

**Universidad CEU Cardenal Herrera**

**Departamento de Enfermería**



# Estudio de las preferencias del paciente para la elección del tratamiento de las queratosis actínicas

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Isabel Serra Guillén

Dirigida por:

Dr. Carlos Serra Guillén

Dr. Eduardo Nagore Enguíanos

Dra. Loreto Peyró Gregori

VALENCIA

2017



In memoriam a Toni Gómez, mi gran maestro y amigo.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero dar las gracias a mis directores de tesis. Al Dr. Eduardo Nagore, por su ayuda en la estadística y por todo lo que me ha enseñado respecto al rigor en el método científico.

A la Dra. Loreto Peyró por su confianza y ayuda inestimable.

A mi hermano el Dr. Carlos Serra, por su entrega generosa de tiempo y su paciencia. Gracias por haberme enseñado tanto sin perder nunca la sonrisa.

A mi padrino, el Dr. Carlos Guillén por su gran apoyo personal y profesional a lo largo de toda mi vida.

A todo el equipo del servicio de dermatología del I.V.O., en especial al equipo de enfermería y administrativas que me han ayudado en todo lo que he necesitado, Pao, Amelia, M<sup>a</sup> José, Paloma y Ana.

A mis compañeros de la Universidad CEU Cardenal Herrera, por tantos momentos buenos compartidos realizando nuestras tesis. Gracias a María, Carmen, Raquel, Marta, y Carmina. Gracias a Vicent y Pedro por sus consejos.

Gracias a mis hijos, Blanca y Jacobo por hacer que cada día aprenda qué es lo importante en la vida.

Gracias a mis padres por haberme enseñado la grandeza de la sencillez.

Gracias a Jose, al que quiero y admiro. Gracias por darme tanto a cambio de tan poco.



## ABREVIATURAS

**QA:** Queratosis Actínicas.

**CCNM:** Cáncer Cutáneo No Melanoma.

**CEC:** Carcinoma Espinocelular o Carcinoma Epidermoide.

**KIN:** Keratinocytic Intraepithelial Neoplasias.

**CBC:** Carcinoma Basocelular.

**AINE:** Antiinflamatorio No Esteroideo.

**EMA:** Agencia Europea para la evaluación de Medicamentos.

**TFD:** Terapia Fotodinámica.

**5-ALA:** Ácido 5-Aminolevulínico.

**MAL:** Metil éster de Ácido Levulínico.

**ING.M:** Ingenol Mebutato.

**IVO:** Instituto Valenciano de Oncología.

**CEIC:** Comité Ético y de Investigación Clínica.

**AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular, (del inglés: Vascular Endothelial Growth Factor).

**ATA:** Ácido Tricloracético.



## ÍNDICE DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES DEL TEMA.....	1
1. Antecedentes históricos de las queratosis actínicas .....	3
2. Definición de queratosis actínicas .....	3
3. Evolución de las queratosis actínicas .....	4
4. Riesgo de transformación maligna de las queratosis actínicas.....	4
5. Características clínicas de las queratosis actínicas.....	5
6. Clasificación de las queratosis actínicas .....	5
7. Epidemiología .....	8
8. Factores de riesgo de las queratosis actínicas .....	9
9. Campo de cancerización.....	10
10. Histología de las queratosis actínicas .....	11
11. Diagnóstico de las queratosis actínicas .....	12
12. Tratamientos para las queratosis actínicas .....	13
12.1 Crioterapia.....	16
12.2 Diclofenaco 3%, ácido hialurónico 2,5% .....	17
12.3 Imiquimod .....	19
12.4 Terapia Fotodinámica TFD .....	22
12.5 Ingenol Mebutato (ING.M.).....	28
12.6 Fluoracilo tópico (5-FU).....	30
12.7 Otros tratamientos.....	32
II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....	35
III. HIPÓTESIS .....	39
IV. OBJETIVOS .....	43

V. MATERIAL Y MÉTODOS .....	47
1. Diseño del Estudio .....	49
2. Criterios de selección.....	49
2.2 Criterios de inclusión:.....	49
2.3 Criterios de exclusión: .....	49
3. Protocolo de aplicación de los tratamientos.....	50
4. Recogida de datos .....	51
5. Variables del estudio .....	53
6. Aspectos éticos .....	55
7. Conflicto de intereses.....	55
8. Análisis de la información.....	56
9. Estudio estadístico.....	56
VI. RESULTADOS .....	57
10. Análisis descriptivo .....	60
1.1 Características sociodemográficas .....	60
10.2 Número total de tratamientos recibidos .....	62
11. Resultados sobre la satisfacción .....	64
2.1 Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente: resultados sobre la satisfacción .....	66
2.1.1 Satisfacción: TFD vs ING.M.....	66
2.1.2 Satisfacción: TFD vs diclofenaco. ....	67
2.1.3 Satisfacción: diclofenaco vs ING.M. ....	68
11.2 Factores asociados al grado de satisfacción .....	70
12. Resultados sobre la facilidad de aplicación.....	72
3.1 Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente sobre la facilidad de aplicación. ....	74

3.1.1	Facilidad de aplicación: TFD vs Imiquimod. ....	74
3.1.2.	Facilidad de aplicación: TFD vs diclofenaco .....	75
3.1.3.	Facilidad de aplicación: Imiquimod vs ING.M. ....	77
3.1.4.	Facilidad de aplicación: diclofenaco vs ING.M. ....	78
3.2	Factores asociados a la facilidad de aplicación .....	80
13.	Resultados sobre la eficacia subjetiva del tratamiento. ....	81
4.1	Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento. ....	83
4.1.1	Eficacia subjetiva del tratamiento: TFD vs imiquimod.....	83
4.1.2.	Eficacia subjetiva del tratamiento: diclofenaco vs ING.M. ....	84
14.	Resultados sobre la percepción de la duración del tratamiento .....	86
5.1	Comparativa intraindividual de dos tratamientos recibidos por el mismo paciente respecto a la duración del tratamiento.....	88
5.1.1	Duración del tratamiento: TFD vs imiquimod.....	88
5.1.2.	Duración del tratamiento: TFD vs diclofenaco.....	89
5.1.3.	Duración del tratamiento: imiquimod vs diclofenaco .....	91
5.1.4.	Duración del tratamiento: imiquimod vs ING.M. ....	92
5.1.5	Duración del tratamiento: diclofenaco vs ING.M. ....	93
15.	Resultados sobre el grado de molestias.....	95
6.1	Comparativa intraindividual de dos tratamientos recibidos por el mismo paciente respecto al grado de molestias .....	97
6.1.1.	Grado de molestias: TFD vs imiquimod .....	97
6.1.2	Grado de molestias: TFD vs diclofenaco .....	99
6.1.3.	Grado de molestias; TFD vs ING.M. ....	100
6.1.4	Grado de molestias: imiquimod vs diclofenaco .....	102
6.2	Factores asociados al grado de molestias.....	104

16. Resultados sobre el nivel de adherencia .....	105
7.1 Pacientes que abandonaron el tratamiento .....	105
7.2 Pacientes que repetirían el tratamiento .....	106
VII. DISCUSIÓN .....	109
1. Análisis descriptivo .....	111
2. Resultados relacionados con la satisfacción .....	112
3. Resultados sobre la facilidad de aplicación .....	116
4. Resultados sobre la eficacia subjetiva .....	117
5. Resultados sobre la percepción de la duración del tratamiento .....	119
6. Resultados sobre el grado de molestias .....	121
7. Resultados sobre el nivel de adherencia .....	123
8. Limitaciones del estudio .....	125
VIII. CONCLUSIONES .....	127
IX. BIBLIOGRAFÍA .....	131
X. ANEXOS .....	153

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Factores determinantes en la elección del tratamiento para queratosis actínicas. ....	15
Tabla 2.- Características sociodemográficas de la población. ....	61
Tabla 3.- Número total de tratamientos recibidos. ....	62
Tabla 4.- Tratamientos recibidos por un mismo paciente. ....	63
Tabla 5.- Grado de satisfacción (media). ....	64
Tabla 6.- Tabla de contingencia, satisfacción entre grupos. ....	65
Tabla 7.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD e ING.M. ....	66
Tabla 8.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD y diclofenaco. ....	67
Tabla 9.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	69
Tabla 10.- Tabla resumen: Nivel de satisfacción. ....	70
Tabla 11.- Tabla de contingencia, relación entre satisfacción con TFD y la toma de analgesia. ....	71
Tabla 12.- Facilidad de aplicación (media). ....	72
Tabla 13.- Tabla de contingencia, porcentajes respecto a la facilidad de aplicación. ....	73
Tabla 14.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD e imiquimod. ....	74
Tabla 15.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD y diclofenaco. ....	76
Tabla 16.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con imiquimod e ING.M. ....	77
Tabla 17.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	79
Tabla 18.- Tabla resumen facilidad de aplicación. ....	80
Tabla 19.- Eficacia subjetiva del tratamiento (media). ....	81
Tabla 20.- Tabla de contingencia, porcentajes respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento. ....	82

Tabla 21.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod. ....	83
Tabla 22.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	85
Tabla 23.- Tabla resumen. Eficacia subjetiva de tratamientos. ....	86
Tabla 24.- Percepción acerca de la duración del tratamiento (media). ....	86
Tabla 25.- Tabla de contingencia sobre percepción de la duración del tratamiento entre grupos. ....	87
Tabla 26.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod. ....	89
Tabla 27.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD y diclofenaco. ....	90
Tabla 28.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco. ....	91
Tabla 29.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod e ING.M. ....	92
Tabla 30.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	94
Tabla 31.- Tabla resumen: duración del tratamiento. ....	95
Tabla 32.- Percepción del grado de molestias (media). ....	95
Tabla 33.- Tabla de contingencia sobre las molestias percibidas comparando entre grupos. ....	96
Tabla 34.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre las molestias percibidas en pacientes tratados con TFD e imiquimod. ....	98
Tabla 35.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre el grado de molestias percibido en pacientes tratados con TFD y diclofenaco. ....	99
Tabla 36.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con TFD e ING.M. ....	101
Tabla 37.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco. ....	102
Tabla 38.- Tabla resumen: comparativa molestias percibidas. ....	103

Tabla 39.- Relación entre el grado de molestias y el fototipo de piel en el tratamiento con TFD.....	104
Tabla 40.- Número de abandonos por tratamiento. ....	105
Tabla 41.- Número de pacientes que repetirían el tratamiento. ....	106



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Número de pacientes incluidos en el estudio .....	59
--	----



## ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1.- Queratosis actínicas grado I. ....	7
Imagen 2.- Queratosis actínicas grado II. ....	7
Imagen 3.- Queratosis actínicas grado III. ....	7
Imagen 4.- Campo de cancerización.....	11
Imagen 5.- Reacción local del Imiquimod.....	21
Imagen 6.- Antes y después de tres meses de tratamiento con imiquimod.....	22
Imagen 7.- Curetaje de la lesión. ....	23
Imagen 8.- Aplicación de la crema.....	23
Imagen 9.- Aplicación de apósito de plástico. ....	24
Imagen 10.- Oclusión con apósito opaco. ....	24
Imagen 11.- Detección de la fluorescencia.....	25
Imagen 12.- Iluminación con la lámpara Aktilite®.....	25
Imagen 13.- Resultado al mes del tratamiento con TFD. ....	28
Imagen 14.- Reacción local del ING.M.....	30



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.- Satisfacción entre grupos. ....	65
Gráfico 2.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD e ING.M.....	67
Gráfico 3.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TDF y diclofenaco.....	68
Gráfico 4.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	69
Gráfico 5.- Relación entre la satisfacción y la toma de analgesia. ....	71
Gráfico 6.- Porcentajes respecto a la facilidad de aplicación.....	73
Gráfico 7.- Comparativa intraindividual en pacientes tratados con TFD e imiquimod respecto a la facilidad de aplicación.....	75
Gráfico 8.- Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD y diclofenaco. ....	76
Gráfico 9.- Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.....	78
Gráfico 10.- Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	79
Gráfico 11.- Porcentajes respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento. ....	82
Gráfico 12.- Comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.....	84
Gráfico 13.- Comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	85
Gráfico 14.- Percepción de la duración del tratamiento, comparativa entre grupos. ....	88
Gráfico 15.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.....	89
Gráfico 16.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.....	90

Gráfico 17.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.....	92
Gráfico 18.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.....	93
Gráfico 19.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M. ....	94
Gráfico 20.- Molestias percibidas comparando entre grupos.....	97
Gráfico 21.- Comparativa intraindividual sobre las molestias percibidas en pacientes tratados con TFD e imiquimod. ....	98
Gráfico 22.- Comparativa intraindividual sobre el grado de molestias percibido en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.....	100
Gráfico 23.- Comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con TFD e ING.M.....	101
Gráfico 24.- Comparativa intraindividual respecto al grado de molestias percibidas en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.....	103
Gráfico 25.- Relación entre el grado de molestias y el fototipo de piel en el tratamiento con TFD.....	105
Gráfico 26.- Número de abandonos por tratamiento. ....	106
Gráfico 27.- Número de pacientes que repetirían el tratamiento. ....	107

## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1.- Entrevista telefónica estructurada.....	157
Anexo 2.- Clasificación del estudio según AEMPS.....	161
Anexo 3.- Informe del CEIC del IVO.....	163



## **I. ANTECEDENTES DEL TEMA**



### 1. Antecedentes históricos de las queratosis actínicas

En 1896, Dubreuilh fue el primer autor que hizo referencia a las queratosis actínicas (QA). Las denominó queratosis senil y fue el primero en diferenciarla de la queratosis seborreica. Así mismo, consideró la influencia de la radiación solar en las QA describiéndolas como “la tendencia natural a degenerar en un cáncer epitelial”. Freudental en 1926, usó el término de queratoma y fue Pinkus en 1957 el que describió la lesión con más detalle denominándola queratosis solar y posteriormente QA<sup>(1-3)</sup>.

Desde hace más de un siglo, existe una considerable controversia al debatirse entre dermatólogos y dermatopatólogos si la QA debe considerarse una lesión pre-neoplásica y su relación con el carcinoma escamoso o epidermoide cutáneo (CEC).

Durante mucho tiempo se ha considerado una lesión premaligna<sup>(4)</sup>. Sin embargo, en los últimos años, muchos autores las consideran CEC intraepidérmicos, debido a las similitudes histológicas y moleculares entre la QA y el CEC<sup>(5)</sup>.

### 2. Definición de queratosis actínicas

La QA, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una neoplasia intraepidérmica que se desarrolla en zonas de piel dañada por exposición solar de individuos de piel clara, caracterizada por una atipia variable de queratinocitos<sup>(6)</sup>. En 2014, el grupo de expertos, autores de la adaptación española de la Guía Europea para la Evaluación y Tratamiento de la QA de 2011, acordaron definir las QA, con un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación D como: “*son Carcinomas Escamosos (CE) in situ con bajo riesgo de evolución a CE invasivo que se manifiestan como lesiones levemente eritematosas, rasposas a la palpación, que aparecen sobre áreas de la piel con daño actínico crónico*”<sup>(7)</sup>.

### 3. Evolución de las queratosis actínicas

Actualmente la mayoría de autores consideran que la QA no es un precursor del CEC, sino un estadio inicial del mismo. Otros siguen contemplándolo como una lesión precursora de CEC.

Ackerman *et al.*<sup>(8)</sup> en el año 2006, afirmó que la QA es un CEC. Consideraba que la QA era una neoplasia maligna porque puede acabar produciendo la muerte del paciente y basaba su afirmación en que muchas de las características histológicas de las QA están presentes en los CEC. En contraposición, Marks *et al.*<sup>(9)</sup>, en su artículo “Who Benefits from Calling a Solar Keratosis a Squamous Cell Carcinoma?”, replanteaban que utilizar la palabra carcinoma para QA era desproporcionado y lo consideraban como un precursor del CEC.

Independientemente de estas consideraciones en lo que si hay consenso, es que las QA deben ser tratadas<sup>(10)</sup>.

### 4. Riesgo de transformación maligna de las queratosis actínicas

La QA puede evolucionar de tres maneras, hacia una regresión espontánea, persistencia o progresión a CEC. Hay estudios que sugieren que el riesgo de transformación maligna va de 0,025 % a 16% por año<sup>(11, 12, 13, 14, 15)</sup>.

Otros, entre un 0.025 % hasta un 20% por año, para cada una de las lesiones individuales. Este porcentaje varía según el estado inmunológico del paciente, siendo en inmunocompetentes del 10% y de 40% en inmunodeprimidos.

A pesar de estos datos, es difícil determinar el porcentaje de transformación maligna ya que esto supondría un estudio prospectivo metodológicamente complicado de realizar.

La presencia de ciertos signos clínicos como aumento de tamaño, eritema, inflamación, induración, hiperqueratosis, ulceración o hemorragia, sugiere riesgo de progresión a CEC invasivo<sup>(16, 17, 18)</sup>.

De cualquier manera, sin una biopsia es muy difícil saber si se trata de una QA o un CEC incipiente. Por lo tanto, cualquier QA persistente, con dudoso diagnóstico que dé lugar a la incertidumbre debe ser biopsiada.

### **5. Características clínicas de las queratosis actínicas**

Las QA aparecen en áreas fotoexpuestas de individuos con fototipos claros, de edad media y avanzada<sup>(19,20)</sup>. Son lesiones cutáneas planas y, en ocasiones, exofíticas, eritematosas, escamosas, infiltradas, casi siempre coexistentes en zonas dañadas por el sol, de evolución crónica y generalmente asintomáticas. Suelen ser menores de 1 cm de diámetro y del color de la piel normal, rojas o pardo rojizas<sup>(21)</sup>.

Cuando se estudia la fisiopatología de la piel dañada por el sol, se observa que la QA es una manifestación inicial de la carcinogénesis inducida por rayos ultravioleta B (UVB). En este proceso se producen alteraciones genéticas, lo que se traduce en un comportamiento biológico que puede permanecer estable o progresar a un CEC que, sin tratamiento, puede metastatizar y llevar a la muerte. Esta progresión es similar a la que se ha demostrado en una displasia cervical<sup>(20)</sup>.

### **6. Clasificación de las queratosis actínicas**

Debido a un comportamiento biológico parecido y a tasas de progresión similares a otras patologías malignas intraepidérmicas como la displasia cervical, varios investigadores como Fu y Crockrell en 2003<sup>(22)</sup>, clasificaron las QA como Neoplasias Intraepiteliares Queratinocíticas (KIN de las siglas en inglés: “Keratinocytic Intraepithelial Neoplasias”).

Basándose en datos clínicos, grado de atipia citológica de los queratinocitos epidérmicos y en la extensión de epidermis con queratinocitos atípicos, se clasifican en tres grados clinicopatológicos:

- KIN I: máculas o parches, rosadas, planas, sin asperezas, en piel dañada por el sol; histológicamente, atipia focal de queratinocitos basales del tercio inferior de la epidermis.

- KIN II: clínicamente son pápulas o placas rosadas o rojas, con superficie áspera e hiperqueratósica e induración variable; histológicamente, atipia focal de queratinocitos en 2/3 inferiores de la epidermis con hiperqueratosis alternando orto y paraqueratosis, acantosis prominente y acúmulos de queratinocitos hacia la dermis papilar superior.
- KIN III: se definen placas rojas escamosas induradas en piel fotodañada, pudiendo ser pigmentadas; histológicamente, proliferación difusa de queratinocitos afectando a todo el espesor epidérmico, paraqueratosis, acantosis, papilomatosis y afectación de estructuras anexiales<sup>(1,20)</sup>.

Sin embargo, en la práctica clínica, donde no se suelen biopsiar la mayoría de las lesiones, muchos dermatólogos siguen utilizando la clasificación basada en el aspecto clínico de las lesiones:

- Hiperqueratósicas: pápulas o placas con una escama adherente de color blanquecino o amarillento de base eritematosa sobre la que puede aparecer un cuerno cutáneo.
- Pigmentadas: lesiones pigmentadas que a la palpación son rugosas.
- Liquenoides: son lesiones de base eritematosa que producen picor o dolor.
- Atróficas: son QA muy pequeñas que histológicamente muestran atrofia epidérmica.
- Queilitis actínicas: aquellas que aparecen en los labios, principalmente en el inferior<sup>(23)</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico se han realizado distintas clasificaciones:

- Según su evolución: dividiéndolas en lesiones tempranas y completamente desarrolladas<sup>(24)</sup>.

- La clasificación por grados del año 2007 de R wert-Huber *et al*<sup>(20)</sup>:

Grado I: delgadas (se palpan pero no son visibles).

Grado II: espesor moderado (se ven y se palpan).

Grado III: Gran espesor o gruesas (hiperqueratósicas).

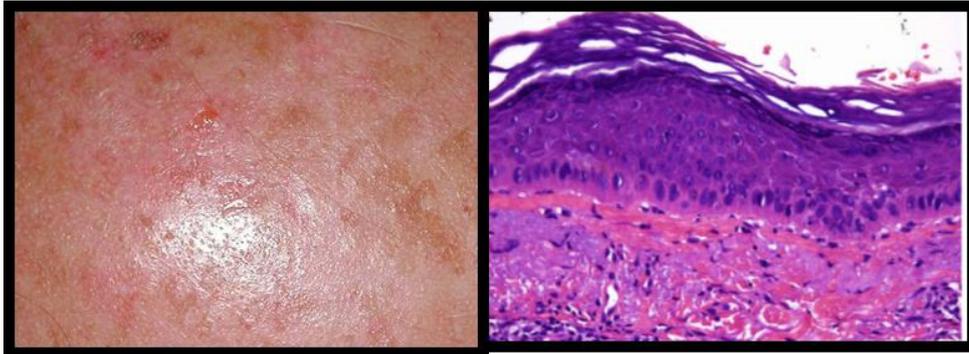


Imagen 1.- Queratosis actínicas grado I.

