

Tratamiento de la Queratosis Actínica

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**Systematic Literature Review and Network Meta-analysis of the Efficacy
and Acceptability of Interventions in Actinic Keratoses**

de
Ezzedine K, Painchault C, Brignone M

integrantes de
Hôpital Henri Mondor, Créteil, Francia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por
Acta Dermato-Venereologica
101(1):1-8, Ene 2021



Se muestra que el tratamiento con 5-fluorouracilo se asocia con la mejor eficacia y el perfil más satisfactorio de aceptación, en comparación con otras terapias de campo habitualmente utilizadas en pacientes con queratosis actínica.

Introducción

Las máculas, pápulas o placas queratósicas con descamación superficial son las anomalías cutáneas que caracterizan a las queratosis actínicas (QA), lesiones ocasionadas por la exposición excesiva a la luz ultravioleta (UV). La QA es más frecuente en los hombres y la prevalencia aumenta, en relación directa, con la edad y la exposición acumulada al sol; la QA también se relaciona con el fototipo cutáneo. La prevalencia de QA varía ampliamente entre los países; la frecuencia más elevada se registra en Australia (40% a 60%). En Europa, la prevalencia estimada de QA en sujetos de más de 70 años es de 34% en varones y de 18% en mujeres.

La QA se asocia con riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas invasivo, de modo que la prevención y el tratamiento de las QA es fundamental. Las opciones terapéuticas incluyen modalidades dirigidas a la lesión (para lesiones discretas) y terapias de campo dirigidas a múltiples lesiones clínicas y al daño subyacente. La cirugía, la crioterapia y los procedimientos de ablación (como la terapia con láser) se utilizan, especialmente, para lesiones individuales, mientras que los tratamientos tópicos (en combinación o no con terapia fotodinámica [TFD]) se usan para las lesiones y el daño subyacente.

Las recomendaciones terapéuticas internacionales se basan en la presentación clínica y el estado inmunológico del paciente; las terapias recomendadas incluyen el uso de 5-fluorouracilo (5-FU; 4%, 5%, 0.5% en combinación o no con ácido salicílico [AS] al 10%, diclofenac sódico (DIC; 3%), imiquimod (IMQ; 2.5%, 3.75%, 5%), mebutato de ingenol (Ing Meb; 0.015%, 0.05%), ácido 5-aminolevulínico (ALA) más TFD y metil aminolevulinato (MAL; 16.0%, 16.8%) más TFD. El objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis en red fue determinar, de manera cualitativa y cuantitativa, la eficacia y la tolerabilidad de las intervenciones para la QA, incluido el uso de 5-FU al 4%, recientemente aprobado, para el tratamiento de las lesiones en la cabeza en pacientes inmunocompetentes.

Métodos

Para el estudio se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), las de la *Agency for Healthcare Research and Quality* de los Estados Unidos, las del *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido, las del *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*, de Alemania, y las *Haute Autorité de Santé*, de Francia. Se consideraron estudios clínicos controlados y aleatorizados, de grupos paralelos o cruzados, realizados con pacientes sin compromiso del estado inmunológico, de 18 años o más, con QA del rostro, pabellón auricular o cuero cabelludo, tratada con alguna de las intervenciones disponibles para tal fin (terapias de campo: 5-FU al 4%, 5% o 0.5%; IMQ al 2.5%, 3.75% o 5%; DIC al 3%; Ing Meb al 0.015% y TFD con ALA o MAL; terapias dirigidas a las lesiones: criocirugía, crioterapia, terapia con láser, curetaje, exéresis o biopsia por rasurado, u otras intervenciones, como *peeling* químico, gel con adapaleno, vitamina D, colchicina, tretinoína, isotretinoína o resiquimod). Los comparadores consistieron en placebo, otras modalidades farmacológicas o no farmacológicas de terapia y cualquier otra intervención farmacológica o no farmacológica. Solo se consideraron estudios publicados en inglés. Los artículos publicados hasta 29 de noviembre de 2017 se identificaron mediante búsquedas en Medline, Medline *In-Process*, Embase, el *Cochrane Central Register of Clinical Trials*, conferencias y *ClinicalTrials.gov*. Los datos se analizaron cualitativamente y, luego, de manera cuantitativa. Los criterios de valoración de eficacia fueron los porcentajes de pacientes con desaparición completa de las lesiones, o con desaparición parcial (75% o más) de las lesiones y el número de lesiones. La aceptabilidad se determinó a partir del porcentaje de interrupción del protocolo por efectos adversos, en la totalidad del período de análisis. La calidad de los estudios se determinó con el *Critical Appraisal Skills Programme*. Las intervenciones de campo administradas según sus

indicaciones (*Summary of Product Characteristics* [SPC]), en combinación con crioterapia y terapia con láser, se incluyeron en el análisis cualitativo de eficacia y aceptabilidad. El metanálisis en red combina evidencia directa e indirecta de múltiples trabajos y tiene por finalidad determinar la eficacia y aceptabilidad relativas de las intervenciones analizadas. El metanálisis en red se realizó con modelo lineal generalizado, el cual tiene flexibilidad suficiente para adaptar los datos según las guías de la *National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit*. Para las distintas variables de valoración se aplicaron modelos de efectos fijos y aleatorios, según el caso. La heterogeneidad se determinó con el estadístico I^2 ; la incoherencia se evaluó con el método de Bucher y se incluyeron estimaciones actuales con el modelo de Monte Carlo con cadena de Markov. El efecto relativo del tratamiento entre 2 intervenciones se expresó como *odds ratio*, con intervalos de credibilidad del 95% (ICr 95%), con diferencias de riesgo e ICr 95% y con diagramas de bosque. Las posiciones de los tratamientos se determinaron con el área bajo la curva del ranking acumulado (SUCRA, por su sigla en inglés). La fortaleza de los resultados se valoró por medio de análisis de sensibilidad, según el tipo de evaluación para la remisión completa de las lesiones (clínica, histológica o desconocida), luego de la exclusión de los estudios de diseño abierto, y la exclusión de las valoraciones realizadas a las 4 semanas de la terapia y con la utilización exclusiva de los datos para la población con intención de tratamiento.

