

ATENCIÓN PRIMARIA

Queratosis actínicas

Lesiones
cutáneas
premalignas.
Prevención
del cáncer
de piel

**Dra. Lorea Bagazgoitia
Sáez de Vicuña**

Servicio de Dermatología
Hospital Univ. Ramón y Cajal. Madrid

Coordinadores

**Dr. Sergio Vañó
Dr. Pedro Jaén**

www.faes.es

DERMATOLOGÍA

Lesiones cutáneas premalignas: queratosis actínicas. Prevención del cáncer de piel

Las queratosis actínicas (QA) se presentan como pequeñas áreas con hiperqueratosis en superficie o ligera descamación, de color rosado, que suelen ser asintomáticas y aparecen de forma salpicada sobre áreas que han sufrido exposición crónica al sol (Figs. 1 y 2). Son más frecuentes en hombres, a partir de los 50 años. Aunque son lesiones clínicamente poco relevantes, traducen un trasfondo de daño actínico crónico en la piel donde surgen, que no podemos menospreciar.

Cada una de estas QA tiene riesgo de evolucionar hacia un carcinoma epidermoide. Además nos indica indirectamente el riesgo, vinculado al daño actínico del paciente, de desarrollar otras lesiones cutáneas secundarias al mismo, como pueden ser carcinomas basocelulares, melanomas u otros tumores menos frecuentes



Figura 1 Placas hiperqueratósicas en cuero cabelludo



Figura 2 Placas eritematosas, con hiperqueratosis salpicadas en el cuero cabelludo

DESCRIPCIÓN

Las QA son más frecuentes en hombres que en mujeres. Se presentan comúnmente en ancianos, habitualmente caucásicos con historia de exposición solar prolongada. Se considera que la QA es la lesión precursora de cáncer o cancerosa *in situ* más frecuente. La prevalencia global de estas lesiones varía considerablemente. En Europa del Este ronda el 23%, mientras que en Queensland, el estado más al norte de Australia, son mucho más frecuentes, con una prevalencia del 60% en personas por encima de los 40 años¹.

Representan la primera etapa del continuo QA-carcinoma epidermoide (CE) y por eso son un signo de daño actínico de la piel sobre la que surgen. Se calcula que el riesgo de una QA aislada de convertirse en un CE por año es menor del 0,1%; sin embargo, este riesgo se incrementa al 0,53% en personas con antecedentes de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).

El 60% de los CE aparecen sobre QA preexistentes. Igualmente se sabe que un porcentaje de las QA, entre un 15% y un 63%, puede regresar espontáneamente².

Hasta el momento no se han encontrado parámetros que puedan ser usados para predecir qué QA va a progresar a CE y cuál regresará, pero las lesiones clínicamente induradas, dolorosas o ulceradas tienen un riesgo mayor de progresar, especialmente en pacientes inmunodeprimidos.

Las QA constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica dermatológica diaria, y es adecuado que así sea, ya que el tratamiento de estas lesiones de forma temprana evita que sobre ellas se desarrolle un CE, cuyo tratamiento y pronóstico son más complejos.

Tabla 1 Queratosis actínicas. Visión general de la enfermedad

Descripción	Las QA son las lesiones precancerosas más frecuentes del cáncer de piel
Presentación clínica	Se presentan como placas de pequeño tamaño, en ocasiones eritematosas con descamación e hiperqueratosis en superficie, que aparecen en zonas expuestas al sol
Diagnóstico	Clínicamente por sus características y localización. En ocasiones puede necesitarse una biopsia cutánea
Tratamiento	Fotoprotección +/- fotoliasa. Crioterapia, electrocoagulación, imiquimod, 5-fluorouracilo, terapia fotodinámica, diclofenaco tópico, ingenol mebutato

Concepto de campo de cancerización

El concepto de «cancerización de campo» fue acuñado en 1953 por Slaughter³. Ya en 1944 este autor planteó que el inicio de un cáncer no se daba por un cambio a nivel de una única célula sino como un proceso anaplásico que afecta a varias células simultáneamente. Observó que los epitelios circundantes a tumores presentaban una o más áreas de malignidad. No se conocía la causa molecular de este fenómeno pero se sospechaba que era debido al efecto de la exposición al carcinógeno.