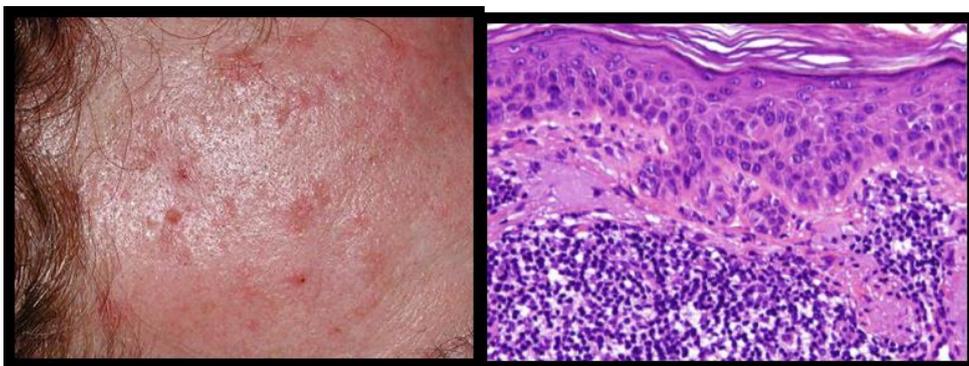


Imagen 2.- Queratosis actínicas grado II.

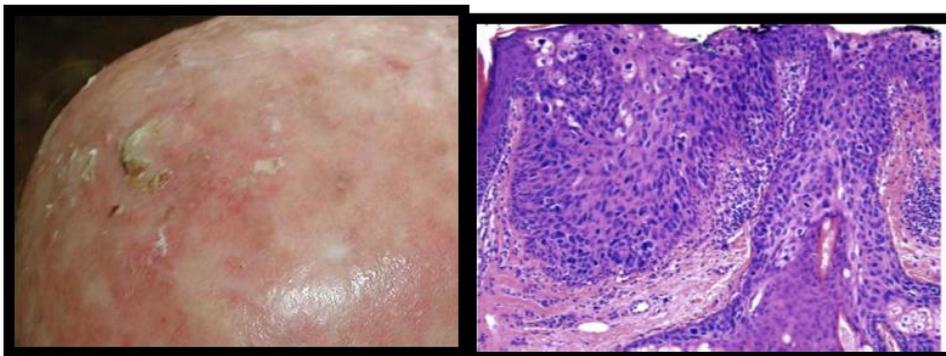


Imagen 3.- Queratosis actínicas grado III.

Otra clasificación histopatológica de tres grados del 2006 es la de LeBoit *et al.*<sup>(6)</sup> :

- Grado I (leve): encontramos queratinocitos atípicos en la capa basal y suprabasal.
- Grado II (moderado): los queratinocitos atípicos se extienden hasta los dos tercios inferiores de la epidermis.
- Grado III (grave): cuando encontramos queratinocitos atípicos en todo el espesor de la epidermis.

## 7. Epidemiología

En un estudio del año 2015, titulado “Prevalencia de Queratosis Actínica en Servicios Generales de Dermatología Hospitalarios Españoles” (Estudio EPIQA)<sup>(25)</sup>, se concluyó que la QA afecta a un 23,5% de los españoles a partir de los 45 años. En este estudio, dónde se evaluaron a 3.877 pacientes, se reveló que la edad media del diagnóstico de la QA es de 73,3 años, y que la incidencia es mayor en hombres (59,5%) que en mujeres (40,5%). Así mismo, la mayor parte de los pacientes presentan lesiones múltiples, siendo la cara la zona afectada con mayor frecuencia. La prevalencia de esta enfermedad está directamente relacionada con la cantidad e intensidad de la radiación solar recibida, por lo que se observan 3 veces más lesiones en individuos que viven en latitudes más próximas al Ecuador, que en la población que vive en zonas a mayor altitud tienen una incidencia mayor, aumentando un 8-10% por cada 300 metros de altura<sup>(26)</sup>. Así mismo, dado que el principal factor de riesgo es la exposición solar, los pacientes con mayor exposición solar acumulada, constituyen el grupo de población con más riesgo de padecer QA<sup>(27,28)</sup>.

En Europa en el año 2000, la prevalencia era del 15% en hombres y del 6% en mujeres. Después de los 70 años aumenta al 34% en hombres y al 18% en mujeres<sup>(29)</sup>.

La prevalencia global para el hemisferio norte de Europa es similar a la población de los E.E.U.U., siendo del 25%. Los valores más altos se documentan en el sur del hemisferio y en Australia, donde la prevalencia es del 60% en las personas mayores de 40 años<sup>(30)</sup>.

Sin embargo, lo más alarmante es que la incidencia está aumentando en personas menores de 40 años<sup>(31)</sup>, y esta creciente incidencia de los últimos años viene justificada tanto por el progresivo envejecimiento de la población como por el aumento de los hábitos de exposición solar basada en la actual cultura que considera el bronceado de la piel como símbolo de belleza.

## 8. Factores de riesgo de las queratosis actínicas

Los factores de riesgo de las QA son los mismos que para el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM).

En primer lugar, hay factores no modificables relacionados con la constitución del paciente:

- La edad avanzada, sobre todo mayores de 60 años.
- El fototipo<sup>1</sup>: El riesgo relativo de presentar QA es 14,1 veces superior en aquellas personas con fototipos claros, es decir aquellos fototipos correspondientes a las personas que tras una exposición solar se queman y no se broncean o se broncean muy poco, en comparación con fototipos correspondientes a piel más oscura que tras una exposición solar, no se queman y se broncean<sup>(33)</sup>.

En segundo lugar, existen factores ambientales tales como:

- La acumulación de dosis de rayos ultravioleta (UV), siendo el factor más destacado.

---

<sup>1</sup> La escala de fototipos de Fitzpatrick: En 1975, para obtener una estimación de la reacción a la luz UV, planteó una entrevista personal explorando la facilidad para quemarse por el sol tras una exposición intensa, y la capacidad de broncearse tras la exposición acumulada<sup>(32)</sup>.

- La latitud y la altitud son factores de riesgo adicionales ya que influyen en la naturaleza y la intensidad de la luz UV.
- La radiación ionizante y la exposición crónica a productos tóxicos como el arsénico, siendo potenciado el efecto de éste por otros factores como la exposición solar, el tabaco o los pesticidas.
- La inmunosupresión: el uso de fármacos inmunosupresores sobre todo en pacientes trasplantados.
- Los síndromes genéticos que predisponen al CCNM: xenoderma pigmentoso, epidermoplastia verruciforme etc.<sup>(23)</sup>.

## 9. Campo de cancerización

En raras ocasiones podemos encontrar QA de forma aislada. Por lo general, se observan varias lesiones en un área de la piel con un daño actínico dónde también se encuentran lesiones subclínicas que tienen alteraciones histológicas y moleculares características de las QA. A estas áreas extensas de la piel expuesta de manera crónica al sol, donde se desarrollan con frecuencia QA y en las que existe un riesgo evidente de aparición de un CEC, se denomina campo de cancerización<sup>(34)</sup> (Imagen 4).

El término campo de cancerización fue acuñado en 1953 por Slaughter y lo aplicó a todas las superficies epiteliales, incluida la piel<sup>(35)</sup>.

Este concepto ha permitido explicar el mecanismo por el cual se desarrollan muchas de las lesiones cutáneas y mucosas que aparecen en pacientes con exposición crónica al sol (fotoenvejecimiento cutáneo), como son múltiples lesiones premalignas como QA asociadas en muchas ocasiones a CCNM<sup>(36)</sup>.

En el campo de cancerización se encuentran cambios histológicos y mutaciones en el gen *TP53* y alteraciones en el ADN mitocondrial alrededor del CEC<sup>(37)</sup>. Es por ello que el objetivo del tratamiento de las QA no es tratar exclusivamente lesiones aisladas sino todo el campo de cancerización dónde existe la probabilidad de que posteriormente aparezcan nuevas lesiones clínicas.

En artículos recientes se incide en identificar las QA como la expresión clínica del campo de cancerización cutáneo, así pues, los tratamientos dirigidos al campo de cancerización están especialmente indicados en pacientes con múltiples QA, tratándose así tanto las lesiones visibles como las lesiones subclínicas lo que previene o retrasa la lesión tumoral<sup>(38)</sup>.



Imagen 4.- Campo de cancerización.

### 10. Histología de las queratosis actínicas

La característica histológica propia de las QA es la pérdida de la maduración de los queratinocitos que pierden la polaridad normal de la epidermis, presentando núcleos pleomórficos, grandes, hipercromáticos con atipia citológica. El citoplasma se caracteriza por ser eosinófilo, pálido o vacuolado. Podemos encontrarnos con distinta cantidad de queratinocitos atípicos, desde escasas células confinadas a la capa basal, hasta ocupar todas las capas de la epidermis.

Los queratinocitos epidérmicos de las QA son inmaduros y dan lugar a una capa córnea paraqueratósica e hiperqueratósica alternante.

En la dermis, se observa elastosis solar y un infiltrado inflamatorio compuesto fundamentalmente de linfocitos y células plasmáticas en la mayoría de los casos. La

inflamación de las lesiones es más frecuente en las QA localizadas en la cabeza, cuello y labios.

La radiación UVB es la responsable de los efectos dañinos sobre el ADN a través de las especies reactivas de oxígeno, apareciendo mutaciones en el gen supresor tumoral p53. Tras una exposición solar intensa aparecen células disqueratósicas que corresponden a queratinocitos en proceso de apoptosis<sup>(39)</sup>.

### **11. Diagnóstico de las queratosis actínicas**

El diagnóstico de las QA actualmente es fundamentalmente clínico basándose en las características de las lesiones y en el contexto del paciente como se ha mencionado anteriormente, utilizándose el estudio histológico en los casos en los que se sospeche su evolución a CEC. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado otras técnicas diagnósticas que pueden ser útiles en determinados pacientes o para diferentes estudios.

La confirmación histológica es necesaria cuando existen dudas clínicas o cuando se consideran formas especiales. Se recomienda una biopsia profunda, incluyendo tejido celular subcutáneo, para excluir otras patologías, en especial las malignas. Al realizar el estudio anatomopatológico, se deben tener muy claros los rasgos citoarquitecturales que las definen, su biología, sus variantes y sus simuladores. Las bases histopatológicas del diagnóstico de las QA la atipia queratocitaria, la hiperqueratosis, la elastosis actínica y el infiltrado linfoide en la dermis superficial<sup>(34,40)</sup>.

En un estudio del año 2010 de Ciudad *et al.*<sup>(19)</sup>, se muestra la utilidad de la dermatoscopia, destacando algunas claves que facilitan la diferenciación con el lentigo maligno. Este autor, destaca que en las fases iniciales del lentigo maligno se identifican aperturas foliculares asimétricamente pigmentadas, datos no descritos en las queratosis actínicas pigmentadas, también describen que los puntos y glóbulos perifoliculares de las queratosis actínicas pigmentadas son más regulares

en tamaño, color y distribución que los observados en el lentigo maligno. Así mismo, también se observa la presencia de un anillo hiperpigmentado alrededor de las aperturas foliculares en el melanoma, dato no descrito en las queratosis actínicas pigmentadas.

En la actualidad, la microscopía de reflectancia confocal con una sensibilidad del 98% respecto a la histología permite identificar las características morfológicas de las QA también en el campo de cancerización, considerándose como la técnica de elección para valoración no invasiva de las QA y del campo de cancerización. Además, en estos últimos años se están realizando avances significativos en últimas tecnologías como la tomografía óptica de coherencia o la ultrasonografía de alta frecuencia, con las que se están encontrando resultados muy interesantes<sup>(41)</sup>.

## 12. Tratamientos para las queratosis actínicas

Dado que el diagnóstico morfológico de las QA es un tema complejo, y que no dispone de marcadores clínicos, histológicos o genéticos que puedan predecir de una forma precisa el riesgo de progresión a CEC, existe la opinión generalizada y consensuada de la necesidad de tratar todas las QA<sup>(42)</sup>.

Los autores de la adaptación española de la Guía europea para la evaluación y tratamiento de la QA, publicada en el año 2013, recomiendan el tratamiento de todas las QA, dado “que son consideradas carcinomas *in situ* con posibilidad de progresar a CEC invasivo” así mismo, reafirman el algoritmo terapéutico desarrollado por Stockfleth *et al.* en 2006<sup>(24)</sup> que establece que tras el diagnóstico de las QA, se debe incidir en la fotoprotección y el tratamiento individualizado en función de las particularidades de cada paciente. Así mismo, detalla que ante las lesiones aisladas el tratamiento será dirigido a la lesión mientras que en el caso de las lesiones múltiples o campo de cancerización, el tratamiento debe ir encaminado al tratamiento de éste, pudiendo al mismo tiempo combinar el tratamiento dirigido al campo de cancerización y el que va dirigido a la lesión<sup>(7)</sup>.

Anteriormente otros autores, habían propuesto un manejo de las QA basado en 5 pasos: educación del paciente sobre la necesidad de fotoprotección y tratamiento de las QA, controles periódicos dermatológicos, autoexploración de forma regular, terapia dirigida a las lesiones de forma individual y terapia dirigida al campo de cancerización<sup>(43, 44, 45-47, 48)</sup>.

Dentro de las terapias dirigidas a la lesión, encontramos: la criocirugía, la electrocoagulación, el curetaje o la extirpación quirúrgica.

Los tratamientos dirigidos a lesiones visibles son rápidos y eficaces pero no son útiles para tratar el campo de cancerización. Los tratamientos de campo, por tanto, tratan tanto las lesiones visibles como las no visibles, siendo la tendencia actual la que va encaminada a la terapia combinada de las QA, sobre todo cuando existen lesiones múltiples y recurrentes.

Los tratamientos dirigidos al campo de cancerización han ido en aumento en los últimos años, a la experiencia acumulada con terapias como el 5-fluoracilo, el imiquimod, la Terapia Fotodinámica (TFD), se han sumado nuevas opciones como el diclofenaco tópico o el Ingenol Mebutato (ING.M.) dirigidas tanto al tratamiento de lesiones clínicas como al campo de cancerización.

La elección de uno u otro tratamiento depende del tipo de lesión, la localización, el número y el tamaño, de las características del paciente, de las habilidades del médico, de los medios disponibles y de los efectos secundarios previsibles<sup>(49)</sup>.

En los últimos consensos como el citado al principio de este apartado del año 2013, se concluye que para la elección del tratamiento en cada paciente se deben barajar distintas variables, siendo los factores que determinan la elección del tratamiento los siguientes:

**Relacionados con la enfermedad y el paciente**

Número, localización y extensión de las lesiones  
 Edad, comorbilidades, inmunosupresión  
 Accesibilidad y estética  
 Historia previa de cáncer cutáneo y tratamientos previos  
 Coste del tratamiento  
 Preferencias del paciente

**Relacionados con el tratamiento**

Disponibilidad, eficacia, seguridad, tolerabilidad y resultado a largo plazo

**Relacionados con el médico**

Experiencia con el procedimiento  
 Preferencias en el tratamiento

**Tabla 1.- Factores determinantes en la elección del tratamiento para queratosis actínicas.**

**Extraído de:** Ferrándiz, C. et al. *Adaptación española de la Guía europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica. Actas Dermo-Sifiliográficas 2014.*

En un estudio multicéntrico, denominado proyecto EPIDERM<sup>(50)</sup> (*Iniciativa europea para la prevención de los cánceres de piel*), financiado por la comisión europea de Salud Pública en el año 2012, se estudiaron las preferencias de los médicos para el tratamiento del cáncer de piel en ocho países de la Unión Europea (Finlandia, Alemania, Grecia, Italia, Malta, Polonia, Escocia y España) como primer paso para desarrollar estrategias y recomendaciones para una mejor y más homogénea práctica clínica. La crioterapia fue la primera elección para el tratamiento no quirúrgico de QA, (61,7% de QA tratados sin cirugía) y carcinoma basocelular (CBC) (33,3% de CBC tratados sin cirugía). El imiquimod fue la primera elección para el tratamiento no quirúrgico del CBC, con 50,0% y la Terapia Fotodinámica (TFD) se aplicó como primera elección de tratamiento no quirúrgico para tratar la enfermedad de Bowen con 66,7%<sup>(51)</sup>.

### 12.1 Crioterapia

En 1885, el dermatólogo alemán Gerhardt<sup>(52)</sup>, describió el tratamiento de lesiones de tuberculosis cutánea mediante la aplicación de hielo durante varias horas al día, pero fue Juliusberg veinte años después el que utilizó un criospray con dióxido de carbono para tratar lesiones de la piel con frío y acuñó entonces el término crioterapia. Fue en los años 60 cuando se comenzó a utilizar el nitrógeno líquido, siendo el inicio de la moderna criocirugía.

En dermatología se utilizan dos términos (crioterapia y criocirugía) para referirse al tratamiento mediante congelación del tejido de lesiones cutáneas de manera controlada<sup>(53)</sup>.

Es el método usado de manera más amplia a nivel mundial y en España, por su sencillez, rapidez de realización, bajo coste y aceptabilidad por parte del paciente. Aun así, no existe un plan estandarizado de actuación en cuanto a la duración, intensidad y frecuencia<sup>(7)</sup>.

La crioterapia es un procedimiento rápido y bien tolerado por los pacientes, con lesiones aisladas, que no requiere de anestesia. También es uno de los procedimientos más utilizados en algunas patologías benignas como las queratosis seborreicas, los acrocordones y las verrugas víricas. Del mismo modo, también es empleada en ocasiones para tratar patologías consideradas malignas o premalignas como en la enfermedad de Bowen, la poroqueratosis o el CBC superficial.

La técnica consiste en aplicar nitrógeno líquido sobre las lesiones para producir una necrosis y destrucción de las mismas. Está indicada para pacientes con pocas lesiones y se aplica sin necesidad de anestesia local. La lesión se congela alrededor de 15-30 segundos según el dispositivo empleado, con un halo de 3 mm y si se considera oportuno se puede repetir un segundo ciclo para producir una mayor destrucción<sup>(49)</sup>.

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor, eritema y costras (en menor medida), ampollas e infección local (en la zona de aplicación siendo muy infrecuente), que suelen ser bien tolerados y dependen de la zona tratada y el

tiempo de congelación, sin embargo, a nivel cosmético puede dejar una hipopigmentación residual.

Aunque la crioterapia está considerada como un tratamiento estándar para las QA, existe una variabilidad importante en las tasas de curación.

Existen trabajos más antiguos donde el índice de curación de las QA tras crioterapia llegaba al 98% un año después del tratamiento<sup>(54)</sup>. Sin embargo, un estudio multicéntrico del año 2004, encuentra una tasa global de curación del 67,2% a los tres meses del tratamiento<sup>(52)</sup>.

### **12.2 Diclofenaco 3%, ácido hialurónico 2,5%**

El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), presentado en crema, que inhibe la ciclooxigenasa 2 (COX-2). La ciclooxigenasa convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos. La prostaglandina E2 (PGE2) derivada de la COX-2 puede promover el crecimiento tumoral mediante la activación de receptores y la señalización de vías que controlan la proliferación, la migración, la apoptosis y/o la angiogénesis<sup>(55,56)</sup>.

Aunque el mecanismo preciso de actuación del diclofenaco no se conoce completamente, parece que datos recientes apoyan la hipótesis de la introducción de la apoptosis de las células tumorales mediante una vía tanto intrínseca como extrínseca<sup>(57,58)</sup>.

Mutaciones en el gen de la proteína P-53 pueden ocasionar una regulación al alza de la COX-2 que se observa en diferentes CEC de cabeza y cuello. En estos tumores, la vía de la COX-2 se encuentra estrechamente relacionada con la de la oxido sintetasa y con la vascularización tumoral, mediante la modulación del factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>(59,60)</sup>.

El diclofenaco, en comparación con otros AINEs, tiene además una gran afinidad por el receptor gamma del proliferador-activado del peroxisoma nuclear, receptor que tiene un papel importante en la diferenciación celular y en la apoptosis<sup>(61)</sup>.

El ácido hialurónico es un polisacárido natural de alto peso molecular que tiene una gran capacidad de unirse al agua. Su naturaleza viscoelástica, unido a su biocompatibilidad y no inmunogeneidad, ha permitido su uso en diferentes aplicaciones médicas como suplemento de fluido articular, cirugía ocular y facilitar curación y la cicatrización de heridas.

El ácido hialurónico unido al diclofenaco permite una mayor penetración de éste a través de la piel. Además el ácido hialurónico puede unirse a receptores expresados en zonas de inflamación o neoplasia y tiene la capacidad de liberar en dichas localizaciones diferentes fármacos, permitiendo en este caso una mayor biodisponibilidad del diclofenaco en los queratinocitos<sup>(62,63)</sup>.

En 2001, el diclofenaco 3%, ácido hialurónico al 2,5% (Solaraze®, laboratorios Almirall) fue aprobada por la Agencia Europea para la evaluación de medicamentos (EMA) para el tratamiento de las QA, basado en 3 estudios básicos. Un meta-análisis de un total de 364 pacientes dio una tasa de remisión completa de 70 de 179 pacientes tratados con este método<sup>(64,65)</sup>.