Resultados

Se identificaron 2863 artículos, 75 de los cuales referidos en 151 publicaciones fueron aptos para el presente estudio. El 89.3% de ellos (67 de 75) se publicaron como artículos de revistas, el 29.3% ($n = 22$) fueron estudios de fase III, y el 56% ($n = 42$) tuvieron diseño a doble ciego. Los trabajos tuvieron una duración de entre 4 y 104 semanas. Los pacientes incluidos en los estudios tenían entre 56.5 y 76 años, y la mayoría eran hombres. Según los datos de 24 ensayos, la QA fue leve, leve a moderada o leve a grave en 2, 17 y 5 estudios, respectivamente. En 70 artículos se refirió el recuento basal de las lesiones, de entre 2.6 y 31.0 por paciente. La mayoría de las investigaciones ($n = 62$) incluyeron pacientes con 5 lesiones o más; por lo general, para la inclusión en el estudio los individuos debían presentar 10 lesiones como mínimo; en unos pocos trabajos se consideraron pacientes con entre 15 y 20 lesiones.

Eficacia cualitativa y aceptabilidad

Los índices de remisión completa, referidos en 36 estudios (48%), fueron variables; solo unas pocas intervenciones, como 5-FU al 5%, ALA-TFD y crioterapia, se asociaron con índices de remisión completa $\geq 50\%$, aunque sin tener en cuenta diversos factores de influencia, como el tamaño de las lesiones, el recuento basal de estas y los momentos de valoración.

Los índices de remisión parcial, mencionados en 20 trabajos (26.7%), también fueron variables; las intervenciones asociadas con índices de remisión parcial $\geq 50\%$ en más de un estudio fueron el 5-FU al 4% y el 5-FU al 5%. Los índices de interrupción por efectos adversos se refirieron en 24

ensayos (32%); las intervenciones asociadas con índices de abandono $\leq 5\%$ por efectos adversos en uno o más estudios fueron el 5-FU al 4%, el 5-FU al 0.5%, ALA-TFD, IMQ al 2.5%, IMQ al 3.75%, Ing Meb al 0.015% y MAL-TFD más láser.

Eficacia comparada y aceptabilidad

Un total de 31 estudios se incluyeron en el metanálisis en red para la evaluación de 13 intervenciones. El número promedio basal de lesiones se indicó en 18 de 31 ensayos (entre 5 y más de 30 lesiones al inicio).

Para la depuración completa de las lesiones se analizaron 21 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y se compararon 13 intervenciones. Respecto del placebo, se lograron índices significativamente más altos de depuración completa de las lesiones con 5-FU al 4%, 5-FU al 5%, 5-FU al 0.5% (crema), 5-FU al 0.5% + 10% AS (solución), ALA-TFD, IMQ al 5%, Ing Meb al 0.015% y MAL-TFD. También se observó una asociación no significativa, respecto del placebo, con IMQ al 2.5% y 3.75%, y con DIC al 3%. Según la curva SUCRA para el índice de depuración completa, el tratamiento con 5-FU al 5% sería el vinculado con la mayor probabilidad de éxito, seguido por el uso de 5-FU al 4%; los análisis de sensibilidad confirmaron los hallazgos.

Para la depuración parcial de las lesiones se analizaron 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados y 10 intervenciones. Los índices de remisión parcial fueron significativamente más altos con el uso de 5-FU al 5%, 5-FU al 4%, IMQ al 5% e Ing Meb al 0.015%, respecto del placebo. Para las restantes 4 intervenciones, los resultados no fueron estadísticamente superiores al placebo. Los valores de la curva SUCRA indicaron que el uso de 5-FU al 4% se asociaría con la probabilidad más alta de ser la mejor intervención, en términos de remisión parcial de las lesiones, seguido de 5-FU al 5%. Los resultados en los análisis de sensibilidad fueron los mismos.

Para el análisis de aceptabilidad se analizaron 9 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con 10 intervenciones. Respecto del placebo, se observó un riesgo numéricamente, aunque no estadísticamente, más bajo de interrupciones por efectos adversos con el uso de 5-FU al 4%, 5-FU al 5%, 5-FU al 0.5% + AS 10% (solución), IMQ al 2.5% y al 3.75%, e Ing Meb al 0.015%. Según los valores de la curva SUCRA, el uso de 5-FU al 0.5% + AS al 10% se relacionó con la probabilidad más baja de abandono del tratamiento por efectos adversos, seguido de IMQ al 2.5% y de 5-FU al 4%.

Conclusión

La valoración cualitativa (revisión sistemática) y comparativa (metanálisis en red) muestra que las intervenciones con 5-FU (4% y 5%) son las más eficaces, en términos de los índices de remisión completa o parcial de las lesiones de QA. Asimismo, las intervenciones con 5-FU (4% y 0.5% con AS en solución) e IMQ al 2.5% fueron las intervenciones asociadas con menos efectos adversos. En conclusión, los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis indican que el tratamiento con 5-FU sería el más eficaz; el uso de 5-FU al 4% se asoció con eficacia comparable a la del 5-FU al 5% y con aceptabilidad satisfactoria.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