En este sentido, se sabe que el carcinógeno más importante en la piel, la radiación ultravioleta (UV), está claramente asociada con la iniciación, promoción y progresión de los tumores cutáneos. La irradiación crónica de la piel origina cambios genéticos y moleculares en toda la superficie afecta. Estos cambios están presentes incluso en ausencia de lesión clínica. Igualmente se considera que la QA no es una lesión aislada clínicamente aparente, sino una enfermedad «de campo» que traduce el daño genético y molecular que está teniendo lugar en los tejidos circundantes expuestos, en el caso de la piel, a UV (Fig. 3).



Figura 3 Campo de cancerización

Factores de riesgo

→ **Exposición solar crónica:** la aparición de QA se relaciona con una historia de exposición crónica al sol. Es característico que surjan en personas que desarrollan o han desarrollado trabajos al aire libre.

La radiación UV produce mutaciones en el ADN de los queratinocitos, induciendo la proliferación de células atípicas. En este proceso es clave la mutación de la proteína p53, implicada en la regulación del ciclo celular, apoptosis y reparación del ADN⁴.

→ **Fototipo claro:** la mayoría de las QA aparecen en personas de fototipos claros (I y II); con dificultad para el bronceado. La melanina de la epidermis bloquea el paso de los UV, por lo que aquellas personas con fototipos más altos reciben menos UV y consecuentemente se origina menos displasia en los queratinocitos, con menos incidencia de QA.

→ **Inmunosupresión:** se ha visto que las personas que reciben tratamiento inmunosupresor tienen mayor riesgo de desarrollar QA, así como CE. En la población normal el carcinoma basocelular es más frecuente que el CE; este cociente se invierte en el caso de los inmunosuprimidos. Además, los CE presentados por este tipo de pacientes suelen tener una presentación mucho más rápida y agresiva.

→ **Síndromes genéticos:** algunos síndromes genéticos que se caracterizan por una incapacidad de reparación del daño causado por el UV en el ADN, presentan una mayor prevalencia de QA. Ejemplos de esto son el *xeroderma pigmentoso*, el *síndrome de Bloom* y el *síndrome Rothmund-Thompson*.

→ **Virus del papiloma humano:** se ha barajado el papel patógeno de este virus en las QA, pues se ha observado que la infección de VPH es más prevalente en piel crónicamente fotoexpuesta. En cualquier caso, también es muy prevalente en piel sana, por lo que la relación causal entre VPH y QA está aún sin esclarecer.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las QA son máculas o pequeñas placas, eritematosas, descamativas e hiperqueratóticas en algunos casos, salpicadas en superficies cutáneas con historia de fotoexposición continuada. Suelen ser menores de 1 cm, aunque pueden confluir formando placas descamativas de mayor tamaño. En ocasiones es difícil discernir el límite entre una QA y la piel sana (Fig. 4). En algunos casos pueden ser pigmentadas o hipertróficas.

El campo de cancerización se caracteriza por ser la superficie cutánea que ha sufrido exposición solar crónica y sobre la cual aparecen numerosas QA agrupadas.

Histológicamente estas lesiones se caracterizan por presentar queratinocitos desorganizados y atípicos de predominio en estratos basales (*displasia queratinocítica basal*). Se observa pleomorfismo y núcleos grandes, hiper cromáticos, disqueratóticos y apoptóticos. En muchos casos la ausencia de capa granulosa lleva a la formación de paraqueratosis en la superficie de la lesión (Fig. 5). La dermis superficial suele mostrar un infiltrado linfocitario, más o menos denso, acompañado de elastosis solar.