Esta formulación de diclofenaco 3% en ácido hialurónico 2,5% ha permitido una mayor penetración del principio activo.

Un estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo mostró tasas de respuesta del 79% (grupo verum) contra 45% en el grupo placebo; se observó una curación total en 50% (grupo verum), contra 20% en el grupo de control ( $p < 0.001\%$ ). Los efectos adversos fueron de leves a moderados (prurito, eritema, piel seca, hiper y parestesia)<sup>(66)</sup>.

Este tratamiento de diclofenaco 3% en ácido hialurónico 2,5%, se aplica dos veces al día durante 90 días, dándose el mejor efecto terapéutico 30 días después del fin del tratamiento. En un estudio multicéntrico de Pflugfelder *et al.* en 2012,<sup>(67)</sup> cuyo objetivo era estudiar la efectividad del tratamiento durante 6 meses, en comparación con 3 meses, se concluyó que la prolongación de la duración del tratamiento no afecta al resultado del mismo.

Los efectos secundarios del diclofenaco 3% en ácido hialurónico 2,5%, son poco frecuentes e incluyen, eritema, xerosis, prurito, costras y descamación, lo que

condiciona su correcta cumplimentación ya que es un tratamiento que se considera largo, y esto puede afectar a la adherencia por parte del paciente<sup>(49,68)</sup>.

Se han realizado varios estudios comparativos:

En un estudio de Smith *et al.*<sup>(69)</sup> (2006), se comparó la respuesta clínica y los efectos adversos del diclofenaco gel al 3% con 5-fluoracilo (5-FU) crema al 5% en 20 pacientes con múltiples QA en cuero cabelludo y cara, aplicando a un lado de la cara diclofenaco gel al 3% dos veces al día durante 90 días y a otro lado de la cara 5-FU, mostrando los pacientes mayor satisfacción y preferencia por el diclofenaco, siendo la respuesta clínica similar en ambos tratamientos.

En otro estudio de Kose *et al.*<sup>(70)</sup> (2008), se comparaba la eficacia y tolerabilidad del diclofenaco 3% entre 24 pacientes tratados con diclofenaco diariamente y 25 pacientes tratados 3 veces a la semana con imiquimod 5% durante 12 semanas, concluyendo que tanto la eficacia de ambos tratamientos como la buena tolerancia fueron similares en ambos casos.

En 2011 Akarsu *et al.*<sup>(71)</sup>, realizan otro estudio comparando la eficacia del tratamiento con diclofenaco e imiquimod en QA, obteniendo resultados similares a los realizados anteriormente al finalizar el tratamiento, aunque cabe destacar la apreciación sobre la pérdida de efectividad a las 24 semanas de tratamiento del grupo tratado con diclofenaco frente al de imiquimod, probablemente debido al estímulo que el imiquimod ejerce sobre la respuesta inmune celular adaptativa sobre los queratinocitos neoplásicos.

Cabe destacar los trabajos que han estudiado el tratamiento del diclofenaco en pacientes trasplantados, que como indicamos anteriormente, son pacientes en los que la cantidad de QA está aumentada. En estos trabajos se concluye que el tratamiento con diclofenaco en pacientes trasplantados es bien tolerado, sugiriendo que el diclofenaco puede disminuir el riesgo de aparición de CEC<sup>(72,73)</sup>.

### 12.3 Imiquimod

El imiquimod es un fármaco que actúa como modulador de la respuesta inmune con actividad antivírica y antitumoral. Actúa uniéndose a los receptores TLR-7 y TLR-8, especialmente TLR-7, en los monocitos-macrófagos y las células dendríticas<sup>(66)</sup>. Esta

unión produce la liberación directa de interferón y de citoquinas proinflamatorias y estas últimas producen la activación de células presentadoras de antígenos y la creación de clones específicos de linfocitos T con actividad antitumoral. Además, el imiquimod también posee actividad pro-apoptótica que contribuye a su capacidad antitumoral<sup>(74,75)</sup>, permite tratar una amplia zona de piel incluidas las lesiones subclínicas por lo que es especialmente útil y eficaz para el tratamiento del campo de cancerización<sup>(37)</sup>.

En la actualidad encontramos dos presentaciones en crema: imiquimod 5% (Aldara®, Laboratorios MEDA Pharma e Imunocare®, Laboratorios IFC) aprobado en Europa por la EMA, para el tratamiento de los condilomas acuminados, CBC superficial, y para el tratamiento de la QA no hiperqueratósica ni hipertrófica de la cara y el cuero cabelludo e imiquimod 3,75% (Zycara®, Laboratorios MEDA) indicado en el tratamiento tópico de las QA, no hiperqueratósicas, no hipertróficas, visibles o palpables, de todo el rostro o del cuero cabelludo alopecico en adultos inmunocompetentes<sup>(10)</sup>.

La posología del imiquimod 5% en el caso de las QA es de una aplicación al día, antes de acostarse, tres días a la semana durante 4 semanas. Si tras una evaluación no ha existido respuesta, se puede repetir otro ciclo de tratamiento de 4 semanas.

En general, los efectos secundarios son leves o moderados. Las reacciones locales que más predominan son: eritema, picor, sensación de quemazón, dolor, sequedad, descamación, costras y erosión. Cuanto más grande sea el área tratada, más probable es la aparición de efectos sistémicos como dolor articular y muscular, dolor de cabeza y fiebre<sup>(76)</sup>.

La posología del imiquimod 3,75% es de un aplicación al día, antes de acostarse, sobre la el área de tratamiento afectada, durante dos ciclos de tratamiento de dos semanas cada uno, separados por un ciclo de 2 semanas sin tratamiento. Las reacciones locales y sistémicas que pueden aparecer son similares a las de imiquimod 5% y cabe comentar como se indica en la ficha técnica del fármaco<sup>(77)</sup> que existe una asociación entre el índice de aclaramiento completo y la intensidad de las reacciones cutáneas locales (ej., eritema) (Imagen 5). Estas reacciones

cutáneas locales pueden estar relacionadas con la estimulación de la respuesta inmunitaria local.

En un estudio del 2014 de Peris *et al.*<sup>(78)</sup>, se concluye que el imiquimod 3,75% es eficaz independientemente de la gravedad, evidenciando una reducción de más del 90% del recuento de lesiones máximas durante el tratamiento en pacientes con altos y bajos recuentos de QA.

Según Nasham *et al.*<sup>(76)</sup> (2013), La seguridad de la utilización de imiquimod en pacientes con órganos trasplantados parece estar bien establecida, siendo las tasas de respuesta en pacientes trasplantados muy convincentes. En comparación con los pacientes inmunocompetentes, la reacción local parece ser similar en intensidad, pero ligeramente prolongado en los receptores de injerto.

En distintos estudios comparativos, el imiquimod ha demostrado ser más eficaz en el tratamiento de las QA que la TFD con metil aminolevulinato<sup>(79)</sup>, la crioterapia<sup>(80)</sup>, y el 5-Fluoracilo<sup>(80,81)</sup>. Así mismo, destacan en los estudios de imiquimod en QA el mayor seguimiento a largo plazo y son numerosos los estudios que reevalúan la respuesta clínica al año de terminar el tratamiento y aunque la mayoría refiere recidivas próximas al 10%<sup>(80,82,83)</sup>, en el estudio de Jorizzo *et al.*<sup>(84)</sup> obtuvieron un 39% de recidivas al año.



Imagen 5.- Reacción local del Imiquimod.



Imagen 6.- Antes y después de tres meses de tratamiento con imiquimod.

#### 12.4 Terapia Fotodinámica TFD

La TFD es una técnica cada vez más empleada en dermatología para el tratamiento de diversas patologías cutáneas, desde QA, el CBC y la enfermedad de Bowen, entre otros<sup>(85)</sup>.

El tratamiento consiste en aplicar un fotosensibilizante (sensible a la luz), en forma de crema, en la zona de tratamiento, que se deja actuar durante un tiempo variable (aproximadamente tres horas). Durante este tiempo, de manera selectiva, se acumula protoporfirina IX (PPIX) en las células tumorales. Posteriormente se activa con luz a una longitud de onda de 635 nm, lo que produce liberación de radicales de oxígeno, que ocasiona citotoxicidad o destrucción de las células malignas y erradica el tumor.

La técnica se resume en los siguientes pasos:

- Preparación de la lesión (limpieza con suero fisiológico, alcohol o acetona y curetaje de las zonas hiperqueratósicas y costras) (Imagen 7).



Imagen 7.- Curetaje de la lesión.

- Aplicación del fotosensibilizante (espesor de 1mm y 1cm alrededor de las lesiones) (Imagen 8).



Imagen 8.- Aplicación de la crema.

- Aplicación de un apósito oclusivo de plástico (imagen 9).



**Imagen 9.- Aplicación de apósito de plástico.**

- Oclusión con un apósito opaco que impida el paso de la luz (Imagen 10).



**Imagen 10.- Oclusión con apósito opaco.**

- Espera de 3 horas, sin realizar ejercicio para evitar la sudoración.
- Limpieza con suero fisiológico y gasas.
- Detección de fluorescencia (Pp IX) con una lámpara de luz de Wood (370-405nm). Se observarán las lesiones y campo de cancerización en color rojo (Imagen 11).



**Imagen 11.- Detección de la fluorescencia.**

- Iluminación con una fuente de luz. En España se utiliza la lámpara de luz roja (Aktilite®) que debe situarse entre 5 y 8 cm en un tiempo preconfigurado entre 7 y 9 minutos (Imagen 12).



**Imagen 12.- Iluminación con la lámpara Aktilite®.**

- Para disminuir el dolor se puede utilizar aire frío o pulverización con agua fría.
- Detección de fluorescencia residual.

Los fotosensibilizantes que han demostrado eficacia en TFD cutánea incluyen el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) y metil aminolevulinato (MAL). Entre los que se encuentran comercializados destacan el 5-ALA (Levulan® Kerastic™ DUSA Pharmaceuticals, Wilmington, MA, EE.UU.) y el MAL (Metvix® Laboratorios Galderma) y BF-200 ALA, formulado en nanoemulsión (Ameluz®, Laboratorios Biofrantera)<sup>(86)</sup>.

El 5-ALA en solución (Levulan®) es empleado ampliamente en EEUU y Canadá para el tratamiento de las QA en un protocolo que incluye luz azul. En España y otros países se emplea, más frecuentemente, el metil aminolevulinato (MAL) en crema (Metvix®) para el tratamiento de las queratosis actínicas, así como del CBC superficial y la enfermedad de Bowen.

En un estudio prospectivo y aleatorizado en el que los pacientes con múltiples QA en el cuero cabelludo fueron tratados secuencialmente con MAL-TFD y ALA-TFD en dos diferentes campos, se demostró una diferencia no estadísticamente significativa en la reducción de lesiones pero sí un mayor grado de dolor con ALA-TFD<sup>(87)</sup>.

Las luces utilizadas para el tratamiento de las lesiones cutáneas pueden ser lámparas de luz no-coherentes y láseres.

Entre las lámparas de luz no coherente, las más utilizadas en TFD son: lámparas de fluorescentes (BLU-U® y ClearLight®) con longitudes de onda en torno a 415nm; lámpara de haluro metálico de alta presión (Waldmann PDT 1200®) con longitudes entre 595 y 700nm, con pico a 640nm; luz intensa pulsada (IPL) con filtros que se adecuan a cada sensibilizante y a la profundidad a tratar con longitudes de onda entre 515 y 755nm; diodos emisores de luz (Atkilite® y Omnilux®) con una longitud de onda en torno a 630-635 nm.

Estos dispositivos de luz no-coherente tienen la ventaja de que permiten tratar áreas extensas, son de fácil manejo, seguras y con menor coste que los láseres. Entre sus desventajas podemos encontrar que tienen menor intensidad y es más difícil el control exacto de luz que los láseres.

Entre los láseres más utilizados en TFD, se han utilizado principalmente láseres de luz roja a 630nm, como el vapor de cobre, Nd-YANG, argón ion y argón sintonizable.

También se ha empleado, de forma más reciente, el láser de colorante de pulso negro (LP PDL) (595nm) en combinación con el ALA.

Este tratamiento produce una alta tasa de aclaramiento de las QA, dependiente del grado de campo de cancerización alcanzando una importante mejora del daño solar y ayudando a evitar la aparición de nuevas QA<sup>(88)</sup> (Imagen 13).

El uso de la TFD en dermatología, está aumentando en los últimos años, debido a los numerosos estudios que confirman su eficacia, seguridad, comodidad y excelentes resultados cosméticos.

La selectividad del tratamiento con respecto al tejido sano adyacente, se basa en la mayor capacidad que tienen las células tumorales o alteradas, para captar y concentrar la sustancia fotosensibilizante y su menor velocidad de eliminación<sup>(89)</sup>.

Los efectos secundarios más comunes son eritema, edema, formación de costras y riesgo de fotosensibilidad, siendo el principal efecto adverso de la TFD el dolor, que aparece durante la iluminación en forma de quemazón, pinchazos y escozor en la zona de tratamiento. Su intensidad es máxima a los 2 o 3 minutos de iniciarse la iluminación y se mantiene constante hasta el final. Según los estudios de Warren y de Grapengiesser, el dolor es considerado como muy severo en un 20%-41% de los casos, lo que hace considerar a este como un problema importante<sup>(90,91)</sup>.

Las tasas de respuesta a dos ciclos de TFD, principalmente en el cuero cabelludo y la cara, varían de 69 a 91% en estudios aislados<sup>(66)</sup>.

Diferentes guías a nivel internacional avalan la TFD en el tratamiento de las QA, de manera que, comparada con otros tratamientos, resulta especialmente ventajosa o de elección en:

- QA múltiples.
- QA recurrentes donde otros tratamientos hayan fallado.
- QA localizadas en áreas donde el resultado cosmético sea primordial, como algunas localizaciones de la cara.
- Áreas de difícil cicatrización, como los miembros inferiores.
- Cuando existe un intenso fotoenvejecimiento acompañante, tratando el campo de cancerización y mejorando la piel fotodañada<sup>(92)</sup>.

En la actualidad se está utilizando una nueva modalidad de TFD que utiliza la luz de día en lugar de la lámpara convencional. Es un procedimiento terapéutico simplificado que mejora la tolerabilidad de los pacientes mediante la alteración de dos aspectos fundamentales de la TFD convencional: ausencia de oclusión y la utilización de la luz del día en lugar de una fuente de luz artificial.

La eficacia de la TFD con luz de día en el tratamiento de las QA en la cara y el cuero cabelludo ha sido evaluada en 3 estudios randomizados en países del norte de Europa<sup>(93,94)</sup>.

Actualmente existe un documento de consenso para realizar TFD con luz de día en España publicado en la revista de la Academia española de dermatología<sup>(95)</sup>.



Imagen 13.- Resultado al mes del tratamiento con TFD.

### 12.5 Ingenol Mebutato (ING.M.)

El Ingenol Mebutato (ING.M.) es un tratamiento tópico, cuyo principal activo es la savia de la planta *Euphorbia peplus*, que tradicionalmente se ha utilizado como un remedio casero para diversas patologías cutáneas. En 2009 en Australia se consiguió extraer el ING.M. de la planta como principio activo eficaz contra las QA<sup>(96)</sup>. Fue aprobado en E.E.U.U. en enero de 2012, por la EMA en noviembre de 2012 y por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) en diciembre de 2012.

El ING.M. actúa mediante varios mecanismos de acción. Es capaz de producir una muerte celular directa secundaria al daño que la molécula produce en la

mitocondria<sup>(97)</sup>. También mediante la puesta en marcha de una respuesta inmunológica secundaria a la necrosis celular, al daño sobre las células endoteliales<sup>(98)</sup> y también mediada por la activación específica de la proteína quinasa C<sup>(96)</sup>.

En Europa está comercializado como Picato® (LEO Pharma, Dinamarca) en dos concentraciones según la zona a tratar. La concentración de 150 µg/g gel para la cara y el cuero cabelludo y la de 500 µg/g gel para el tronco o las extremidades.

La posología consiste en aplicar un tubo de gel en el área afectada una vez al día durante 3 días consecutivos en el caso de la cabeza y dos días para el tronco o las extremidades. El efecto terapéutico debe evaluarse a las 8 semanas después del tratamiento.

Los efectos secundarios del ING.M. son eritema, descamación, costras, prurito, vesículas y dolor, experimentado en el 97,5% de los pacientes, con un pico entre los días 3 y 8 y en su mayoría resuelto a los 15 días de comenzar el tratamiento<sup>(99)</sup> (Imagen 14). Estos efectos secundarios locales se observan en la mayoría de los pacientes y son la traducción del propio mecanismo de acción de la molécula. No se ha encontrado absorción sistémica del ING.M. ni tampoco, a diferencia del imiquimod, se han registrado efectos adversos sistémicos durante el tratamiento<sup>(100)</sup>.

Estudios recientes como el de Jubert-Esteve *et al.*<sup>(101)</sup>, del año 2015 evalúan la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes tratados con ING.M. mediante un estudio piloto, concluyendo que la efectividad y la satisfacción global presentaron puntuaciones más altas comparando con otros tratamientos previos, posiblemente por la corta duración del tratamiento.



Imagen 14.- Reacción local del ING.M.

### 12.6 Fluoracilo tópico (5-FU)

El 5-fluoracilo (5-FU) ha sido considerado durante años el tratamiento tópico de elección de las QA desde que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1970.

Está aprobado para el tratamiento de la QA, la enfermedad de Bowen y el CBC superficial. Es un agente antineoplásico, antimetabolito de pirimidina, que interfiere con la síntesis del ADN, mediante el bloqueo de la metilación del ácido desoxiurídílico, inhibiendo a la timidilato sintetasa (TS), una enzima crítica en la síntesis de ADN. La falta de síntesis de ADN en células en rápido crecimiento, en las células displásicas en particular, impide la proliferación celular y causa la muerte celular. El cofactor folato reducido es necesario para que se produzca una fuerte unión entre el 5- FdUMP y TS.

Debido a que el 5-FU debe aplicarse por vía tópica todos los días durante 2 a 4 semanas, a menudo es mal tolerado, especialmente entre las personas de edad avanzada, debido a que los efectos asociados a este tratamiento, influyen en una baja adherencia y la tasa de fracasos puede ser alta.

Los efectos secundarios más frecuentes son: dolor, inflamación, eritema, necrosis y erosión<sup>(10)</sup>.

Actualmente en España no está comercializado como tratamiento de campo y para su empleo se recurre a la formulación magistral en una concentración del 5% en crema.

### 12.7 Otros tratamientos

Cabe destacar otras modalidades terapéuticas aunque su grado de eficacia y de recomendación es menor.

#### Retinoides

Un retinoide es un compuesto cuya estructura y acción está relacionada con la vitamina A o retinol, podemos encontrar la Vitamina A o Retinol, la tretinoína, la Isotretinoína entre otras<sup>(102)</sup>.

En el caso de las QA los retinoides tópicos se han empleado en concentraciones de 0,05% y 0,1% de manera habitual, aunque son pocos los estudios metodológicamente aceptables que demuestren su utilidad<sup>(103)</sup>.

Sin embargo, en la actualidad, se utilizan para la prevención del CCNM y aunque no ha sido muy evaluado su papel en el tratamiento de las QA, la mayoría de estudios recientes encuentran una reducción de QA tras el tratamiento con retinoides orales y tópicos<sup>(49)</sup>.

#### Peelings químicos

Los peelings químicos se utilizan para conseguir la destrucción superficial de la piel. Este método consiste en la utilización de uno o más agentes exfoliativos sobre la piel, para producir un daño controlado<sup>(104)</sup>.

Según la profundidad de los peeling, las sustancias utilizadas pueden ser:

- Peeling químico superficial: ácido salicílico, alfa-hidroxiácidos (ácido ascórbico, ácido glicólico, ácido pirúvico), ácido acético, resorcinol 20%, ácido retinoico y ácido tricloroacético (ATA) 10-20%. Dióxido de carbono sólido, compuestos azufrados.
- Peeling químico medio: ATA 20-35%.
- Peeling químico profundo: fenol (ácido carbónico) y ATA 50-70%<sup>(105)</sup>.

El 75% de las QA aproximadamente son eliminadas con ATA al 35%, si bien puede llegarse al 100% si se realiza previamente un adecuado curetaje de las lesiones<sup>(106)</sup>.

En un estudio del 2012 de Alfaro Orozco *et al.*<sup>(107)</sup>, en el que se pretendía determinar la efectividad de 5-FU al 5% en el tratamiento de QA múltiples, comparado con peeling Jessner más ATA 35%, aplicando cada uno de estos dos tratamientos en un lado de la cara de pacientes con QA, se observó la remisión completa de las QA en 43.75% del lado tratado con 5-FU al 5% y de 18,75% del lado de la cara tratado con peeling Jessner más ATA 35%.

### Láseres

Se han empleado para las QA el láser de CO<sub>2</sub> y erbio fraccionado que realizan una ablación de la piel con buenos resultados<sup>(49)</sup>. En concreto el tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> se ha demostrado que es efectivo en el tratamiento de lesiones aisladas o en zonas con pocas QA. Es un tratamiento que de manera controlada produce unos resultados estéticos mejores que otros tratamientos como la electrocoagulación. Existe cierta unanimidad en que el efecto sobre el tejido es mayor con el láser CO<sub>2</sub> que con peelings químicos con el ATA al 35%, sin embargo, el láser CO<sub>2</sub> de rejuvenecimiento es un método caro que necesita un gran aprendizaje<sup>(106)</sup>.

