas y con menor tolerabilidad.

Los preparados al 5% también son eficaces para el tratamiento de lesiones de QA en pacientes con TOS. La aplicación de productos al 3.75% de concentración también podría ser eficaz, incluso en pacientes inmunosuprimidos. Sin embargo, la capacidad de imiquimod al 5% o 3.75% de desencadenar rechazo de órganos mediado por mecanismos inmunológicos siempre debe ser tenida en cuenta, y se requieren más estudios de seguridad para establecer conclusiones definitivas en este sentido. Los efectos adversos asociados con la aplicación de imiquimod al 3.75% y 5% incluyen, de manera típica, eritema, dolor, inflamación, erosión y pigmentación locales; estos efectos desaparecen cuando se interrumpe el tratamiento. El uso de preparados al 5% también se ha vinculado con reacciones sistémicas, sobre todo síntomas similares a los de la influenza (fatiga, mialgias, fiebre y cefaleas). Se destaca, sin embargo, que el imiquimod se absorbe muy poco.

### **Diclofenac**

El diclofenac es un antiinflamatorio no esteroide tópico que inhibe la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la COX-2, con lo cual se suprime la formación de mediadores inflamatorios como prostaglandinas y tromboxanos. El fármaco se tolera bien, pero sería solo una opción terapéutica levemente eficaz, en pacientes con QA.

Los estudios inmunohistoquímicos y anatomopatológicos sugieren que el tratamiento durante 12 semanas no sería suficiente para la eliminación de las lesiones de QA. Incluso así, en un ensayo multicéntrico, el tratamiento con

diclofenac al 3% y ácido hialurónico al 2.5% durante 3 o 6 meses se asoció con la misma evolución clínica. Los efectos adversos son mínimos e incluyen sobre todo eritema, prurito y sequedad.

### **Tirbanibulina**

La tirbanibulina es una nueva opción de tratamiento de la QA. Actúa por medio de la inhibición de los microtúbulos y de la quinasa Src, con efectos antiproliferativos. Estudios de fase I y II mostraron que la aplicación de tirbanibulina al 1% una vez por día durante 3 a 5 días se asocia con resolución de las lesiones de QA, aunque se han informado recurrencias. El perfil de tolerabilidad es favorable. Se requieren más estudios de comparación entre tirbanibulina, 5-FU e imiquimod.

### **Terapia fotodinámica tradicional**

La terapia fotodinámica (TF) tradicional, en combinación con ácido 5-aminolevulínico (ALA) u otros fotosensibilizantes, sería eficaz para el tratamiento de la QA y se ha mantenido como una estrategia terapéutica importante en estos pacientes. En los últimos años se introdujeron otras estrategias para la aplicación de TF con la finalidad de aumentar su eficacia.

### **Conclusión**

Se dispone de diferentes opciones farmacológicas para prevenir y tratar las lesiones de QA. Los estudios presentaron variabilidad importante, en términos de los períodos de seguimiento, las mediciones de eficacia, las poblaciones analizadas y el área tratada. Los resultados de esta revisión sugieren que el tratamiento con 5-FU es eficaz y seguro en pacientes con QA. El diclofenac, aunque es menos eficaz que el 5-FU, se asocia con un perfil más tolerable. Algunas terapias innovadoras, como la tirbanibulina son prometedoras; las modificaciones en los sistemas de liberación del fármaco podrían mejorar el perfil de seguridad de los preparados que se usan en la actualidad. La TF se asocia con eficacia aceptable. El 5-FU, como monoterapia y en combinación con calcipotriol o AS, así como el imiquimod, el diclofenac y la TF son opciones establecidas para la eliminación de las lesiones de QA. El uso de 5-FU al 5% se considera la terapia más eficaz, mientras que el diclofenac tópico al 3% sería menos útil que el 5-FU, el imiquimod al 3.75% y al 5% y la TF, a pesar de su perfil de seguridad sumamente favorable. En el futuro se deberán comparar, de manera directa, los efectos de diversas estrategias de tratamiento, teniendo en cuenta las características demográficas de los pacientes, la localización de las lesiones y los parámetros de eficacia. Solo así se podrán identificar los mejores esquemas de terapia para el amplio espectro de pacientes con lesiones de QA.