A lo largo de los últimos años la relación entre las QA y los CE ha dado motivo de debate. Algunos autores consideran que las QA y el CE constituyen una entidad única entendiendo que la QA no es una lesión premaligna, sino un carcinoma *per se* con localización *in situ*. Se han propuesto diferentes esquemas de clasificación de QA por diferentes autores, reflejando la existente controversia sobre su naturaleza. Aún hoy en día no existe un consenso sobre cuál es la mejor clasificación para reflejar el comportamiento biológico de estas lesiones y facilitar el diferenciar las QA «benignas» de aquellas potencialmente peligrosas.



Figura 4 Placas eritematosas de pequeño tamaño, con hiperqueratosis salpicadas en frente

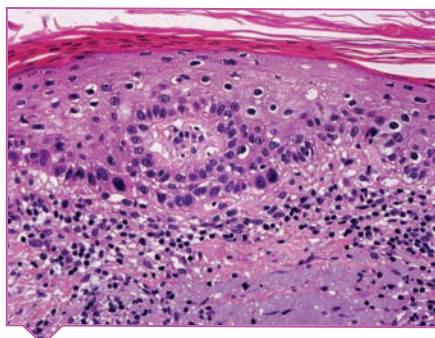


Figura 5 Displasia queratinocítica basal con paraqueratosis

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las QA se hace habitualmente mediante la exploración clínica. En este sentido, la palpación de la **hiperqueratosis** (clínicamente descamación) que se percibe como una rugosidad, es de gran ayuda.

Las QA se acompañan frecuentemente de otros **signos de daño actínico** como alteraciones de la pigmentación, piel atrófica o arrugas, que nos sugieren el daño actínico que ha sufrido esa piel y apoyan el diagnóstico de QA.

En algunos casos, la **dermatoscopia** puede servirnos de apoyo al diagnóstico. Algunos signos característicos de las QA en la dermatoscopia son el patrón en fresa, las escamas superficiales, los vasos ondulados, las aperturas foliculares o el pseudoretículo eritematoso⁵. En cualquier caso, las QA, especialmente las pigmentadas, pueden presentar hallazgos dermatoscópicos comunes con el léntigo maligno, con lo que el *gold standard* sigue siendo el diagnóstico histológico.

Diagnóstico diferencial

Debe hacerse diagnóstico diferencial con:

→ **Verrugas víricas:** pueden confundirse con QA hipertróficas. En cualquier caso, a diferencia de las QA, las verrugas víricas no son exclusivas de superficies fotoexpuestas (Fig. 6).



Figura 6 Las verrugas víricas pueden aparecer sobre un campo de cancerización

→ **Queratosis seborreicas:** son frecuentes en superficies fotoexpuestas y en ocasiones pueden tener una tonalidad clara que las haga confundirse con QA hipertróficas (Fig. 7).



Figura 7 Las queratosis seborreicas pueden tener escasa pigmentación y confundirse con QA, ya que también aparecen en áreas fotoexpuestas

→ **Epitelioma basocelular superficial:** no suelen ser tan descamativos, suelen tener una superficie brillante y signos dermatoscópicos específicos (Fig. 8).



Figura 8 Placa eritematosa y descamativa en área fotoexpuesta, confundible con una QA, que corresponde a un carcinoma basocelular

→**Poroqueratosis:** también es típico que las lesiones de poroqueratosis surjan sobre piel fotoexpuesta. En este caso es muy característico el reborde anular hiperqueratósico que se observa, el cual es el reflejo de un hallazgo histológico típico de la poroqueratosis, llamado *lamela corneida* (Fig. 9).



Figura 9 Poroqueratosis. Placas eritematosas, con borde ligeramente sobrelevado (histológicamente correspondiente a la lamela corneida), sobre piel fotoexpuesta

→**Léntigo solar:** se trata de una lesión benigna que debe diferenciarse especialmente de las QA pigmentadas (Fig. 10).



Figura 10 Léntigos solares

→**Léntigo maligno melanoma (LMM):** se trata de una lesión maligna de estirpe melanocítica, también ubicada en zonas fotoexpuestas, que debe distinguirse de las QA pigmentadas. El LMM no suele presentar descamación ni eritema (Fig. 11).