El tratamiento con láser de 1927-nm fraccional de *resurfacing* es efectivo en el tratamiento con QA con una reducción del 86,6% de las lesiones a los 6 meses tras varias sesiones (entre 1 y 4)<sup>(41,108,109)</sup>.

## Fotoprotección

En el año 1990, la OMS comenzó una campaña de información sobre el índice global solar de rayos ultravioletas (UV) y hoy es habitual encontrar información diaria sobre el índice UV en los espacios de meteorología de las cadenas de televisión en muchos países desarrollados. Las campañas para la prevención del cáncer se basan en tres puntos fundamentales: el uso de cremas fotoprotectoras, los cambios de hábitos de exposición solar y en la utilización de ropa adecuada. Estos tres puntos derivan, del acrónimo en inglés: "SCHEGS" que significa: *Sunscreens* (cremas) con FPS 15 o más alto. *Cloting* (vestidos) que protejan del sol. *Hats* (sombreros) de ala ancha. *Eye-Glasses* (gafas) que bloqueen los UV.A y UV.B. *Shade* (sombra) entre 10 a.m. y 4p.m.<sup>(110), (111)</sup>.

Está demostrado que el uso frecuente y continuado de fotoprotectores solares disminuye el número y previene la aparición de nuevas QA<sup>(112)</sup>. Por lo tanto, es importante concienciar a los pacientes de utilizar cremas de protección solar de manera habitual en todas las épocas de año, sobre todo si son personas que trabajan al aire libre.

Garbe *et al.* en el año 2000<sup>(113)</sup>, realizó un estudio en el que constató que el 40,8% de los bañistas no usaban protección solar y que las mujeres y los niños lo usaban más que los varones adultos y los trabajadores al aire libre.

Su uso correcto es fundamental para que sea efectivo. La mayor efectividad del fotoprotector se consigue aplicándolo generosamente de 15 a 30 min antes de la exposición solar y reaplicándolo en zonas fotoexpuestas cada una a dos horas y tras actividades físicas intensas que puedan eliminarlo de la piel, como nadar, sudar excesivamente o limpiarse con la toalla<sup>(114)</sup>.

Sin embargo, tan importante es la concienciación del uso de fotoprotectores solares como su correcta utilización, de ahí la importancia de la educación para la salud desde el ámbito de la enfermería tanto en atención primaria como en las consultas de dermatología y en el ámbito escolar, para prevenir lesiones futuras de QA.

## **II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**



En la actualidad el rol del paciente ha dejado de ser pasivo para pasar a ser copartícipe y corresponsable en la toma de decisiones sobre su salud y/o enfermedad.

Una mayor participación de los pacientes en los procesos de toma de decisiones clínicas y en la determinación de las políticas sanitarias debería mejorar la calidad global de la atención sanitaria recibida<sup>(115)</sup>.

Estudios publicados recientemente, evidencian el creciente interés por todo lo relacionado con las terapias de campo para QA.

En el año 2005, Wheeland *et al.*<sup>(116)</sup> en un su artículo “The pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous cell carcinomas”, plantean la importancia de la participación del paciente en la elección del tratamiento de la QA y en otros estudios más recientes como el de Berman *et al.*<sup>(117)</sup> del 2014, se mantiene la importancia de realizar estudios prospectivos que comparen terapéuticas determinadas en relación con la misma modalidad.

En España, no se han encontrado publicaciones acerca de las preferencias de tratamiento por parte de los pacientes con QA y consideramos que es un factor importante y novedoso que merece la pena ser estudiado.

Así mismo, consideramos que es importante estudiar variables que puedan afianzar la adherencia a los tratamientos, pues esto es sinónimo de calidad asistencial. Una de estas variables es la participación del paciente en su cuidado como reflejan Ciechanowski *et al.* en sus estudios<sup>(118)</sup>. Por lo tanto, si desde un primer momento, hacemos que el paciente participe en la elección del tratamiento, podríamos conseguir unos cuidados de mejor calidad, traducido en una mayor satisfacción y adherencia.

Así pues, esta tesis, centra su atención en el paciente, en la percepción que tiene después de haber sido tratado con al menos dos tratamientos de campo para las QA, condición indispensable para que haya dos elementos comparativos de cara a la apreciación del paciente y para que la valoración sea más objetiva.

En el servicio de dermatología de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO) encontramos una alta prevalencia de pacientes con QA y esto ha permitido

que sea un estudio con una muestra tan elevada de pacientes con estas características.

Según Buendía Eisman<sup>(119)</sup>, profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, en su artículo del 2014 sobre la educación del paciente con QA, “se debe proponer a los pacientes información clara y precisa de las queratosis actínicas y sus tratamientos, para ayudarle en sus expectativas. Los pacientes desean participar en la toma de decisiones, si lo hacen estarán más satisfechos y los resultados serán mejores”.

### **III. HIPÓTESIS**



**HIPÓTESIS**

Las preferencias del paciente en cuanto a los tratamientos de las QA, están determinadas por las características tanto del propio paciente como por las características del tratamiento.



## **IV. OBJETIVOS**



**OBJETIVO GENERAL**

Valorar y analizar el grado de satisfacción, adherencia y tolerancia de los tratamientos de campo para las QA.

**OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Identificar cuál es el tratamiento de campo para las QA mejor valorado por el paciente desde el punto de vista de la satisfacción y determinar si el grado de satisfacción de los tratamientos para las QA se relaciona con la toma habitual de analgesia y con tener enfermedades crónicas.
2. Conocer cuál es el tratamiento de campo para las QA que al paciente le resulta más fácil de aplicar y determinar si la percepción de la facilidad de aplicación se relaciona con quién vive el paciente (sólo o con alguien) y con su nivel de estudios.
3. Conocer cuál es el tratamiento de campo para las QA que al paciente le resulta más fácil de aplicar.
4. Conocer cuál es el tratamiento de campo para las QA que el paciente valora como más efectivo.
5. Determinar cuál es el tratamiento de campo para las QA que el paciente prefiere en relación a la duración del tratamiento.
6. Conocer cuál es el tratamiento de campo para las QA que al paciente le produce menos molestias y determinar si el grado de molestias se relaciona con la toma de analgesia de manera habitual, el tener enfermedades crónicas o el fototipo de piel.
7. Conocer cuál es el tratamiento de campo para las QA, con una mayor adherencia por parte del paciente en relación al nivel de abandonos y con el nivel de preferencia ante una posible repetición.



## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**



### **1. Diseño del Estudio**

Realizamos un estudio epidemiológico observacional, descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes con QA, tratados con tratamientos de campo de cancerización. A efectos del estudio sólo se consideran los siguientes tratamientos: la TFD, el imiquimod, el ING.M. y el diclofenaco. Se incluyeron los pacientes visitados y tratados en el servicio de dermatología del IVO para QA, desde el 1 de septiembre de 2014 a 31 de Agosto de 2015.

Las fuentes de información fueron la entrevista telefónica y las historias clínicas.

### **2. Criterios de selección**

Se seleccionaron a los pacientes con QA múltiples y campo de cancerización localizadas en áreas del cuero cabelludo y cara, visitados en la consulta de QA del servicio de dermatología del IVO que habían recibido al menos dos de los cuatro tratamientos de campo definidos, en los últimos cinco años para minimizar el sesgo de memoria.

Los pacientes debían cumplir los criterios expuestos a continuación:

#### **2.2 Criterios de inclusión:**

- Mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de QA.
- Pacientes con autonomía y capacidad para responder la encuesta.

#### **2.3 Criterios de exclusión:**

- Pacientes con genodermatosis o síndrome de Gorlin.
- Pacientes que por su estado cognitivo no puedan participar en el estudio.

### 3. Protocolo de aplicación de los tratamientos

La aplicación del diclofenaco, ING.M. e imiquimod, y la TFD se realizó de acuerdo a las fichas técnicas de cada uno de los tratamientos<sup>(77,120,121)</sup>.

A continuación se describen cada uno de los protocolos de aplicación en el servicio de dermatología del IVO:

#### Diclofenaco (SOLARAZE® Gel 30 mg/g):

Aplicación de la crema localmente sobre la piel dos veces al día frotando el producto suavemente sobre la zona afectada durante 90 días.

#### ING.M. (Picato® 150 microgramos/ gramo gel):

Aplicación de un tubo de Picato gel una vez al día en el área afectada durante 3 días consecutivos.

#### Imiquimod (Aldara® 5% crema):

Aplicación de la crema en la zona afectada durante 3 veces por semana (por ejemplo: lunes, miércoles y viernes) durante 4 semanas antes de la hora habitual de dormir y dejar en la piel durante aproximadamente 8 horas durante 4 semanas, si persisten las lesiones, el dermatólogo le indicará que tendrá que seguir con el tratamiento 4 semanas más.

#### La TFD (Metvix®) o (Ameluz®)

- Preparación de la lesión con curetaje.
- Aplicación del fotosensibilizante (Metvix®) o (Ameluz®) (espesor de 1mm y 1cm alrededor de las lesiones).
- Aplicación de un apósito oclusivo de plástico 3M Tegaderm®.
- Aplicación de papel de aluminio pegado con lámina elástica autoadhesiva Hipafix®.
- Espera de 3 horas, sin realizar ejercicio para evitar la sudoración.
- Limpieza con suero fisiológico y gasas.

- Bloqueo nervioso, en cara<sup>(122)</sup>.
- Detección de fluorescencia (Pp IX) con una lámpara de luz de Wood (370-405nm).
- Iluminación con la lámpara de luz roja (Aktilite®) situada entre 5 y 8cm en un tiempo preconfigurado entre 7 y 9 minutos.
- Para disminuir el dolor se utiliza aire frío.
- Detección de fluorescencia residual.

#### **4. Recogida de datos**

La recogida de datos se realizó de la siguiente manera:

Se reclutaron los pacientes con QA que habían sido visitados en la consulta de revisión de QA y que habían recibido al menos dos tratamientos de campo diferentes entre los cuatro que incluye esta investigación durante los últimos 5 años para evitar el sesgo de memoria.

En la consulta de QA, se les preguntaba si estaban dispuestos a formar parte de la investigación. Si accedían, se recopilaban los datos personales y la historia clínica para realizar la encuesta por vía telefónica la semana siguiente.

La entrevista se realizaba en base a una serie de preguntas estructuradas y validadas por los dermatólogos del servicio de dermatología del IVO que confirmaron la fiabilidad del mismo. La encuesta se encuentra detallada en el ANEXO 1.

Para conocer el nivel de satisfacción, se indicó al paciente que valorase globalmente tanto el beneficio y la mejoría obtenida como los efectos secundarios. Los pacientes debían responder a esta pregunta, dando una puntuación sobre una escala analógica de 0 a 10, donde 0 indicaba que el paciente estaba muy insatisfecho y 10 muy satisfecho.

Para conocer la apreciación personal sobre la facilidad de aplicación del tratamiento, se le preguntó al paciente si le había resultado muy complicado aplicar

el tratamiento. El paciente debía responder del 0 al 10 considerando, que el 0 correspondía a un tratamiento difícil de aplicar y el 10 un tratamiento muy fácil de aplicar.

Para conocer la eficacia subjetiva del tratamiento, se solicitó que respondiese a la pregunta sobre la efectividad del tratamiento según su punto de vista, dando una puntuación del 0 al 10 en una escala analógica dónde 0 correspondía a un resultado poco eficaz y 10 a un resultado muy eficaz.

Para conocer la percepción acerca de la duración del tratamiento, se preguntó al paciente si le había resultado muy largo el tratamiento. El paciente respondió del 0 al 10, siendo el 0 un tratamiento que percibía como muy corto y el 10 un tratamiento percibido como muy largo.

Para conocer el grado de molestias percibidas, se preguntó al paciente sobre el grado de molestias que le había ocasionado el tratamiento. Para realizar dicha valoración, el paciente debía dar una puntuación sobre una escala analógica de 0 a 10, dónde 10 indicaba muchas molestias y el 0 ninguna molestia.

Para conocer cuál era el tratamiento de campo para las QA que se asociaba a una mayor adherencia por parte del paciente, por un lado, se registraron el número de pacientes que abandonaron cada uno de los tratamientos, y por otro lado, se preguntó si volvería a ser tratado con los tratamientos que habían recibido.

Para los tratamientos tópicos: ING.M., imiquimod o diclofenaco se consideró que el paciente abandonaba el tratamiento si no cumplía la pauta de aplicación descrita en el protocolo de aplicación de los tratamientos.

Para la TFD se consideró abandono del tratamiento y por lo tanto su no cumplimiento si, debido al dolor producido durante la iluminación con la lámpara, esta se interrumpía antes del tiempo establecido.

## 5. Variables del estudio

### 5.1 Variables independientes

- ✓ **Tratamiento con TFD**
- ✓ **Tratamiento con imiquimod**
- ✓ **Tratamiento con diclofenaco**
- ✓ **Tratamiento con ING.M.**
  
- ✓ **Edad:** en la que se realizó el estudio.
  
- ✓ **Sexo:** 1 hombre. 2 mujer
  
- ✓ **Nivel de estudios:** 1 Sin estudios. 2 Estudios primarios (primaria, elemental, E.G.B., E.S.O.) 3 Estudios secundarios (bachiller superior, F.P.) 4 Estudios superiores (licenciatura, grado).
  
- ✓ **Con quién vive:** 1 Vive solo. 2 Vive en pareja. 3 Vive con los hijos. 4 Vive en una residencia. 5 Otros.
  
- ✓ **Facilidad para quemarse cuando se expone al sol (pregunta 1 sobre fototipo de piel):** 1. Siempre se quema, nunca se broncea. 2. Tiene facilidad para quemarse y se broncea poco. 3. Algunas veces se quema y se broncea bien. 4. Nunca se quema y se broncea rápido.
  
- ✓ **Facilidad para broncearse cuando se expone al sol (pregunta 2 sobre fototipo de piel):** 1. Bronceado mucho y oscuro. 2. Bronceado moderado. 3. Ligeramente bronceado. 4. No se broncea.
  
- ✓ **Color del pelo** cuando tenía 20 años: 1 Pelirrojo. 2 Rubio. 3 Castaño claro. 4 Castaño oscuro. 5. Negro.
  
- ✓ **Color de ojos:** 1 Azules. 2 Verdes. 3 Marrón claro. 4 Marrón oscuro.
  
- ✓ **Patologías crónicas:** 1 Ninguna. 2 Hipertensión arterial (HTA). 3 Diabetes. 4 Cáncer. 5 Sin especificar.
  
- ✓ **Toma de fármacos de manera habitual:** 1 Sí. 2 No.

- ✓ **Toma de analgesia de manera habitual:** 1 Sí. 2 No.
- ✓ **Analgésicos que toma de manera habitual:** 1 AINES. 2 Paracetamol. 3 Nolotil. 4 Opiáceos. 5 Otros.
- ✓ **Localización de las QA:** 1 Calva de cuero cabelludo. 2 Cara. 3 Ambos. Lugares.

## 5.2 Variables dependientes

Todas las variables se evaluaron sobre una escala analógica de 0 a 10.

- ✓ **Satisfacción general:** En este punto, 0 indicaba que el paciente estaba muy insatisfecho y 10 muy satisfecho. Posteriormente las respuestas se reagruparon de la siguiente manera: de 0 a 4 insatisfecho, de 5 a 7 moderadamente satisfecho y de 8 a 10 muy satisfecho.
- ✓ **Facilidad de aplicación:** En este punto, 0 correspondía a un tratamiento difícil de aplicar y el 10 un tratamiento muy fácil de aplicar. Posteriormente las respuestas fueron reagrupadas de la siguiente manera: de 0 a 4 difícil de aplicar, de 5 a 7 aceptable en cuanto a la facilidad de aplicación y de 8 a 10 fácil de aplicar.
- ✓ **Eficacia subjetiva:** En este punto, 0 correspondía a un resultado poco eficaz y 10 a un resultado muy eficaz. Posteriormente se reagruparon las respuestas de la siguiente manera: de 0 a 4 resultado poco eficaz, de 5 a 7 resultado moderadamente eficaz y de 8 a 10 resultado muy eficaz.
- ✓ **Molestias** que tuvo cuando fue tratado con este tratamiento: En este punto, 10 correspondía a muchas molestias y 0 a ninguna molestia. Posteriormente se reagruparon las respuestas de la siguiente manera: de 0 a 4 tratamiento poco molesto, de 5 a 7 tratamiento algo molesto y de 8 a 10 tratamiento muy molesto.
- ✓ **Tiempo de aplicación/duración del tratamiento**, como lo percibió el paciente: 10 hacía referencia a un tratamiento considerado muy largo y 0 a un tratamiento considerado muy corto. Posteriormente se reagruparon las

respuestas de la siguiente manera: de 0 a 4 tratamiento corto, de 5 a 7 tratamiento moderadamente corto y de 8 a 10 tratamiento largo.

## **6. Aspectos éticos**

El presente estudio se realizó conforme a los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y en toda investigación sanitaria. Se respetaron los principios sobre protección de datos personales según Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, así como los derechos y obligaciones de Carácter Personal, así como los derechos y obligaciones en materia de información y documentación sanitaria en el ámbito territorial de la Comunidad Valenciana, de acuerdo a la ley 1/2003, de 28 de enero, de la Generalitat, de Derechos e Información al Paciente de la Comunidad Valenciana.

Se solicitó permiso al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del IVO y desde el CEIC se solicitó que el trabajo fuese clasificado por la AEMPS.

La AEMPS resolvió clasificar el estudio como “Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo” (abreviado EPA-OD) el 15 de septiembre de 2014 (ANEXO 2).

El CEIC del IVO aprobó el estudio en septiembre de 2014 (ANEXO 3).

## **7. Conflicto de intereses**

No hay conflicto de intereses con ninguna persona o institución.

### **8. Análisis de la información**

El registro de las variables se realizó en la base de datos de queratosis actínicas diseñada en el centro para este estudio en soporte ACCES® (Windows 2000®). Para su análisis, posteriormente se exportó al programa estadístico SPSS® versión 20.0.

### **9. Estudio estadístico**

En primer lugar se realizó el análisis descriptivo para conocer la distribución de los datos de la muestra, se describieron los datos de las variables de tipo cualitativo y se obtuvieron las frecuencias de cada característica sociodemográfica.

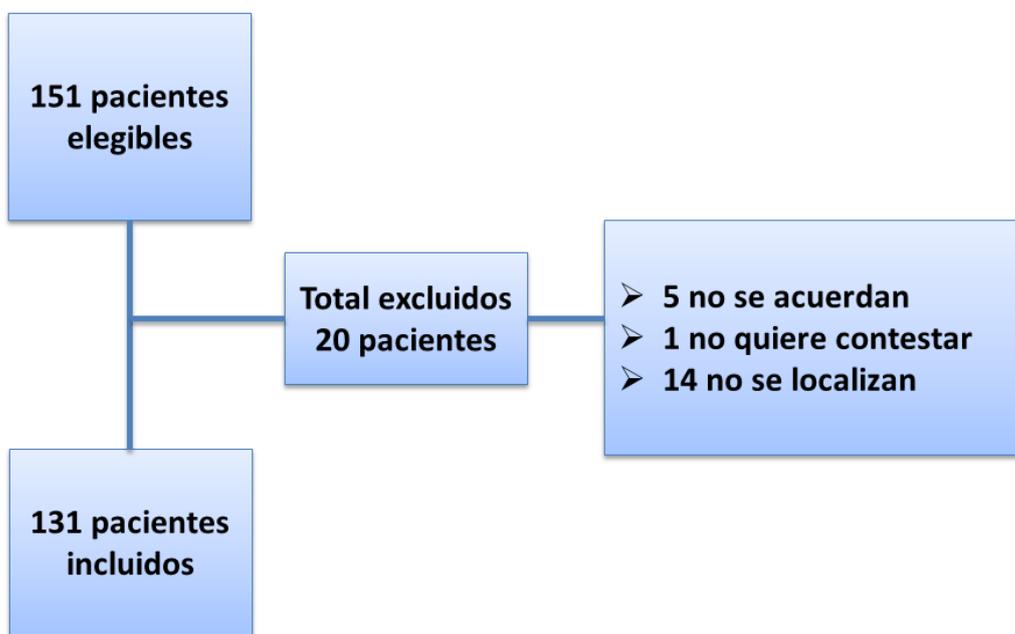
Para comprobar la asociación entre 2 variables categóricas policotómicas, por ejemplo tratamiento (imiquimod, TFD, ING.M., diclofenaco) y las molestias percibidas (reagrupadas en pocas molestias, algunas molestias y muchas molestias), se utilizaron tablas de contingencia, evaluando la asociación mediante la prueba de Ji-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher, cuando alguna de las frecuencias esperadas era inferior al 5%.

$P < 0,05$  se consideró como estadísticamente significativo.

## **VI. RESULTADOS**



De un total de 151 pacientes, se excluyeron 20 pacientes, de los cuales, 5 no recordaban nada, 1 paciente no quiso participar y a 14 pacientes no se pudo localizar por motivos relacionados con cambios de domicilio, cambio de teléfono o posibles fallecimientos. Por lo que la muestra final quedó constituida por 131 pacientes. (Figura 1).