Figura 11 Léntigo maligno melanoma. Placa pigmentada, con escasa descamación, a diferencia de las QA pigmentadas

→**Carcinoma epidermoide:** las QA hipertróficas y los CE son, en ocasiones, únicamente distinguibles mediante biopsia cutánea (Fig. 12).



Figura 12 Carcinoma epidermoide. Se observa un área eritematosa, con hiperqueratosis con un centro nodular infiltrante

Existen algunas situaciones en las que puede estar indicado realizar una **BIOPSIA** cutánea para confirmar el diagnóstico:

- Lesiones de crecimiento rápido.
- Falta de respuesta a tratamientos convencionales.
- Lesiones infiltradas a la palpación.

En estos casos el objetivo de la biopsia no es tanto el diagnóstico de QA, como el descartar que se trate ya de un CE invasivo.

4 TRATAMIENTO⁶

La existencia de QA es un indicador de que el paciente presenta un daño solar acumulado suficiente como para producir lesiones precancerosas, por lo que será necesaria una actitud terapéutica activa, y seguramente crónica. Algunos tratamientos pueden ser comenzados desde Atención Primaria, aunque es recomendable la derivación al dermatólogo para un correcto seguimiento y tratamiento de las QA y el diagnóstico precoz y tratamiento de un potencial cáncer de piel.

Dependiendo del abordaje que quiera hacerse de la QA, los tratamientos pueden dividirse en dos grupos. Hoy en día, se considera de elección no solo tratar aquellas clínicamente visibles, sino también eliminar el daño actínico subclínico, es decir, el campo de cancerización. Todos los pacientes se benefician de una estrategia continua de fotoprotección. En cualquier caso, se debe individualizar el tratamiento de cada paciente en función del número de lesiones, la extensión del campo y el coste del tratamiento.

→ Tratamientos de lesiones aisladas

- Crioterapia
- Electrocoagulación
- Curetaje
- 5-fluorouracilo + ácido salicílico

→ Tratamientos de campo

- 5-fluorouracilo (5-FU)
- Terapia fotodinámica
- Imiquimod
- Diclofenaco al 3% en gel de ácido hialurónico 2,5%
- Ingenol mebutato

Tabla 2

Principales tratamientos tópicos para las queratosis actínicas

Tratamiento de las queratosis actínicas y campo de cancerización		
Principio activo	Efectividad	Efectos adversos
1. Imiquimod 5% crema	+++	+++
2. Diclofenaco 3% gel	+	+
3. Terapia fotodinámica	++	++
4. Ingenol mebutato	++	+/+++
Tratamiento de las queratosis actínicas individuales		
5. Combinación de 5-FU y ácido salicílico	++	++
Prevención y tratamiento inicial de las queratosis actínicas y campo de cancerización		
6. Fotoprotector con fotoliasa	+	0

Crioterapia

Para esta forma de tratamiento se utiliza nitrógeno líquido (NL), que se aplica sobre las lesiones mediante un dispositivo específico (Cry-ac[®]-Fig.13). El NL se encuentra a -196°C, por lo que produce un enfriamiento de las células epidérmicas que lleva a la formación de cristales intracelulares con la subsiguiente deshidratación celular y desnaturalización de proteínas. El efecto es óptimo si se produce un enfriamiento rápido y una descongelación lenta de la lesión.

En los días siguientes al tratamiento el paciente puede percibir ligeras molestias en la zona, acompañadas de formación de costras o incluso ampollas. Debe advertirse que estos son efectos adversos normales y previsibles tras este tratamiento. A las 3-4 semanas del tratamiento la lesión debería de haber desaparecido.

En ocasiones es necesario más de un ciclo para eliminar la lesión por completo. Cuando una QA no responde a tratamientos repetidos con NL, debe plantearse la opción de que haya evolucionado a un carcinoma epidermoide, y por tanto realizarse biopsia para confirmar o descartar este último.

La crioterapia, si bien no sirve para tratar el campo, es la técnica más utilizada debido a su inmediatez y bajo coste. No obstante, es frecuente que se utilice combinada con otros tratamientos orientados al campo de cancerización. Con la crioterapia se obtienen tasas de curación del 67-98%⁷.



Figura 13 Aparato para crioterapia (Cry-ac[®])

Electrocirugía

Se trata de la eliminación de las QA utilizando un bisturí eléctrico. Para ello suele ser necesario utilizar anestesia local, por lo que suele indicarse con menor frecuencia que la crioterapia.

Puede utilizarse en combinación con otros tratamientos locales o de campo.

Curetaje

Se trata de la eliminación física de la QA mediante una cureta. Posteriormente es necesario utilizar algún material o técnica hemostática (nitrato de plata, cloruro férrico, electrocoagulación).

5-Fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito cuya acción es bien conocida. Una vez que este entra en la célula se ribosila y fosforila, de tal manera que el producto final de estas reacciones se asemeja a los nucleótidos naturales. Posteriormente, el 5-FU se une al enzima timidilato sintasa, inhibiéndola, de tal manera que se produce una depleción de timina. Esta disminución en timina lleva a una disminución en la síntesis de DNA y, por tanto, reducción de la proliferación y muerte celular. La interferencia del 5-FU es a nivel de la replicación, y por tanto, los tejidos con una proliferación más intensa sufren un mayor efecto citotóxico. Se obtienen reducciones medias del número de lesiones en torno al 79,5% con 5-FU al 5% y del 81,5% con concentraciones de 0,5%^{8,9}.

El 5-FU puede utilizarse, formulado en crema al 5%, como tratamiento de campo. Son frecuentes efectos adversos como la aparición de eritema, costras, erosiones o ampollas. Recientemente se ha comercializado en solución al 0,5%, combinado con ácido salicílico 10% como tratamiento focal de la QA.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) es un tratamiento relativamente novedoso en Dermatología destinado fundamentalmente al tratamiento del CCNM y de lesiones precursoras, como son las QA. Mediante la combinación de tres elementos, un fotosensibilizante, luz y oxígeno, la TFD consigue la eliminación selectiva de las células malignas o premalignas de la piel sin necesidad de procedimientos invasivos. Esta técnica se basa en la fotooxidación de moléculas biológicas inducida por el fotosensibilizante, el cual se localiza selectivamente en determinadas células o tejidos tumorales, de forma que al ser iluminadas con una luz de adecuada longitud de onda y en dosis suficiente, dichas células resultan destruidas.

Desde un punto de vista práctico, el tratamiento consiste en la aplicación de un fotosensibilizante tópico, en crema (metil-aminolevulinato o ácido aminolevulínico) sobre el área a tratar. El paciente debe permanecer 2-3 horas con la crema aplicada, ocluida con el fin de que no incida ningún tipo de luz sobre ella. Tras este tiempo, debido a la activación de la vía de síntesis del grupo Hem en el interior de la mitocondria (Fig. 14), se habrá inducido la formación de protoporfirina IX en los queratinocitos, que es fotosensible. Transcurridas las 2-3 horas, se retira el exceso de crema y el apósito oclusivo colocado al paciente y se aplica una luz (roja o azul) sobre el área, con una energía de 37 J/cm² (Fig. 15). Esta luz penetra en la piel y produce la liberación de radicales libres de oxígeno (ROS) al reaccionar con la protoporfirina IX. Los ROS inducen muerte celular por necrosis y apoptosis de los queratinocitos del campo de cancerización.

Se trata de un tratamiento que se realiza a nivel hospitalario. La irradiación con la luz puede ser molesta o incluso dolorosa, por lo que en ocasiones se pone anestesia local. Los días siguientes al tratamiento el paciente puede sentir ardor en la zona. Pueden aparecer eritema, descamación o costras sobre el área tratada, así como pústulas o ampollas, siendo la aparición de estas últimas más infrecuentes.