**Figura 1.- Número de pacientes incluidos en el estudio**

## 10. Análisis descriptivo

### 1.1 Características sociodemográficas

Las características sociodemográficas de la población se resumen en la tabla 2.

Los pacientes eran en su mayoría hombres (90,8%) y 2/3 eran mayores de 72 años.

El mayor porcentaje de individuos correspondía a los fototipos más bajos de piel, es decir a personas que se queman y se broncean poco o nada tras una exposición solar (71,7%). La mayor parte de los pacientes tenían los ojos claros (89,3%).

El 68% de los pacientes tenían el pelo claro.

La mayoría de los pacientes tenían estudios básicos (64,1%) y vivía en pareja (86,3%).

Cabe destacar que el 74% de los pacientes tomaba fármacos de manera habitual.

Un 81,7% de nuestra muestra no tomaba analgesia de manera habitual y un 18,3% sí que tomaba.

La localización de las QA más frecuente fue el cuero cabelludo (45,5%) seguida de la cara (31,3%) y de ambos lugares a la vez (23,7%).

**RESULTADOS**

<b>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS</b>	<b>Nº Casos</b>	<b>%</b>
<b>Edad (años)</b>		
<72	43	32,8%
72-79	50	38,2%
≥80	38	29%
<b>Sexo</b>		
-Hombre	119	90,8%
-Mujer	12	9,2%
<b>Facilidad para quemarse</b>		
-Siempre se quema, nunca se broncea	35	26,7%
-Tiene facilidad para quemarse, se broncea poco	59	45,0%
-Se quema algunas veces , se broncea bien	25	19,1%
-Nunca se quema, siempre se broncea	12	9,2%
<b>Facilidad para broncearse</b>		
-Se broncea mucho	6	4,6 %
-Bronceado moderado	35	26,7 %
-Ligeramente bronceado	43	32,8%
-No se broncea	47	35,9%
<b>Color de ojos</b>		
-Azules	36	27,5%
-Verdes	26	19,8%
-Marrón claro	55	42%
-Marrón oscuro	14	10,7%
<b>Color del pelo cuando era joven</b>		
-Pelirrojo	7	5,3 %
-Rubio	41	31,3 %
-Castaño claro	42	32,1 %
-Castaño oscuro	23	17,6 %
-Negro	18	13,7 %
<b>Convivencia</b>		
-Solo/a	11	8,4%
-En pareja	113	86,3%
-Con los hijos	5	3,8%
-Sin especificar	2	1,5%
<b>Estudios</b>		
-Sin estudios	24	16%
-Estudios primarios	58	44,3%
-Estudios secundarios	26	19,8%
-Estudios superiores	26	19,8%
<b>Enfermedades crónicas</b>		
-Ninguna	30	22,9%
-HTA	51	38,9%
-Diabético	13	9,9%
-Cáncer	7	5,3%
-Sin especificar	30	22,9%
<b>Toma de analgesia</b>		
-Si	24	18,3%
-No	107	81,7%
<b>Localización de las lesiones</b>		
-Cuero cabelludo	59	45,5%
-Cara	41	31,3%
-Ambos	31	23,7%

**Tabla 2.- Características sociodemográficas de la población.**

**10.2 Número total de tratamientos recibidos**

El 87,8% de los pacientes habían sido tratados con TFD, un 69,4% con Imiquimod, un 51,9% fueron tratados con ING.M. y un 48,8% con diclofenaco.

	TFD	IMIQUIMOD	DICLOFENACO	ING.M.
<b>Nº</b>	115	91	64	68
<b>%</b>	87,7%	69,4%	48,8%	51,9%

**Tabla 3.- Número total de tratamientos recibidos.**

**10.3 Comparativa intraindividual de tratamientos: tratamientos recibidos por un mismo paciente**

En la tabla 4 se muestra el número de parejas de tratamientos aplicadas a un mismo paciente a lo largo del tiempo. Como se puede observar, la pareja de tratamientos que se aplicó a un mayor número de pacientes, fue la de la TFD e imiquimod (80 pacientes), seguida de la TFD y diclofenaco (54 pacientes). Así mismo, la pareja de tratamientos que a lo largo del tiempo se aplicó a menos pacientes fue la de diclofenaco e ING.M. (31 pacientes).

TRATAMIENTOS RECIBIDOS POR UN MISMO PACIENTE	Nº
TFD & IMIQUIMOD	80
TFD & DICLOFENACO	54
TFD & ING.M.	50
IMIQUIMOD & DICLOFENACO	33
IMIQUIMOD & ING.M.	37
DICLOFENACO & ING.M.	31

Tabla 4.- Tratamientos recibidos por un mismo paciente.

**11. Resultados sobre la satisfacción**

En base al estudio de medias, como se puede observar en la tabla 5, el tratamiento de campo para las QA mejor valorado de manera global, desde el punto de vista de la satisfacción fue el ING.M. con un valor medio de 7,8, seguido de la TFD con una media de 7,2, el imiquimod con una media de 6,9 y por último el diclofenaco con un valor medio de 5,9. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas.

GRADO DE SATISFACCIÓN	N	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
TFD	115	7,2	2,8	6,74-7,78	<0,001
IMIQUIMOD	91	6,9	2,4	6,44-7,47	
DICLOFENACO	64	5,9	2,2	5,39-6,51	
ING.M.	63	7,8	1,8	7,37-8,29	

Tabla 5.- Grado de satisfacción (media).

Al evaluar el grado de satisfacción en categorías, se observó que el tratamiento que tuvo una mayor proporción de pacientes muy satisfechos fue el ING.M. con un 63,5%, seguido de la TFD con un 54,8% de pacientes muy satisfechos y en tercer lugar el imiquimod con un 48,4% de pacientes muy satisfechos.

	TFD		DICLOFENACO		IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Insatisfecho (0-4)	18	15,7	16	25	9	9,9	2	3,2	<0,001
Moderadamente satisfecho (5-7)	34	29,6	29	45,3	38	41,8	21	33,3	
Muy satisfecho (8-10)	63	54,8	19	29,7	44	48,4	40	63,5	
Total	115	100	64	100	91	100	63	100	

Tabla 6.- Tabla de contingencia, satisfacción entre grupos.

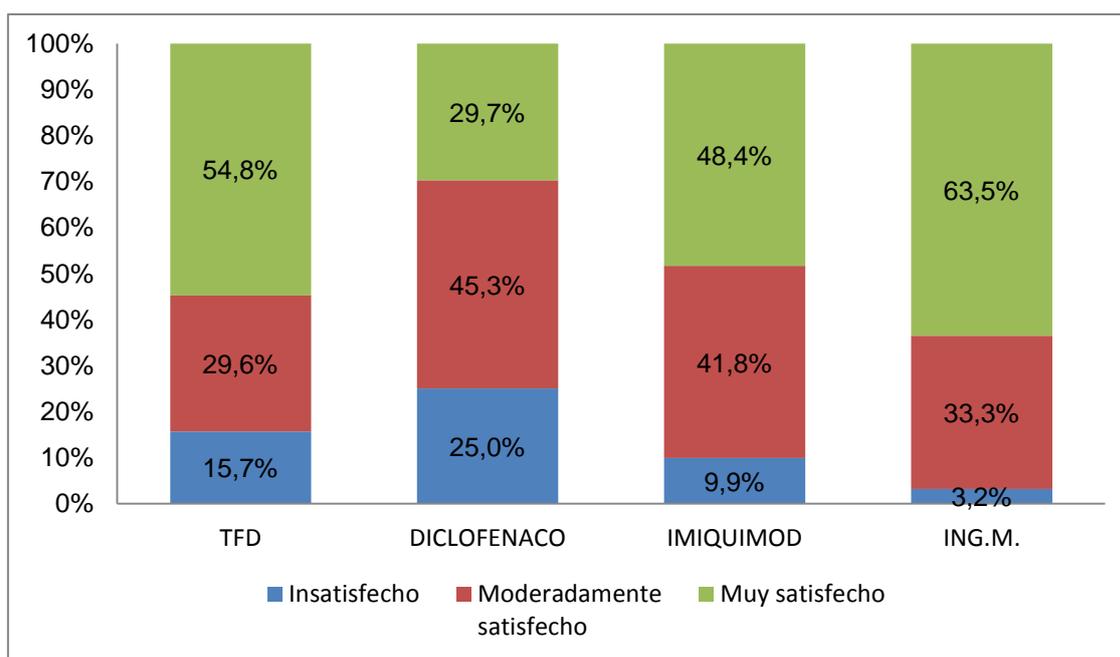


Gráfico 1.- Satisfacción entre grupos.

**2.1 Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente: resultados sobre la satisfacción**

En el estudio intraindividual de la satisfacción no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar imiquimod con ING.M., imiquimod con diclofenaco, y TFD con imiquimod.

**2.1.1 Satisfacción: TFD vs ING.M.**

La comparación entre la TFD y el ING.M., fue significativa, (P=0,042). Un 58% de los pacientes tratados con estos dos medicamentos expresaron estar muy satisfechos con el ING.M. frente a un 44% de pacientes que consideró estar muy satisfecho con la TFD, así mismo de esta comparativa solamente 2 pacientes afirmaron estar muy insatisfechos con el ING.M. frente a 10 pacientes insatisfechos tratados con TFD (Tabla 7).

	TFD		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Insatisfecho (0-4)	18	15,7	2	3,2	P=0,042
Moderadamente satisfecho (5-7)	34	29,6	21	33,3	
Muy satisfecho (8-10)	63	54,8	40	63,5	
Total Recuento	115	100	63	100	

**Tabla 7.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD e ING.M.**

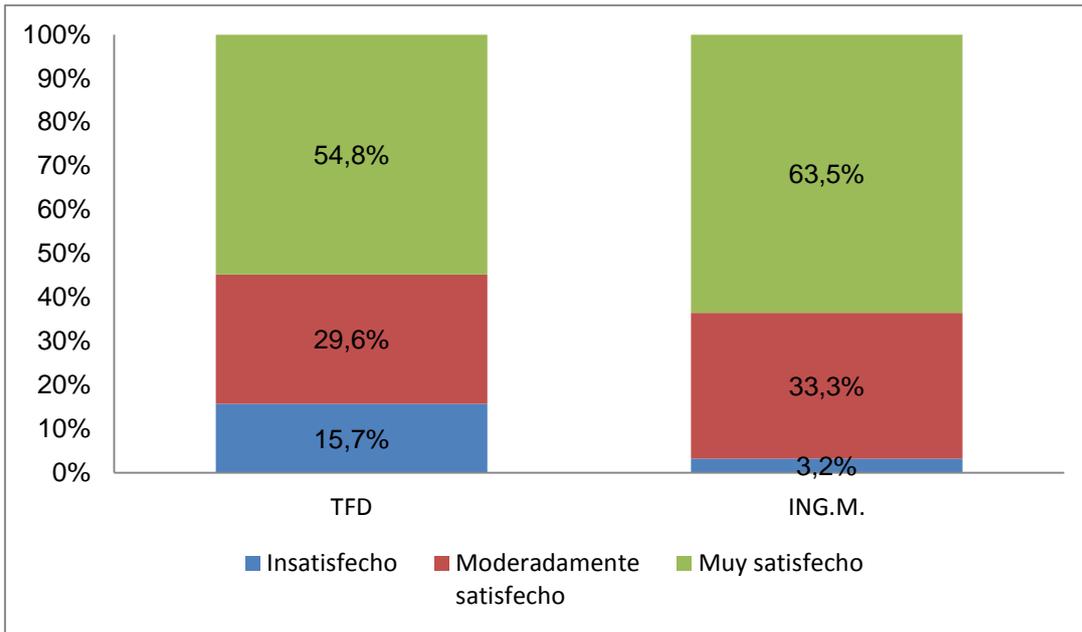


Gráfico 2.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD e ING.M.

**2.1.2 Satisfacción: TFD vs diclofenaco.**

La comparación entre la TFD y el diclofenaco fue altamente significativa, y como se puede observar en la tabla 8, un 59,3% de los pacientes que había recibido los dos tratamientos, consideró estar muy satisfecho con la TFD y un 25,9% estuvo muy satisfecho tras el tratamiento con diclofenaco, así mismo un 13% demostró estar insatisfecho con la TFD y un 25,9% mostró estar insatisfecho con el diclofenaco.

	TFD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Insatisfecho (0-4)	7	13	14	26	<0,001
Moderadamente satisfecho (5-7)	15	27,8	26	48,1	
Muy satisfecho (8-10)	32	59,3	14	26	
Total Recuento	54	100	54	100	

Tabla 8.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.

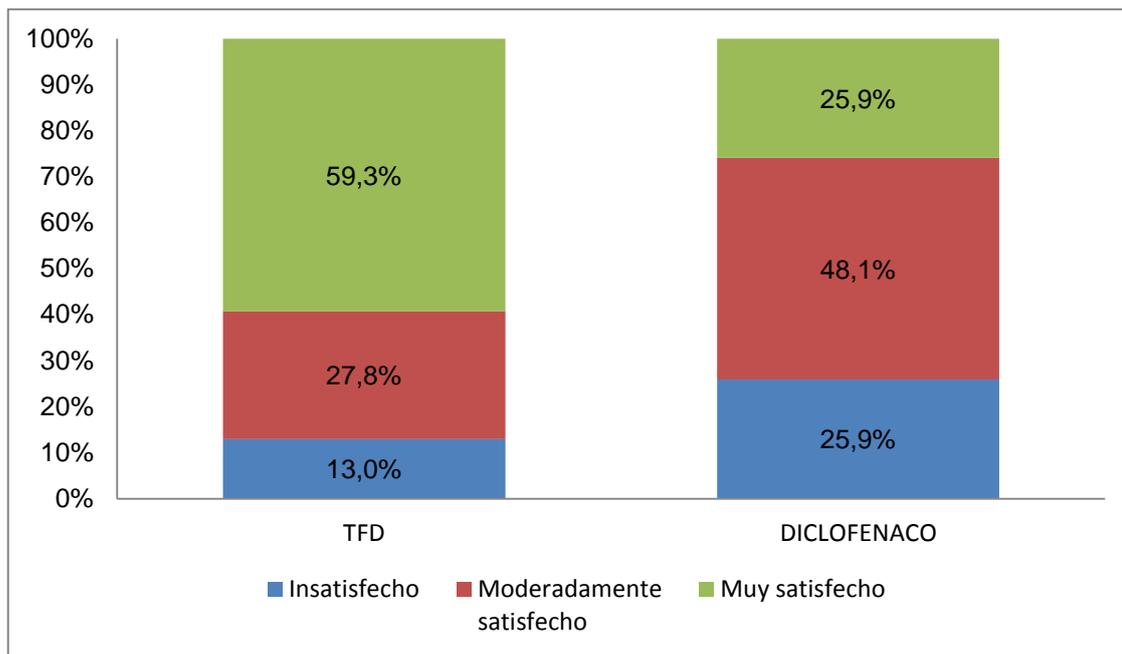


Gráfico 3.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con TDF y diclofenaco.

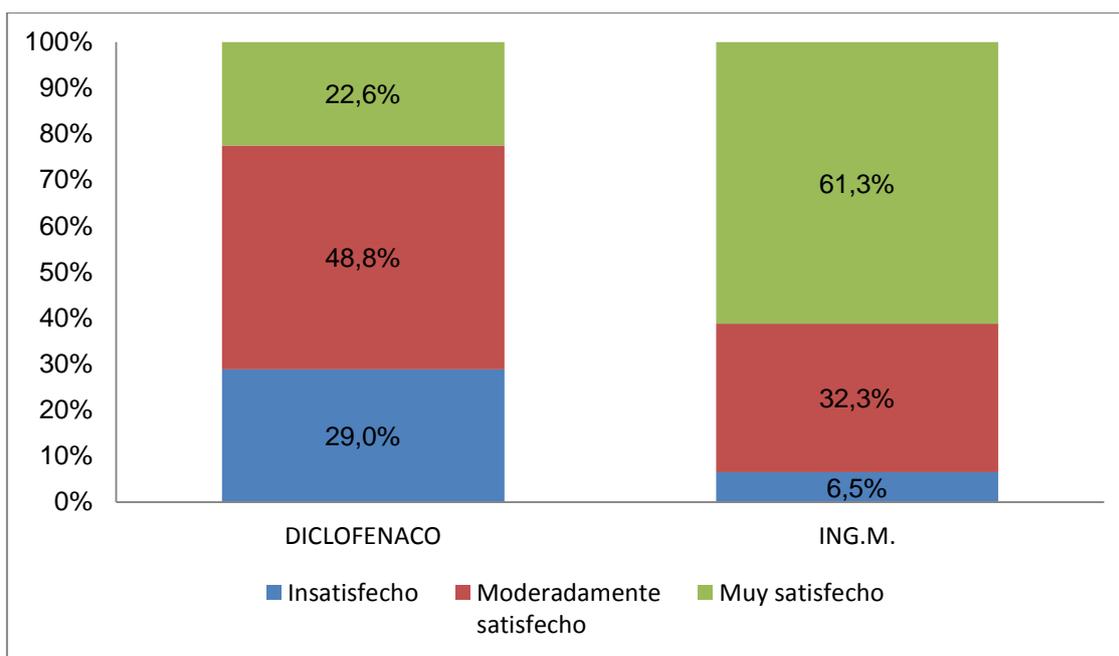
### 2.1.3 Satisfacción: diclofenaco vs ING.M.

Cuando se comparó la satisfacción en los pacientes que recibieron diclofenaco e ING.M., se encontraron diferencias estadísticamente significativas como se puede observar en la tabla 9. Cabe destacar que un 61,3% de los pacientes estaba muy satisfecho tras el tratamiento con ING.M. y un 22,6% estaba muy satisfecho tras el tratamiento con diclofenaco. Llamó la atención que 2 pacientes (un 6,5%) estaban insatisfechos tras el tratamiento con ING.M. y 9 pacientes (29%) estaban insatisfechos tras el tratamiento con diclofenaco.

**RESULTADOS**

	DICLOFENACO		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Insatisfecho (0-4)	9	29	2	6,5	=0,004
Moderadamente satisfecho (5-7)	15	48,4	10	32,3	
Muy satisfecho (8-10)	7	22,6	19	61,3	
Total Recuento	31	100	31	100	

**Tabla 9.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.**



**Gráfico 4.- Comparativa intraindividual de satisfacción en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.**

	TFD	TFD	
DICLOFENACO	TFD	DICLOFENACO	
IMIQUIMOD	N.S	N.S	IMIQUIMOD
ING.M.	ING.M.	ING.M.	N.S

N.S= No hubo diferencias estadísticamente significativas  
 En el recuadro se especifica el tratamiento con una mayor satisfacción con significación estadística

Tabla 10.- Tabla resumen: Nivel de satisfacción.

### 11.2 Factores asociados al grado de satisfacción

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la satisfacción con enfermedades crónicas pero sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar el consumo de analgesia de manera habitual con la satisfacción producida tras el tratamiento con TFD. Como se puede observar en la tabla 11, cabe destacar que encontramos un mayor porcentaje de pacientes muy satisfechos con la TFD entre los que tomaban analgesia de manera habitual, que entre los que no tomaban analgesia de manera habitual (58,9% vs 34,8%).

TFD	Analgesia NO		Analgesia SI		P
	N	%	N	%	
Insatisfecho (0-4)	8	34,8	10	11,1	=0,015
Moderadamente satisfecho (5-7)	7	30,4	27	30	
Muy satisfecho (8-10)	8	34,8	53	59	

Tabla 11.- Tabla de contingencia, relación entre satisfacción con TFD y la toma de analgesia.

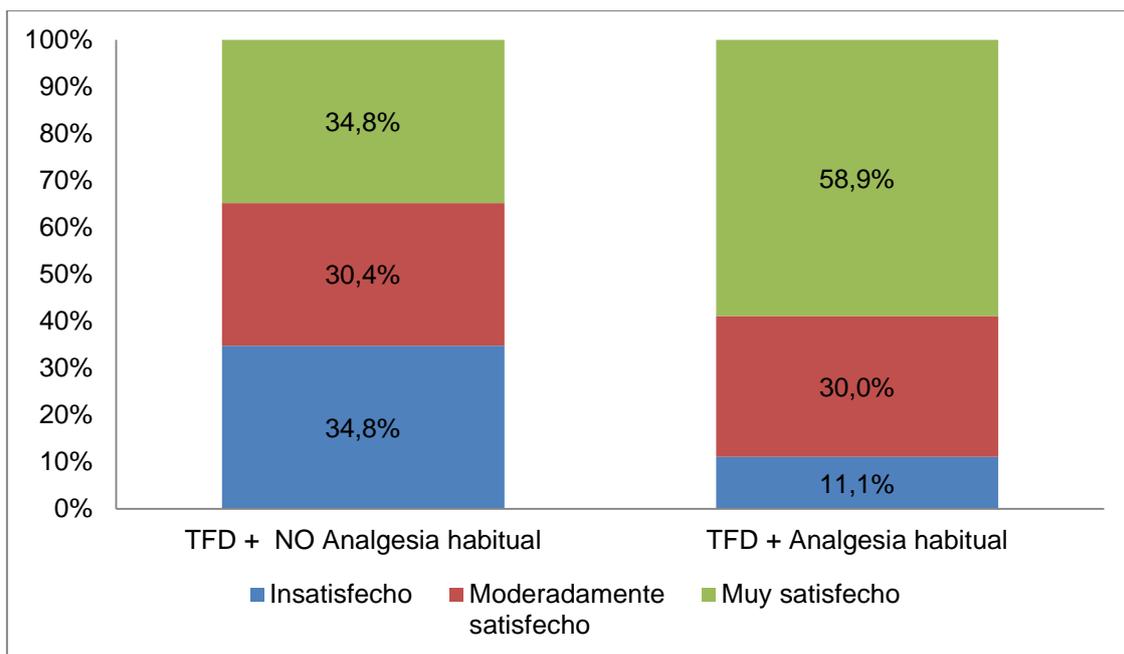


Gráfico 5.- Relación entre la satisfacción y la toma de analgesia.