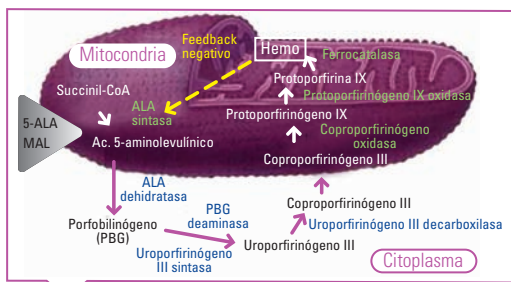


Figura 14 El 5-ALA o el MAL se incorporan a la vía del grupo Hem en la mitocondria, aumentando la síntesis de PpIX



Figura 15 Iluminación con luz roja a 37 J/cm²

Imiquimod tópico 5%

El imiquimod es un inmunomodulador, agonista del *toll-like receptor 7* (TLR7) que estimula la respuesta inmune induciendo, sintetizando y liberando citoquinas involucradas en la inmunidad celular. Se han realizado diversos ensayos clínicos aleatorizados que demuestran la efectividad del tratamiento, que se aplica 3 veces en semana, durante dos ciclos de cuatro semanas¹⁰. Las tasas de aclaración son variables, entre 45-84%¹¹. Durante los primeros días del tratamiento el imiquimod tópico ejerce un efecto paradójico, aumentando el eritema y el número de lesiones en el área tratada. Se piensa que esto es debido que provoca la aparición de lesiones hasta ese momento subclínicas y no a un desarrollo de nuevas lesiones por parte del paciente.

El imiquimod causa inflamación de la zona tratada, con eritema y reacciones locales tipo exudación, costras y erosiones que pueden preocupar al paciente. Posteriormente se resuelven sin secuelas. Es importante advertir de todo ello de forma adecuada al paciente, antes de iniciar el tratamiento.

Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico 2,5%

El diclofenaco es un AINE, que formulado en ácido hialurónico al 3%, ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de las QA, habiéndose observado un aclaramiento de más del 75% de las lesiones a los 30 días en el 70% de los pacientes^{12,13}. El efecto terapéutico del diclofenaco al 3% probablemente sea debido al efecto inhibitor del enzima COX-2 de los queratinocitos, que se encuentra activado en las células displásicas.

El tratamiento se aplica dos veces al día durante un período de hasta 3 meses. Los efectos adversos más frecuentes son xerosis, prurito y dermatitis de contacto.

Ingenol mebutato

El ingenol mebutato se obtiene del extracto de la savia de la *Euphorbia peplus*. Tiene un mecanismo de acción mixto ya que por una parte tiene citotoxicidad directa sobre los queratinocitos y por otra, induce una respuesta inmune contra las células displásicas de la epidermis. Se aplica únicamente durante 3 días sobre el campo de cancerización, abarcando una superficie máxima de 25 cm². Presenta tasas de aclaramiento del 42,2% en cabeza y cuero cabelludo¹⁴.

Tras su aplicación puede observarse un grado variable de eritema o irritación en la zona, siendo frecuente la aparición de costras y exudación (Fig. 16). Su ventaja más significativa es la adherencia al tratamiento, ya que su aplicación dura únicamente 3 días, que son previos a la aparición de los efectos adversos. En cualquier caso, es importante avisar al paciente de su probable aparición y evolución posterior.



Figura 16 Costras secundarias a la aplicación de ingenol mebutato en la frente

Prevención del cáncer de piel

Las QA son un claro reflejo del daño debido a la exposición solar crónica de la piel donde aparecen. Podemos considerar de algún modo, que su tratamiento sería la prevención secundaria del carcinoma epidermoide.

Para prevenir su aparición o la de otros tumores relacionados con la exposición solar, es vital la fotoprotección. Para la protección solar habitual podemos valernos tanto de prendas adecuadas (gorros, camisas de manga larga, etc.) como de fotoprotectores tópicos. Todas las personas, independientemente de su fototipo, son susceptibles de sufrir un cáncer de piel, aunque es cierto que la aparición de QA y CE es más frecuente en fototipos claros (I-II). Estas personas son las que más se benefician de la protección solar, tanto a corto plazo (evitando quemaduras solares) como a largo plazo (evitando el fotoenvejecimiento y el cáncer cutáneo). En cualquier caso, dado que de presentarse un cáncer de piel en personas de fototipos altos, este suele ser más agresivo, debe recomendarse su uso en todas las personas durante la exposición solar.

Existen, por otro lado, fotoprotectores combinados con fotoliasa, una enzima específica capaz de revertir el daño causado por el UVB en el DNA de los queratinocitos. Este producto es un excelente tratamiento preventivo que incluso puede revertir parcialmente las QA finas con un buen perfil de seguridad.

PERFIL DEL PACIENTE TÍPICO

	QUERATOSIS ACTÍNICAS
Sexo	Hombre
Edad	Mayor de 60 años
Comorbilidades	Otros carcinomas o lesiones secundarios al sol. Fotoenvejecimiento
Síntomas	Asintomático. Prurito ocasionalmente
Evolución de los síntomas	Meses-años

CRITERIOS DE DERIVACIÓN

1. Duda diagnóstica (derivación normal)
2. Si el diagnóstico es claro, derivar para tratamiento y seguimiento (derivación normal, excepto si sospecha de carcinoma epidermoide → derivación preferente)

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA QUERATOSIS ACTÍNICAS

1. No restar importancia a pequeñas costras o escamas que aparezcan en zonas expuestas y que persistan durante meses
2. Prestar especial atención a este tipo de lesiones en pacientes trasplantados, dado que, de evolucionar a cáncer de piel, este sería más agresivo que en personas no inmunodeprimidas
3. Aunque algunas QA regresan, no está justificada la observación. El paciente debe ser remitido a Dermatología para tratamiento y seguimiento

RESUMEN

	QUERATOSIS ACTÍNICAS
Perfil paciente	Hombre anciano, alopecico de fototipo claro y antecedente de exposición solar crónica
Clínica (incluir lesión elemental, síntomas y duración)	Placas de pequeño tamaño eritemato-descamativas asintomáticas en zonas fotoexpuestas
Diagnóstico	Clínico (+/- biopsia)
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none">• Preventivo: fotoprotector +/- fotoliasa.• Dirigido a la lesión: crioterapia, curetaje, cirugía, 5-FU+ácido salicílico.• Dirigido al campo de cancerización: TFD, imiquimod, 5-FU, diclofenaco, ingenol mebutato
Derivación	Siempre (se tenga sospecha o certeza diagnóstica). Derivación normal, excepto si sospecha de carcinoma epidermoide (derivación preferente)
Recomendaciones	Fotoprotección +/- fotoliasa y consultar ante aparición de nuevas lesiones

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz RA. Premalignant keratinocytic neoplasms. J Am Acad Dermatol 1996 Aug;35(2 Pt 1):223-42.
2. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. Br J Dermatol 2013 Sep;169(3):502-18.
3. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. Cancer 1953 Sep;6(5):963-8.
4. Taguchi M, Watanabe S, Yashima K, Murakami Y, Sekiya T, Ikeda S. Aberrations of the tumor suppressor p53 gene and p53 protein in solar keratosis in human skin. J Invest Dermatol 1994 Oct;103(4):500-3.
5. Huerta-Brogeras M, Olmos O, Borbujo J, Hernandez-Nunez A, Castano E, Romero-Mate A, et al. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis. Arch Dermatol 2012 Oct;148(10):1159-64.
6. Ferrandiz C, Fonseca-Capdevila E, Garcia-Diez A, Guillen-Barona C, Belinchon-Romero I, Redondo-Bellon P, et al. Spanish adaptation of the European guidelines for the evaluation and treatment of actinic keratosis. Actas Dermosifiliogr 2014 May;105(4):378-93.
7. 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 Sep;43(9):687-92.
8. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis—a systematic review of randomized controlled trials. Int J Dermatol 2009 May;48(5):453-63.
9. Moore AY. Clinical applications for topical 5-fluorouracil in the treatment of dermatological disorders. J Dermatolog Treat 2009;20(6):328-35.
10. Ferrandiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. Br J Dermatol 2007 Dec;157 Suppl 2:32-3.
11. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2006 Sep;55(3):537-8.
12. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. Acta Derm Venereol 2007;87(2):188-9.
13. Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). J Drugs Dermatol 2004 Jul;3(4):401-7.
14. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med 2012 Mar;366(11):1010-9.