**12. Resultados sobre la facilidad de aplicación**

El tratamiento de campo para las QA mejor valorado desde el punto de vista de la facilidad de aplicación como se puede observar en la tabla 12, fue el ING.M. con un valor medio de 7,9, seguido de un valor de 7,7 para la TFD, un valor de 5,8 para el imiquimod y una puntuación media de 5,2 para el diclofenaco. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

FACILIDAD DE APLICACIÓN	N	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
TFD	115	8,1	2,12	7,75-8,52	<0,001
IMIQUIMOD	90	6,2	2,06	5,85-6,72	
DICLOFENACO	64	5,8	2,53	5,21-6,48	
ING.M.	62	8,3	1,73	7,93-8,81	

**Tabla 12.- Facilidad de aplicación (media).**

Al comparar la facilidad de aplicación entre los 4 grupos según la relación basada en el cálculo de porcentajes, se constató que la apreciación respecto a la facilidad aplicación fue diferente entre los grupos de forma significativa.

El tratamiento que mayor porcentaje de pacientes consideró fácil de aplicar fue el ING.M. (74,2%) y solo un 29% de los pacientes tratados con diclofenaco lo consideró fácil.

RESULTADOS

	TFD		DICLOFENACO		IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Difícil de aplicar (0-4)	4	3,5	19	29,7	6	6,7	0	0	<0,001
Aceptable (5-7)	32	27,8	26	40,6	56	62,2	16	15,8	
Fácil de aplicar (8-10)	79	68,7	19	29,7	28	31,1	46	74,2	
Total	115	100	64	100	90	100	62	100	

Tabla 13.- Tabla de contingencia, porcentajes respecto a la facilidad de aplicación.

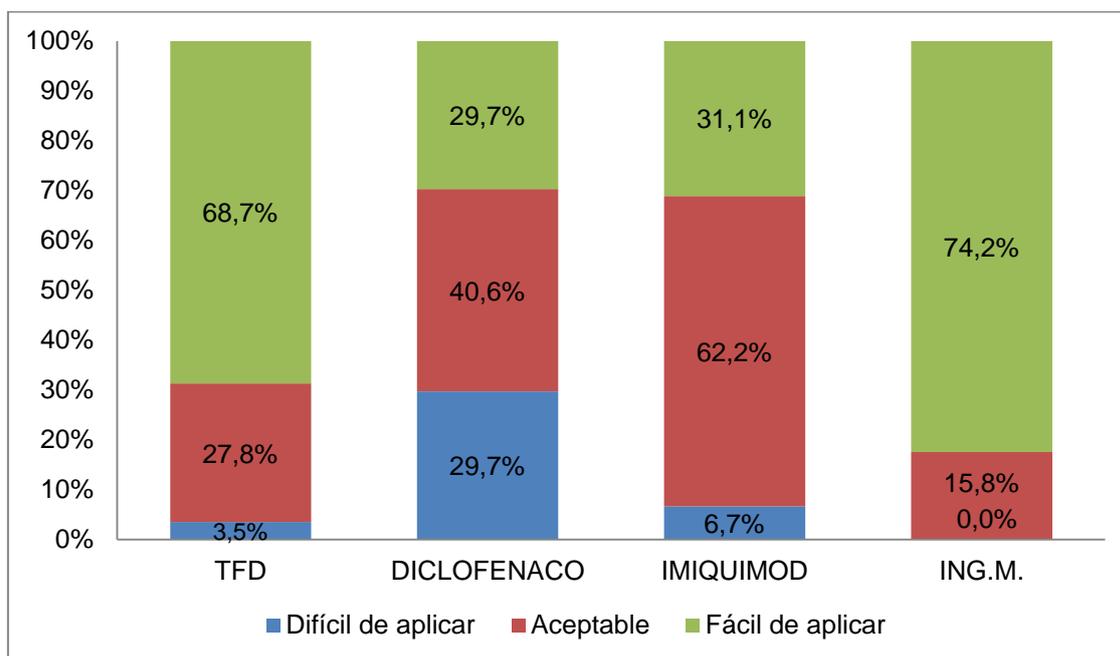


Gráfico 6.- Porcentajes respecto a la facilidad de aplicación.

Al comparar la facilidad de aplicación entre dos tratamientos de manera global, se observó que los pacientes valoraban mejor la TFD con un 68,7% frente al imiquimod con un 31,1% ( $P < 0,001$ ), también valoraban mejor con una alta

diferencia significativa ( $P < 0,001$ ) la TFD (68,7%) frente al diclofenaco (29,7%). Así mismo, también podemos afirmar que, los pacientes tienden a preferir el imiquimod (31,1%) como tratamiento más fácil de aplicar frente al diclofenaco (29,7%).

**3.1 Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente sobre la facilidad de aplicación.**

**3.1.1 Facilidad de aplicación: TFD vs Imiquimod.**

Como podemos observar en la tabla 14, al comparar la facilidad de aplicación en un mismo paciente tratado con TFD e imiquimod, se encontraron diferencias significativas, pudiéndose observar que 55 pacientes (69,6%) consideraron que la TFD era un tratamiento muy fácil de aplicar frente a un total de 20 pacientes (25,3%) que consideraban que el imiquimod era un tratamiento muy fácil de aplicar.

	TFD		IMIQUIMOD		P
	N	%	N	%	
Difícil de aplicar (0-4)	4	5,1	6	7,6	<0,001
Aceptable (5-7)	20	25,3	53	67,1	
Fácil de aplicar (8-10)	55	69,6	20	25,3	
Total	79	100	79	100	

**Tabla 14.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD e imiquimod.**

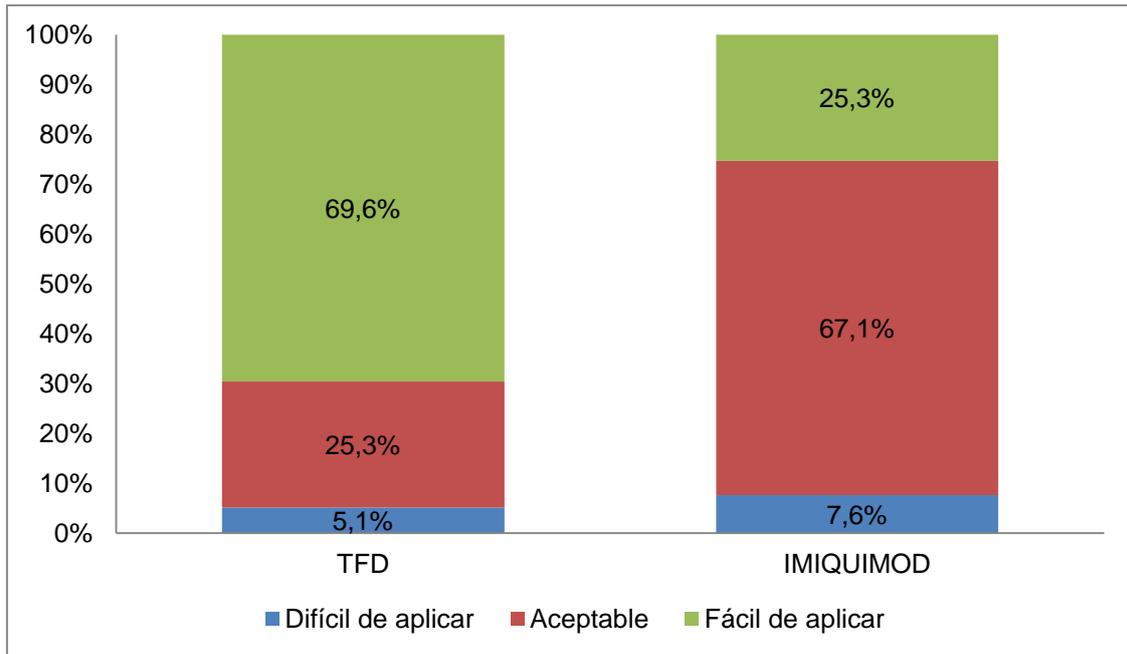


Gráfico 7.- Comparativa intraindividual en pacientes tratados con TFD e imiquimod respecto a la facilidad de aplicación.

### 3.1.2. Facilidad de aplicación: TFD vs diclofenaco

También se encontró una alta significación cuando se comparó la TFD y el diclofenaco tras el tratamiento en el mismo paciente. En este caso, destacó que 34 pacientes (63%) consideraban que la TFD era un tratamiento fácil de aplicar mientras que 15 pacientes (27,8%) pensaban que el diclofenaco era fácil de aplicar. Así mismo, cabe destacar que solamente 2 pacientes correspondientes al 3,7%, dijeron que la TFD era difícil de aplicar y 17 pacientes (31,5%) consideraban que el diclofenaco era difícil de aplicar (Tabla 15).

	TFD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Difícil de aplicar (0-4)	2	3,7	17	31,5	<0,001
Aceptable (5-7)	18	33,3	22	40,7	
Fácil de aplicar (8-10)	34	63	15	27,8	
Total	54	100	54	100	

Tabla 15.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.

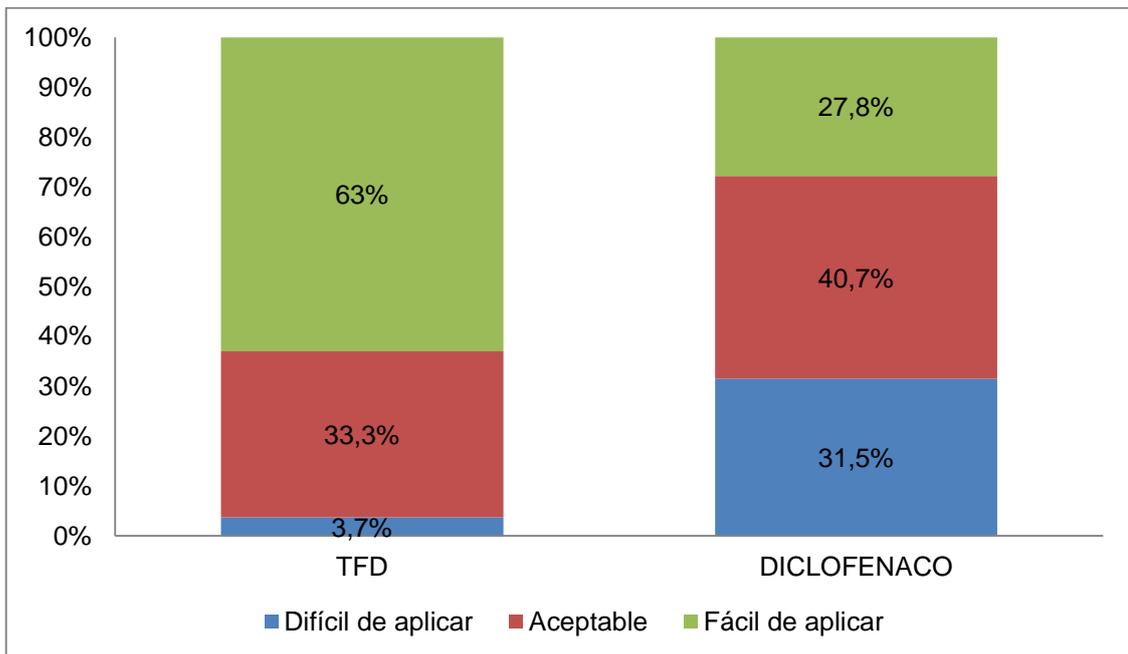


Gráfico 8.- Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.

**3.1.3. Facilidad de aplicación: Imiquimod vs ING.M.**

También fueron significativos los resultados cuando se comparó la facilidad de aplicación entre el imiquimod y el ING.M. aplicados en un mismo paciente. Como se puede observar en la tabla 16, ningún paciente consideró que el ING.M. era un tratamiento difícil de aplicar, así mismo 3 fueron los pacientes (8,3%), que pensaban que el imiquimod era difícil de aplicar. En esta comparativa, cabe destacar que un 75% de los pacientes tratados con IM e imiquimod, pensaban que el era un tratamiento fácil de aplicar, mientras que un 33,3% de los pacientes pensaban que el imiquimod era un tratamiento fácil.

	IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Difícil de aplicar (0-4)	3	8,3	0	0	<0,001
Aceptable (5-7)	21	58,3	9	25	
Fácil de aplicar (8-10)	12	33,3	27	75	
Total	36	100	36	100	

**Tabla 16.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.**

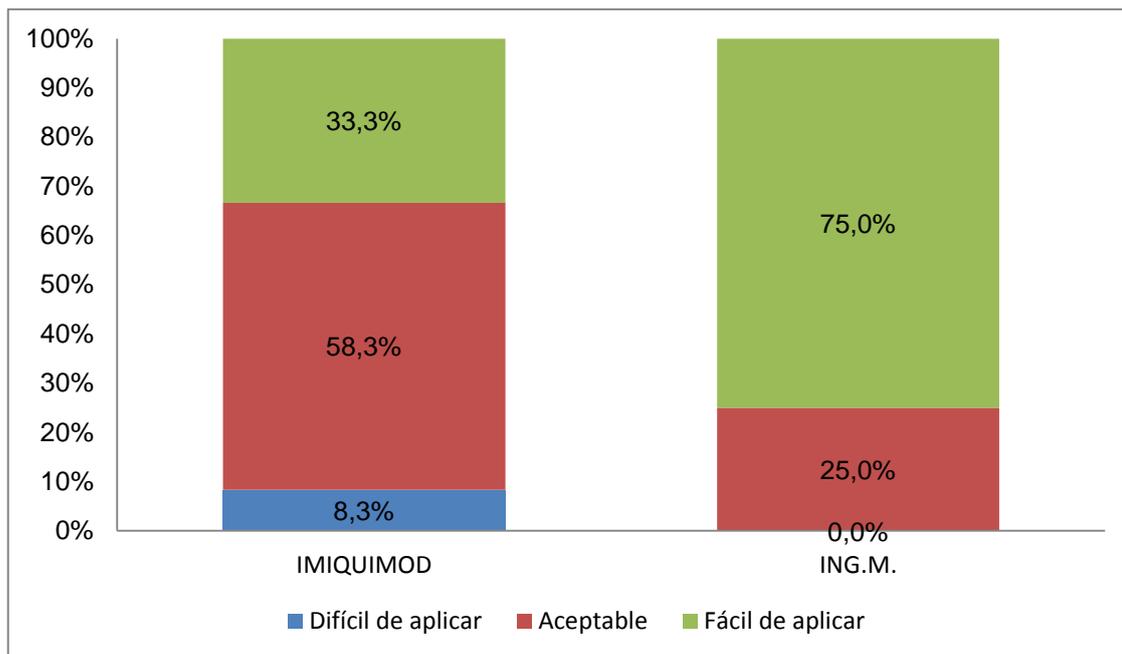


Gráfico 9.-Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.

### 3.1.4. Facilidad de aplicación: diclofenaco vs ING.M.

Al comparar la facilidad de aplicación entre el diclofenaco y el ING.M. por el mismo paciente, ningún paciente consideró que el ING.M. era un tratamiento difícil de aplicar, mientras que un 40% opinó que el diclofenaco era un tratamiento difícil de aplicar. Llamó la atención que un 23,3% de los pacientes consideraron que el diclofenaco era fácil de aplicar frente a un 70% que consideraron que el ING.M. era fácil de aplicar. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Tabla 17).

	DICLOFENACO		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Difícil de aplicar (0-4)	12	40	0	0	<0,001
Aceptable (5-7)	11	36,7	9	30	
Fácil de aplicar (8-10)	7	23,3	21	70	
Total	30	100	30	100	

Tabla 17.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre facilidad de aplicación en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

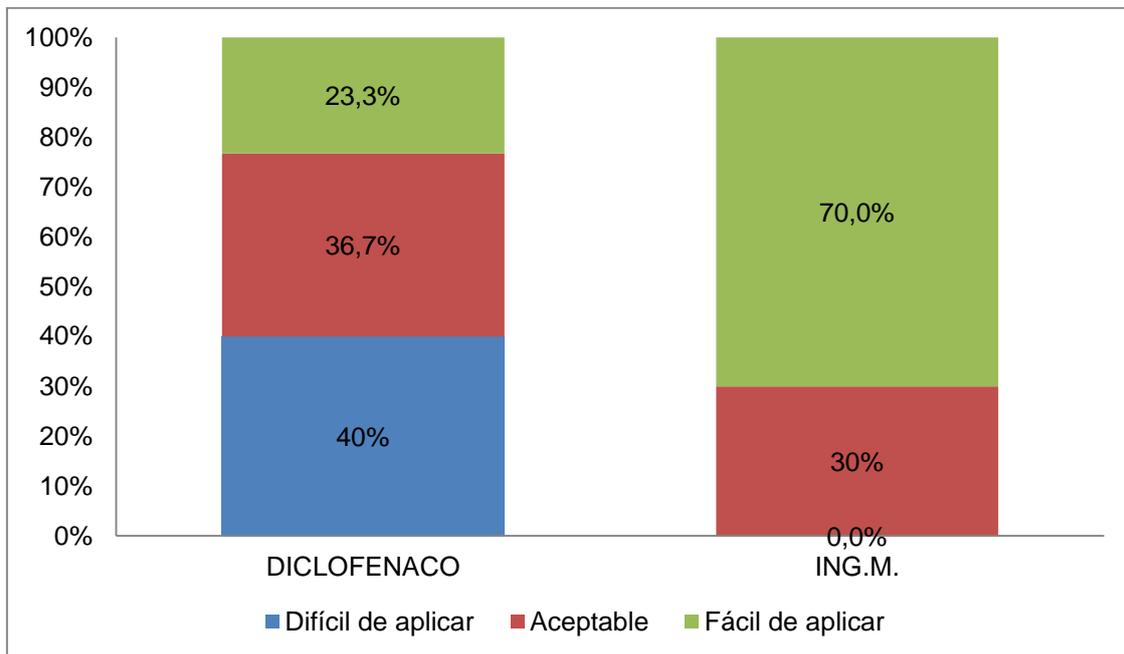


Gráfico 10.-Comparativa intraindividual sobre la facilidad de aplicación en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por el mismo paciente la facilidad de aplicación entre la TFD y el ING.M., ni al comparar el imiquimod con el diclofenaco.

	<b>TFD</b>	<b>TFD</b>	
<b>DICLOFENACO</b>	TFD	<b>DICLOFENACO</b>	
<b>IMIQUIMOD</b>	TFD	N.S	<b>IMIQUIMOD</b>
<b>ING.M.</b>	N.S	ING.M.	ING.M.

N.S= No hubo diferencias estadísticamente significativas  
 En el recuadro se especifica el tratamiento más fácil de aplicar con significación estadística

Tabla 18.- Tabla resumen facilidad de aplicación.

### 3.2 Factores asociados a la facilidad de aplicación

No se encontraron diferencias significativas cuando se relacionaron el tipo de convivencia, codificándolo en dos grupos (vive solo/ no vive solo) con la facilidad de aplicación.

Tampoco se encontraron diferencias significativas al relacionar el nivel de estudios con la facilidad de aplicación.

**13. Resultados sobre la eficacia subjetiva del tratamiento.**

El tratamiento de campo para las QA mejor valorado desde el punto de vista del resultado subjetivo fue la TFD con una media de 8,2, seguido del ING.M. con un valor medio de 7,7, un 7,4 para el imiquimod y un 5,2 para el diclofenaco. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (P =0,00).

EFICACIA SUBJETIVA	N	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
TFD	115	8,2	1,96	7,84-8,56	<0,001
IMIQUIMOD	90	7,4	2,41	6,93-7,94	
DICLOFENACO	64	5,2	2,63	4,55-5,86	
ING.M.	62	7,7	1,92	7,24-8,21	

Tabla 19.- Eficacia subjetiva del tratamiento (media).

Al evaluar la eficacia subjetiva en categorías, se observó que el tratamiento que tuvo una mayor proporción de pacientes que consideraban el tratamiento como muy eficaz fue la TFD con un 64,3%, seguido muy de cerca con un 63% por el ING.M., posteriormente del imiquimod con un 52,2% y por último un 26,6% con el diclofenaco. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p =0,00).

RESULTADOS

	TFD		DICLOFENACO		IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Resultado poco eficaz (0-4)	4	3,5	24	37,5	7	7,8	2	3,2	<0,001
Resultado moderadamente eficaz (5-7)	37	32,2	23	36	36	40	21	34	
Resultado muy eficaz (8-10)	74	64,3	17	26,6	47	52,2	39	63	
Total	115	100	64	100	90	100	62	100	

Tabla 20.- Tabla de contingencia, porcentajes respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento.

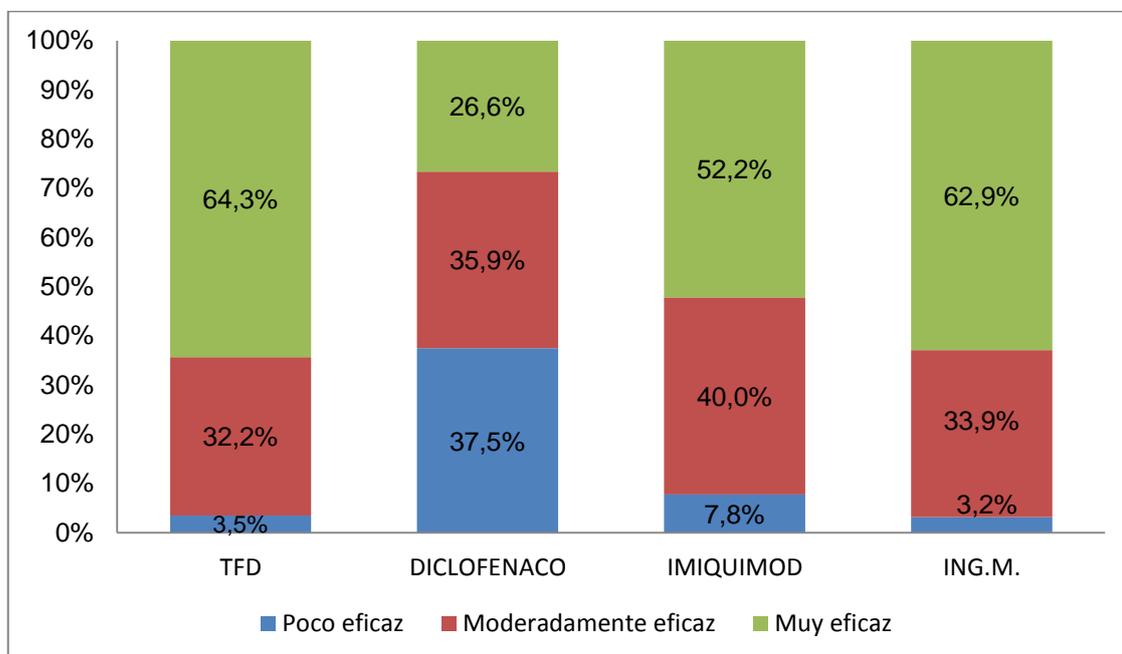


Gráfico 11.- Porcentajes respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento.

**4.1 Comparativa intraindividual entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente respecto a la eficacia subjetiva del tratamiento.**

Al comparar la percepción intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con dos tratamientos distintos, las únicas diferencias estadísticamente significativas que se encontraron fueron entre la TFD y el imiquimod y entre el diclofenaco y el ING.M.

**4.1.1 Eficacia subjetiva del tratamiento: TFD vs imiquimod**

Como se puede observar en la tabla 19 al comparar la percepción intraindividual de la eficacia subjetiva de la TFD y el imiquimod, se pudo constatar de manera significativa que un 64,8% de los pacientes consideraban estar muy satisfechos con la eficacia de la TFD, mientras que un 22,2% concluyeron estar muy satisfechos con la eficacia del imiquimod.

	TFD		IMIQUIMOD		P
	N	%	N	%	
Resultado poco eficaz (0-4)	1	1,9	20	37	<0,001
Resultado moderadamente eficaz (5-7)	18	33,3	22	40,7	
Resultado muy eficaz (8-10)	35	64,8	12	22,2	
Total	54	100	54	100	

**Tabla 21.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.**

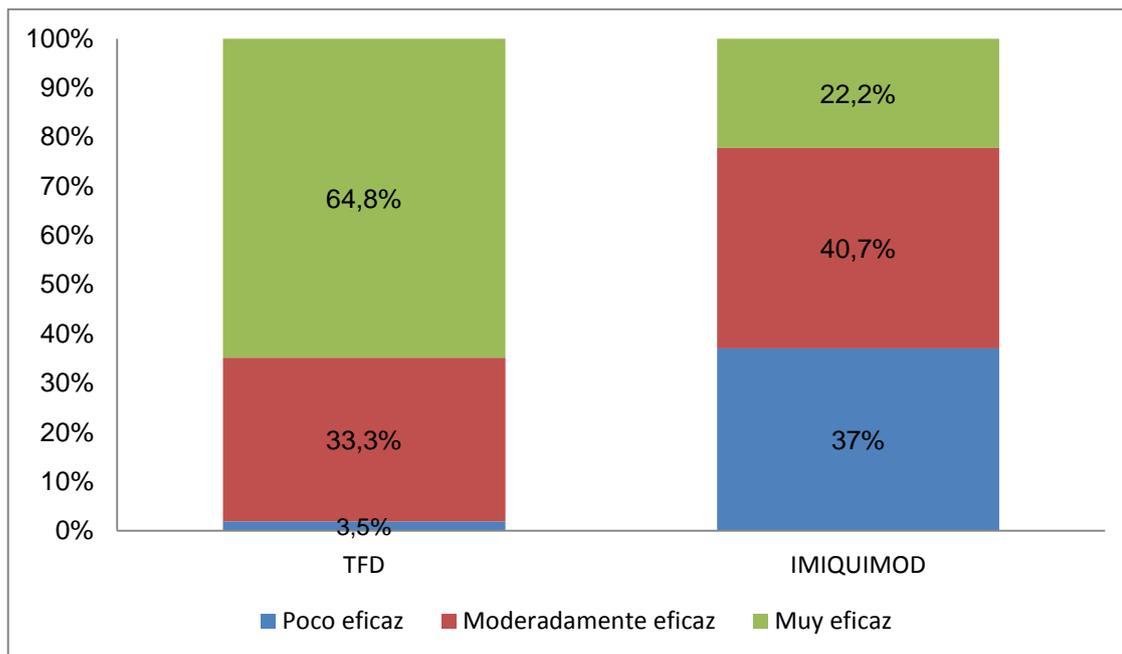


Gráfico 12.-Comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.

**4.1.2. Eficacia subjetiva del tratamiento: diclofenaco vs ING.M.**

Al comparar el diclofenaco con el ING.M. (Tabla 22) se observó que un 46,7% de los pacientes consideraron poco eficaz al diclofenaco y solo el 3,3% consideró poco eficaz el ING.M. Así mismo, de estos pacientes tratados con estos dos medicamentos, el 23,3% consideró muy eficaz el tratamiento con diclofenaco y 63,3% consideró como muy eficaz al ING.M.

	DICLOFENACO		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Resultado poco eficaz (0-4)	14	46,7	1	3,3	<0,001
Resultado moderadamente eficaz (5-7)	9	30	10	33,3	
Resultado muy eficaz (8-10)	7	23,3	19	63,3	
Total	30	100	30	100	

Tabla 22.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

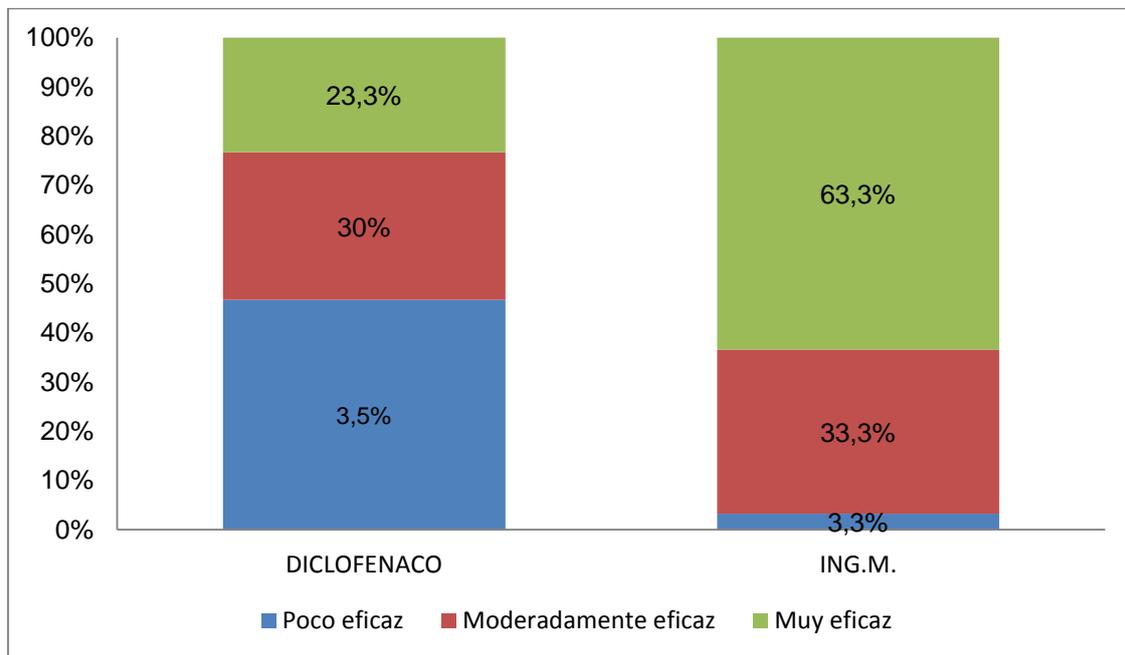


Gráfico 13.-Comparativa intraindividual sobre la eficacia subjetiva del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

	<b>TFD</b>		
<b>DICLOFENACO</b>	N.S	<b>DICLOFENACO</b>	
<b>IMIQUIMOD</b>	TFD	N.S	<b>IMIQUIMOD</b>
<b>ING.M.</b>	N.S	ING.M.	N.S

N.S= No hubo diferencias estadísticamente significativas  
 En el recuadro se especifica el tratamiento más eficaz con significación estadística

Tabla 23.- Tabla resumen. Eficacia subjetiva de tratamientos.

**14. Resultados sobre la percepción de la duración del tratamiento**

Cuando se preguntó a los pacientes sobre la duración del tratamiento, como se puede observar en la tabla 24, la mayoría de pacientes tratados valoró al ING.M. como un tratamiento corto con una media de 1,7, así mismo, la TFD también fue valorada como un tratamiento corto con una media de 2. El imiquimod con una puntuación media de 4,5 y el diclofenaco con un valor medio de 5,2, son considerados tratamientos moderadamente largos. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	N	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
TFD	115	2	2,41	1,60-2,49	<0,001
IMIQUIMOD	88	4,5	1,87	4,18-4,98	
DICLOFENACO	64	5,2	2,58	4,61-5,89	
IM	62	1,7	1,77	1,27-2,18	

Tabla 24.- Percepción acerca de la duración del tratamiento (media).

## RESULTADOS

Al comparar la percepción sobre la duración del tratamiento entre los 4 grupos según la relación basada en el cálculo de porcentajes, se constató que el grado de satisfacción fue diferente entre los grupos de forma significativa ( $p < 0,001$ ) y como se puede observar en la tabla de contingencia con los resultados cabe destacar que ningún paciente consideró al ING.M. como un tratamiento largo, 4 pacientes (3,5%) consideraron que la TFD les había resultado un tratamiento largo, sin embargo un 28,1% consideraron que el diclofenaco resultó ser un tratamiento largo y un 26,1% opinaron esto del imiquimod.

El mayor porcentaje de pacientes que consideraron el tratamiento largo, se encontró en el grupo de los pacientes tratados con diclofenaco con un 28,1%. Por el contrario, no encontramos ningún paciente tratado con ING.M. que consideró el tratamiento largo, así mismo, el mayor porcentaje de pacientes que puntuó el tratamiento como de duración corta correspondió al grupo de pacientes tratados con ING.M. (83,9%).

	TFD		DICLOFENACO		IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	85	74,6	19	29,7	23	26,1	52	84	<0,001
Tratamiento aceptable (5-7)	25	21,9	27	42,2	58	66	10	16	
Tratamiento largo (8-10)	4	3,5	18	28,1	7	8	0	0	
Total	114	100	64	100	88	100	62	100	

**Tabla 25.- Tabla de contingencia sobre percepción de la duración del tratamiento entre grupos.**

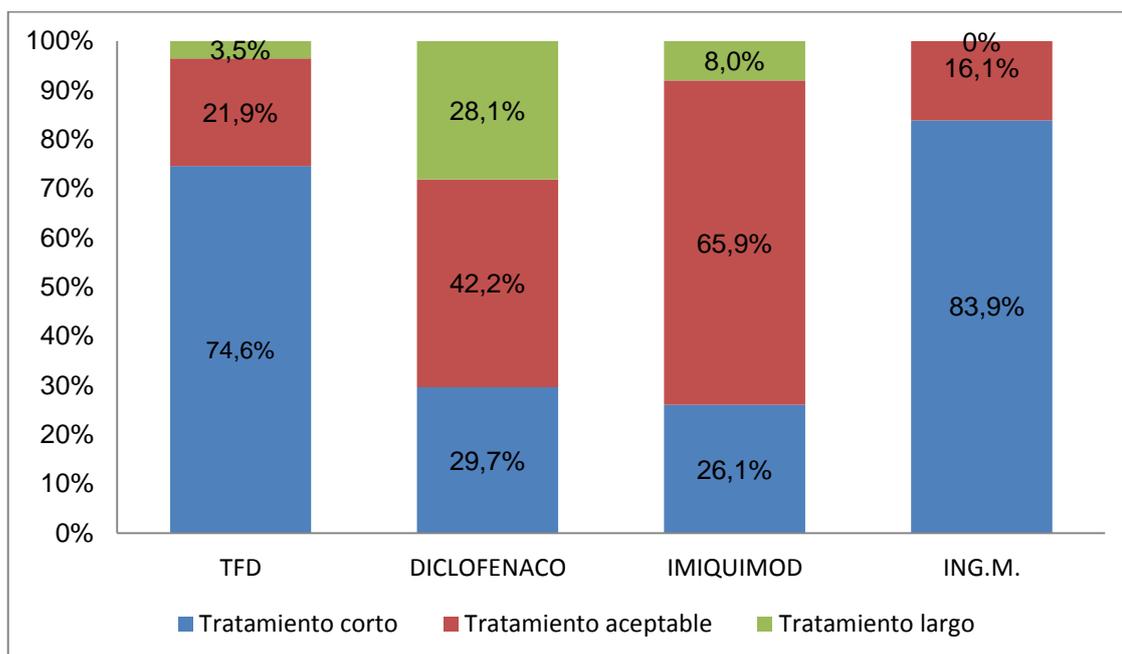


Gráfico 14.-Percepción de la duración del tratamiento, comparativa entre grupos.

### 5.1 Comparativa intraindividual de dos tratamientos recibidos por el mismo paciente respecto a la duración del tratamiento

A continuación se detallan los resultados significativos de las comparativas de dos tratamientos en un mismo paciente respecto a la percepción intraindividual de la duración del tratamiento, en términos de duración corta, duración aceptable (entre corto y largo) y duración larga.

#### 5.1.1 Duración del tratamiento: TFD vs imiquimod

De los 78 pacientes tratados con TFD e imiquimod, el 73,1% consideró a la TFD como un tratamiento corto frente a un 21,8% que consideró que el imiquimod era un tratamiento corto. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

	TFD		IMIQUIMOD		P
	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	57	73,1	17	21,8	<0,001
Tratamiento aceptable (5-7)	17	21,8	54	69,2	
Tratamiento largo (8-10)	4	5,1	7	9	
Total	78	100	78	100	

Tabla 26.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.

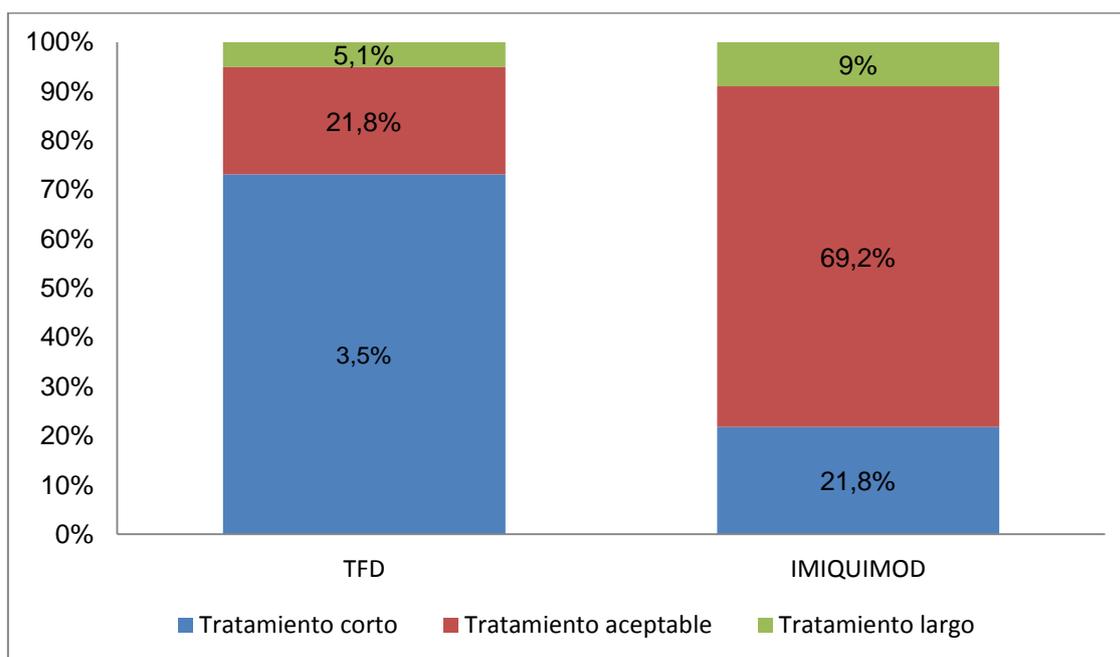


Gráfico 15.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD e imiquimod.

### 5.1.2. Duración del tratamiento: TFD vs diclofenaco

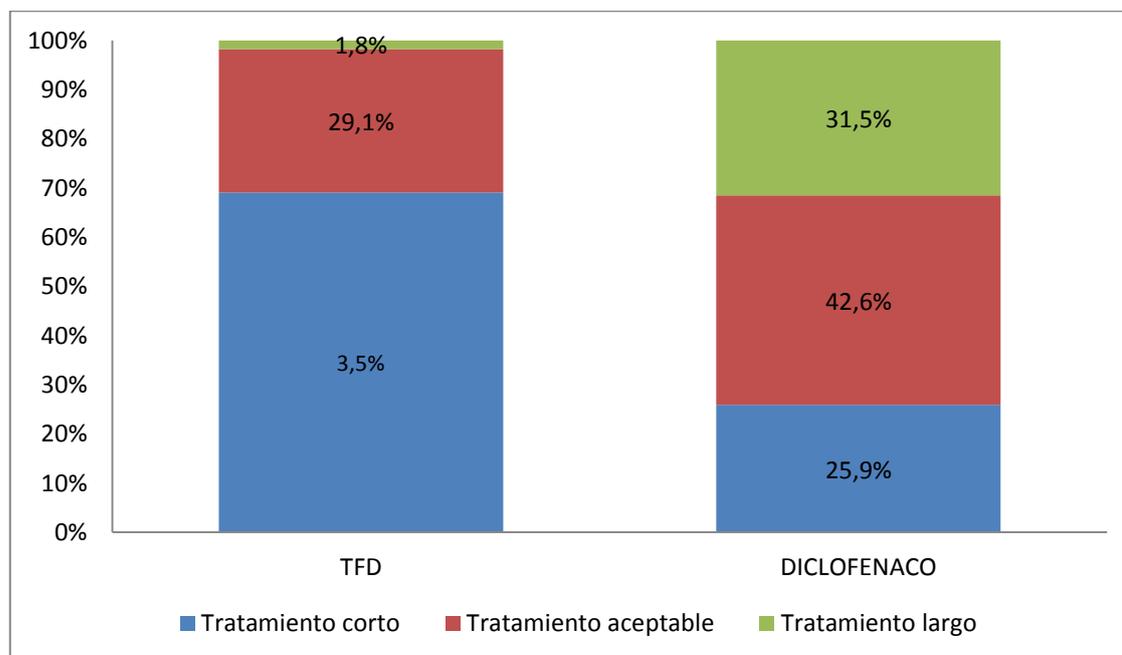
Como se puede observar en la tabla 27, los pacientes que fueron tratados con TFD y diclofenaco, consideraron en su mayoría (69%) que la TFD había sido un tratamiento corto, frente a un 25,9% que opinó que el diclofenaco le había

## RESULTADOS

resultado un tratamiento corto. Así mismo, un 31,5% consideró que el diclofenaco era un tratamiento largo frente a un 1,8% que pensaba que la TFD era un tratamiento largo. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

	TFD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	38	69	14	26	<0,001
Tratamiento aceptable (5-7)	16	29,1	23	42,6	
Tratamiento largo (8-10)	1	1,8	17	31,5	
Total	55	100	54	100	

**Tabla 27.-** Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.



**Gráfico 16.-**Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.

**5.1.3. Duración del tratamiento: imiquimod vs diclofenaco**

Respecto a la comparativa intraindividual de pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco, cabe destacar que un 9,7% de los pacientes calificaron como un tratamiento largo el imiquimod frente a un 36,7% que pensaban que el diclofenaco era un tratamiento largo.

Un 16,1% dijo que el imiquimod era un tratamiento corto y un 26,7% que era corto el diclofenaco. Estos resultados expuestos en la tabla 28 fueron estadísticamente significativos.