I+D+i
NACIONAL

BIENVENIDO AL MUNDO
BILAXTEN
bilastina

BILAXTEN, DEJA ATRÁS LA ALERGIA

- **Bilaxten** es un antihistamínico de 2ª generación, **no sedante**, indicado en el tratamiento sintomático de la **rinoconjuntivitis alérgica** y la **urticaria**.¹
- **Bilaxten** combina una elevada **potencia antihistamínica**² con una **seguridad similar a placebo**,^{3,4,5} **respetando la vida activa** del paciente.^{3,4}
- **Bilaxten 20 mg** en **toma única diaria** tiene un rápido inicio de acción (1 hora) y **mantiene su eficacia durante al menos 24 horas**.⁶
- **Bilaxten 20 mg no afecta** a la capacidad de **conducción** incluso a **dosis doble** de la recomendada.^{1,7}



 **FAES FARMA**



BILAXTEN
bilastina

Innovación antihistamínica

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Herpes labial</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de apetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Trastornos psiquiátricos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Ansiedad</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insomnio</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Trastornos cardíacos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aritmia sinusal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Electrocardiograma QT prolongado</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Otras anomalías del ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>	<i>Somnolencia</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Mareo</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Disnea</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Molestias nasales</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Sequedad nasal</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Trastornos gastrointestinales				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Dolor abdominal superior</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Dolor abdominal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Náusea</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Molestias gástricas</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Sequedad bucal</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Prurito</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Fatiga</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Sed</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Mejoría de una condición preexistente</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Pirexia</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exploraciones complementarias				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de Gamma-glutamyltransferasa</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Aumento de Alanin aminotransferasa</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de Aspartato aminotransferasa</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de creatinina plasmática</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Aumento de triglicéridos plasmáticos</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de peso</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Bilaxten 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. **4.2 Posología y forma de administración: Vía de administración: Vía oral. Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años).** 20 mg (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse por vía oral una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ver 5.1 y 5.2). La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada. Niños menores de 12 años. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad. **Insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver 5.2). **Duración del tratamiento:** Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo bilastina o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.e.j., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver 5.2). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver 5.2). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con diltiazem:** la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver 5.2) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina. **Interacción con alcohol:** El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia: Fertilidad:** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si bilastina se excreta en la leche materna. La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si es preferible continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir

el tratamiento con Bilaxten tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** El número de acontecimientos adversos experimentados por los pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable al observado en los pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante los estudios clínicos de fase II y III fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico. Las frecuencias se han clasificado como sigue: Muy frecuentes (≥1/10). Frecuentes (≥1/100 a <1/10). Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100). Raras (≥1/10.000 a <1/1.000). Muy raras (<1/10.000). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. **4.9 Sobre dosis:** La información relacionada con sobre dosis aguda se limita a la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de bilastina. Tras administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg (dosis única); o 200 mg/día durante 7 días) a voluntarios sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. En caso de producirse una sobre dosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bilastina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (derivado de patata). Sílice coloidal anhidra. Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El medicamento está envasado en un blister, que consta de dos partes: 1. Laminado, compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado). 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc y resinas de butilmetacrilato). Cada blister contiene 10 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase de 10, 20, 30, 40 ó 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FAES FARMA, S.A.. Máximo Aguirre, 14. 48940 - Leioa. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 73.027. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** SEPTIEMBRE 2010. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2012. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bilaxten 20 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 12,80 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA: **1.** BILAXTEN® 20 mg, comprimidos. Bilastina 20 mg. Titular FAES FARMA S. A. Ficha Técnica autorizada. Revisión del texto: Febrero 2012. **2.** Corcóstegui R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. Drugs R D. 2005;6(6):371-84. **3.** Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009;64(1):158-65. **4.** Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; The Bilastine International Working Group*. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010;65(4):516-528. **5.** Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquet L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009;39(9):1338-47. **6.** Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm Res. 2010;59(5):391-8. **7.** Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. J Psychopharmacol. 2011;25(11):1517-23.