	IMIQUIMOD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	5	16,1	8	26,7	= 0,009
Tratamiento aceptable (5-7)	23	74,2	11	36,7	
Tratamiento largo (8-10)	3	9,7	11	36,7	
Total	31	100	30	100	

**Tabla 28.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.**

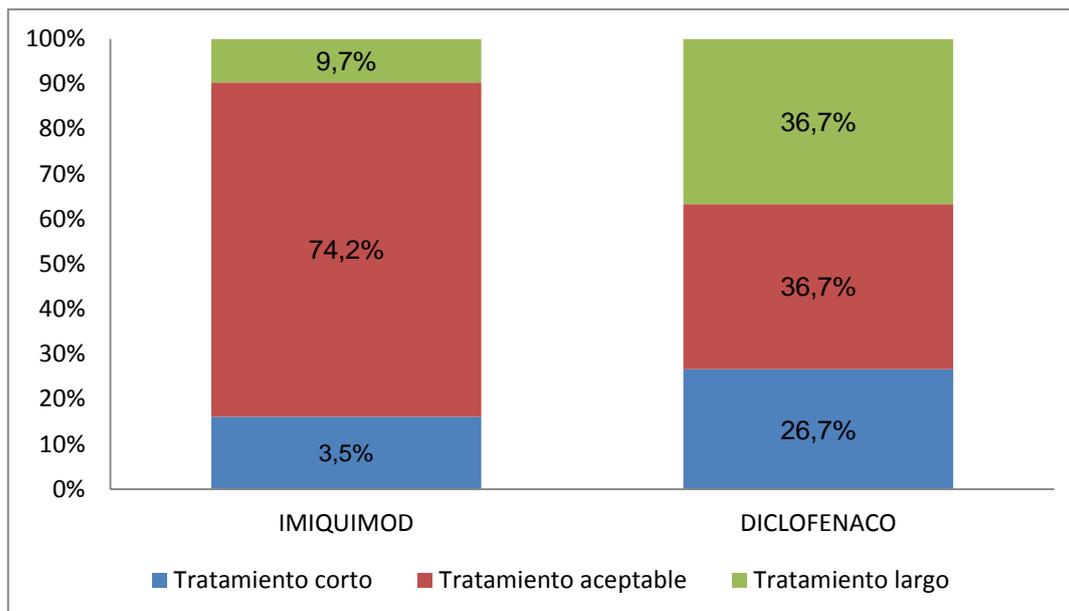


Gráfico 17.-Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.

#### 5.1.4. Duración del tratamiento: imiquimod vs ING.M.

Al comparar por un mismo paciente tratado con imiquimod e ING.M. la duración del tratamiento, destacó que a ningún paciente le pareció el ING.M. un tratamiento largo y un 8,3% calificó como largo el tratamiento del imiquimod, el 86,1% pensaba que el ING.M. era un tratamiento corto y un 25% que el imiquimod era un tratamiento corto. Estos resultados fueron altamente significativos (Tabla 29).

	IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	9	25	31	86,1	<0,001
Tratamiento aceptable (5-7)	24	66,7	5	13,9	
Tratamiento largo (8-10)	3	8,3	0	0	
Total	36	100	36	100	

Tabla 29.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.

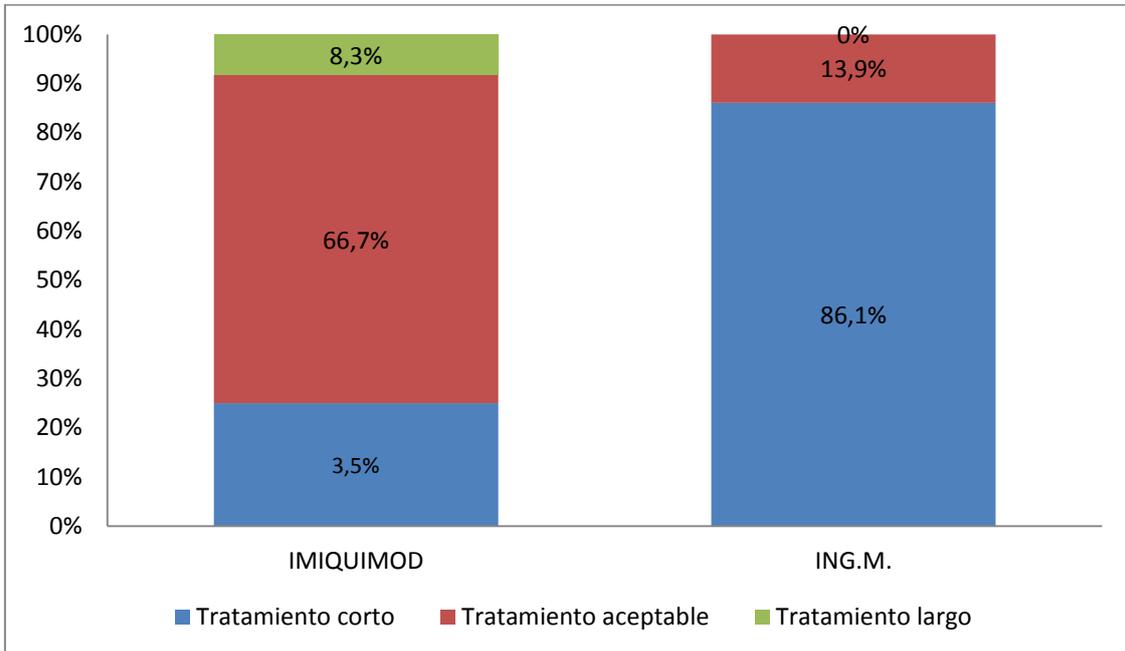


Gráfico 18.- Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con imiquimod e ING.M.

#### 5.1.5 Duración del tratamiento: diclofenaco vs ING.M.

Al comparar el diclofenaco con el ING.M. por los pacientes tratados con estos dos tratamientos, destacó de una manera significativa que al igual que en la comparativa anterior, ningún paciente opinó que el ING.M. era un tratamiento largo, sin embargo, un 30% consideró que el diclofenaco era un tratamiento largo. Un 78,1% opinó que el ING.M. era un tratamiento corto mientras que un 23,3% consideró que el diclofenaco era un tratamiento corto. Estos resultados se pueden observar en la tabla 30.

RESULTADOS

	DICLOFENACO		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Tratamiento corto (0-4)	7	23,3	25	78	<0,001
Tratamiento aceptable (5-7)	14	46,7	7	21,9	
Tratamiento largo (8-10)	9	30	0	0	
Total	30	100	32	100	

Tabla 30.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

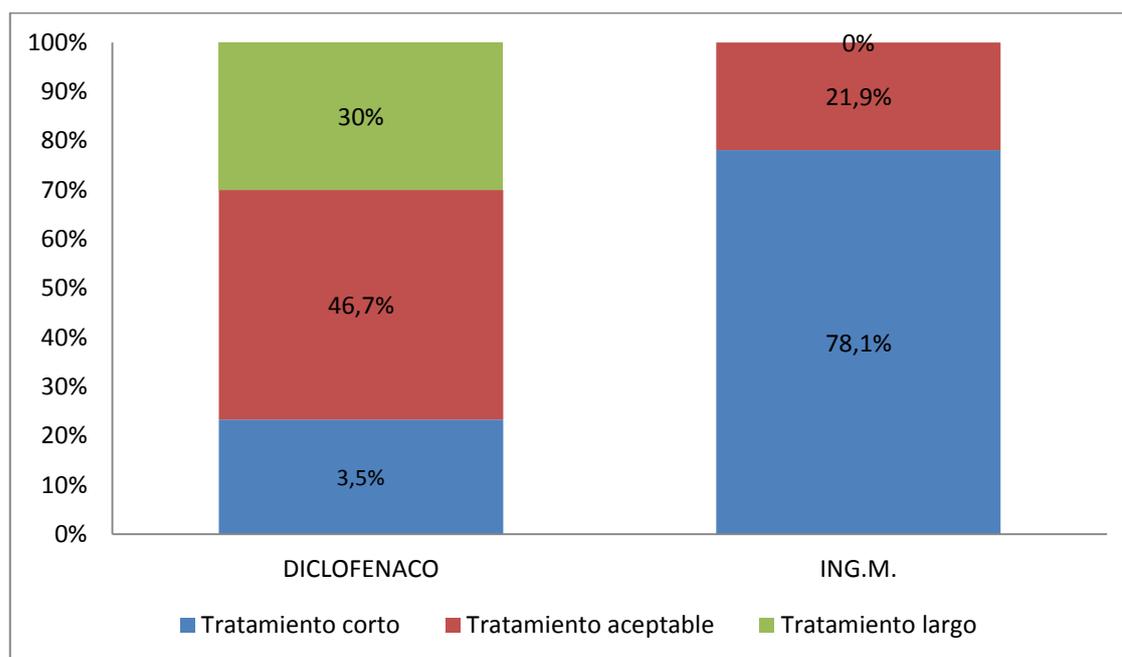


Gráfico 19.-Comparativa intraindividual sobre la duración del tratamiento en pacientes tratados con diclofenaco e ING.M.

	<b>TFD</b>		
<b>DICLOFENACO</b>	TFD	<b>DICLOFENACO</b>	
<b>IMIQUIMOD</b>	TFD	DICLOFENACO	<b>IMIQUIMOD</b>
<b>ING.M.</b>	N.S	ING.M.	ING.M.

N.S= No hubo diferencias estadísticamente significativas  
En el recuadro se especifica el tratamiento más corto con significación estadística

Tabla 31.- Tabla resumen: duración del tratamiento

**15. Resultados sobre el grado de molestias**

El tratamiento considerado por los pacientes como más molesto como se puede observar en la tabla 32, fue la TFD con un valor medio de 5,8, seguido del imiquimod con una puntuación media de 4,5, el ING.M. recibió un 3,6 de puntuación media y el diclofenaco un 2,8 de valor medio. Estos resultados fueron altamente significativos.

GRADO DE MOLESTIAS	N	Media	Desviación típica	Intervalo 95%	P
TFD	115	5,8	2,8	5,25-6,32	<0,001
IMIQUIMOD	90	4,5	2,4	4,01-5,03	
DICLOFENACO	64	2,8	2,4	2,15-3,38	
ING.M.	62	3,6	2,3	2,97-4,16	

Tabla 32.- Percepción del grado de molestias (media).

Al comparar el grado de molestias entre los 4 grupos según la relación basada en el cálculo de porcentajes, se constató como se evidencia en la tabla 33, que el grado de molestias fue diferente entre los grupos de forma significativa ( $p < 0,001$ ).

El mayor porcentaje de pacientes muy molestos lo encontramos en el grupo de los pacientes tratados con TFD (38,3%) y el menor porcentaje de pacientes muy molestos lo encontramos en el grupo de los tratados con diclofenaco (4,7%). Así mismo, el mayor porcentaje de pacientes poco molestos lo encontramos en el grupo de pacientes tratados con diclofenaco (68,8%) seguido de cerca por el grupo de pacientes tratados con ING.M. (59,7%).

	TFD		DICLOFENACO		IMIQUIMOD		ING.M.		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	32	27,8	44	68,8	34	37,8	37	59,7	<0,001
Algo molesto (5-7)	39	34	17	26,6	41	45,6	20	32,3	
Muy molesto (8-10)	44	38,3	3	4,7	15	16,7	5	8,1	
Total	115	100	90	100	90	100	62	100	

Tabla 33.- Tabla de contingencia sobre las molestias percibidas comparando entre grupos.

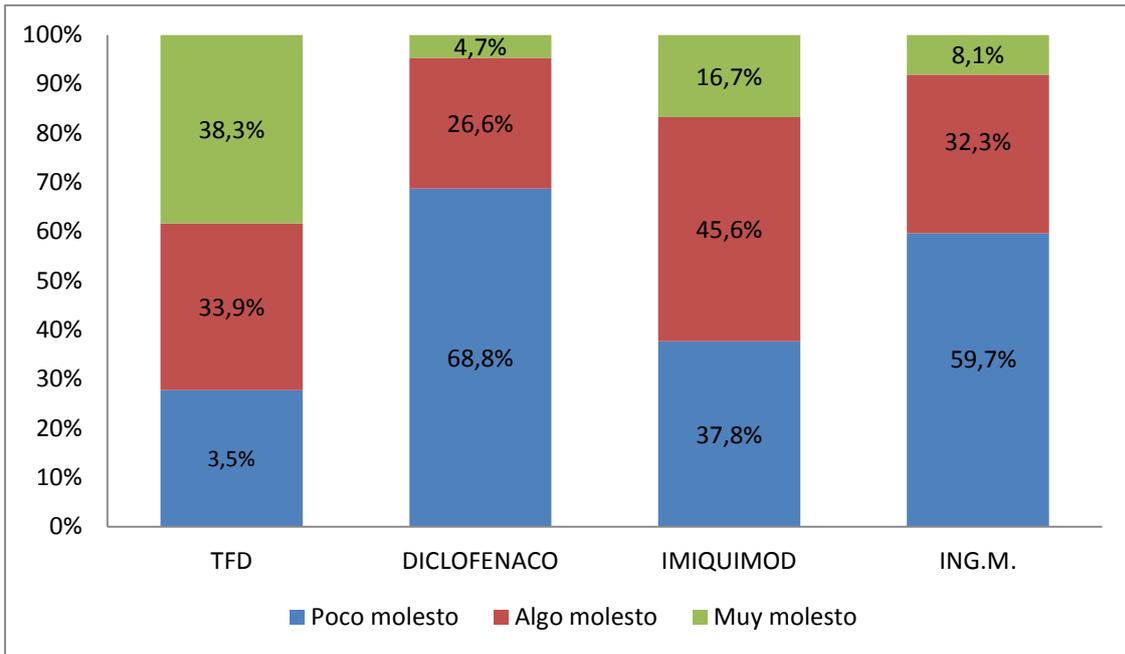


Gráfico 20.-Molestias percibidas comparando entre grupos.

### 6.1 Comparativa intraindividual de dos tratamientos recibidos por el mismo paciente respecto al grado de molestias

Cuando se analizaron los resultados de la comparativa intraindividual de las molestias percibidas, entre dos tratamientos recibidos por un mismo paciente, resultaron significativas las comparativas entre la TFD e imiquimod, entre la TFD y el diclofenaco, TFD y el ING.M., y también entre el Imiquimod y diclofenaco.

#### 6.1.1. Grado de molestias: TFD vs imiquimod

Entre la TFD y el imiquimod, se observó que un 30,4% de los pacientes percibían como poco molesto el imiquimod frente a un 25,3% que consideraban la TFD como poco molesta. Llamó la atención que un 19% de los pacientes tratados con ambos medicamentos, declararon que el imiquimod les había resultado muy molesto frente a un 41,8% de los pacientes que consideraban muy molesto el tratamiento con TFD, sin embargo un 30,4% consideró que el imiquimod había sido un tratamiento poco molesto, mientras que un 25,3% declaró que la TFD había sido un tratamiento poco molesto, como se puede observar en la tabla 34.

	TFD		IMIQUIMOD		P
	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	20	25,3	24	30,4	<0,001
Algo molesto (5-7)	26	32,9	40	50,6	
Muy molesto (8-10)	33	41,8	15	19	
Total	79	100	79	100	

Tabla 34.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre las molestias percibidas en pacientes tratados con TFD e imiquimod.

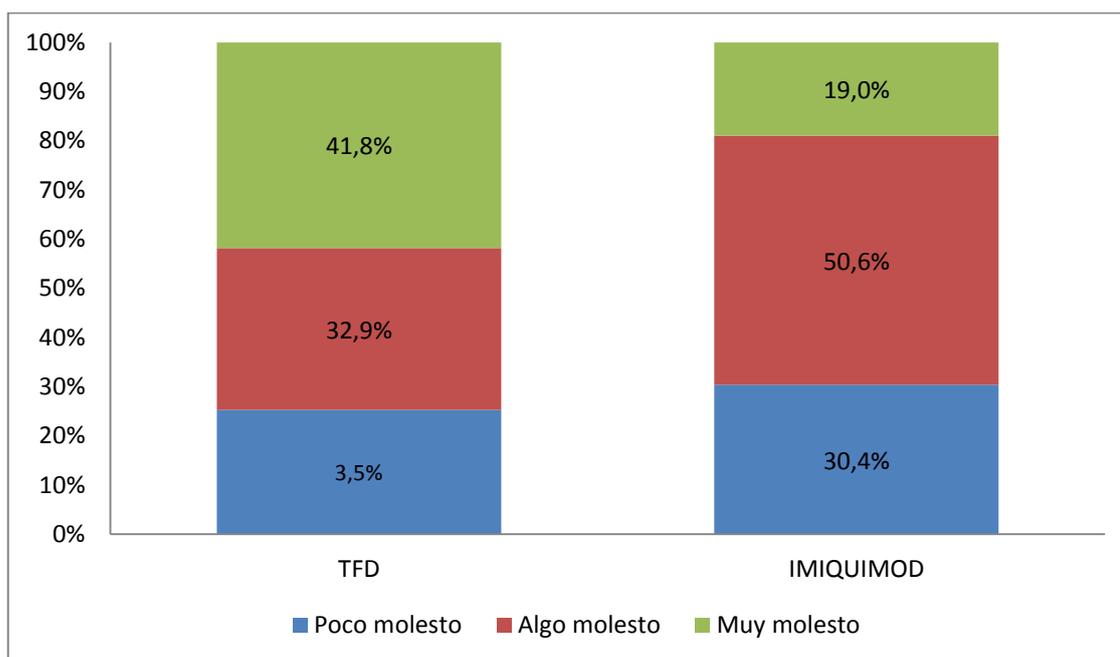


Gráfico 21.- Comparativa intraindividual sobre las molestias percibidas en pacientes tratados con TFD e imiquimod.

**6.1.2 Grado de molestias: TFD vs diclofenaco**

En la comparativa entre la TFD y el diclofenaco respecto al grado de molestias, destacó que mientras un 37,0% percibió la TFD como un tratamiento muy molesto, un 3,7% consideró muy molesto el tratamiento con diclofenaco. Así mismo, como se puede observar en la tabla 35, un 66,7% de los pacientes consideraban como poco molesto el diclofenaco y un 31,5% consideraron poco molesto el tratamiento con TFD.

	TFD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	17	31,5	36	66,7	= 0,06
Algo molesto (5-7)	17	31,5	16	29,6	
Muy molesto (8-10)	20	37	2	3,7	
Total	54	100	54	100	

**Tabla 35.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre el grado de molestias percibido en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.**

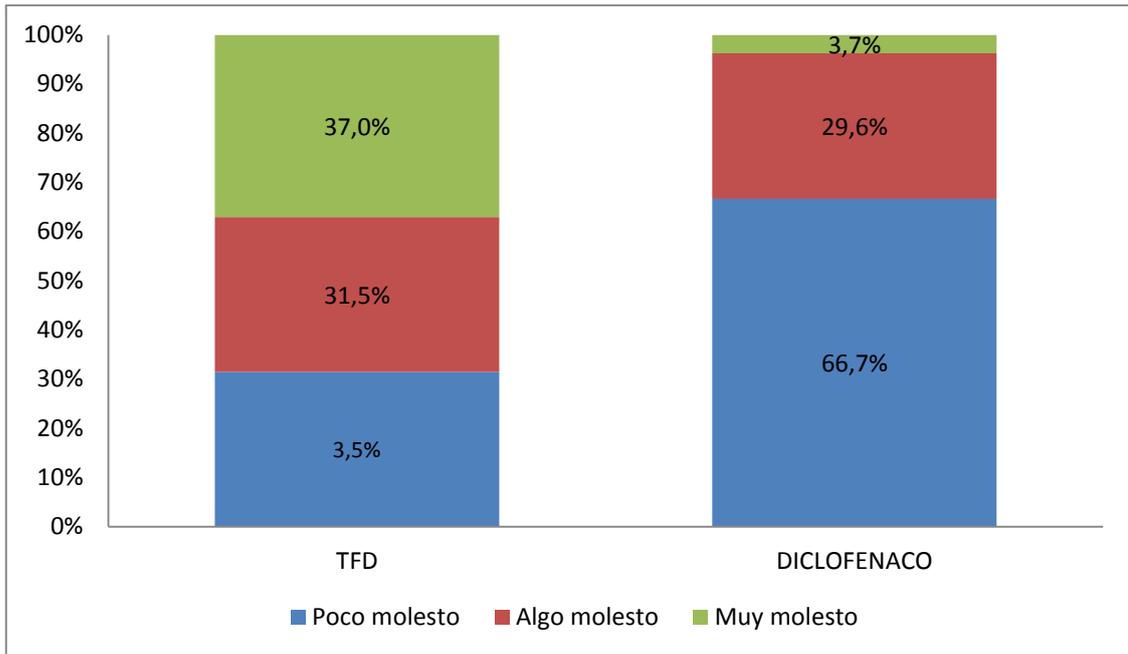


Gráfico 22.-Comparativa intraindividual sobre el grado de molestias percibido en pacientes tratados con TFD y diclofenaco.

### 6.1.3. Grado de molestias; TFD vs ING.M.

De los 49 pacientes que fueron tratados con TFD e ING.M., se puede observar en la tabla 36, que 4 pacientes (8,2%) consideraron el ING.M. como un tratamiento muy molesto frente a un 55,1 % que consideraban que la TFD era un tratamiento muy molesto. Así mismo, un 57,1% consideró al ING.M. como un tratamiento poco molesto, frente a un 22,4% que consideró a la TFD como un tratamiento poco molesto.

	TFD		ING.M.		P
	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	11	22,4	28	57	<0,001
Algo molesto (5-7)	11	22,4	17	34,7	
Muy molesto (8-10)	27	55	4	8,2	
Total	49	100	49	100	

Tabla 36.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con TFD e ING.M.

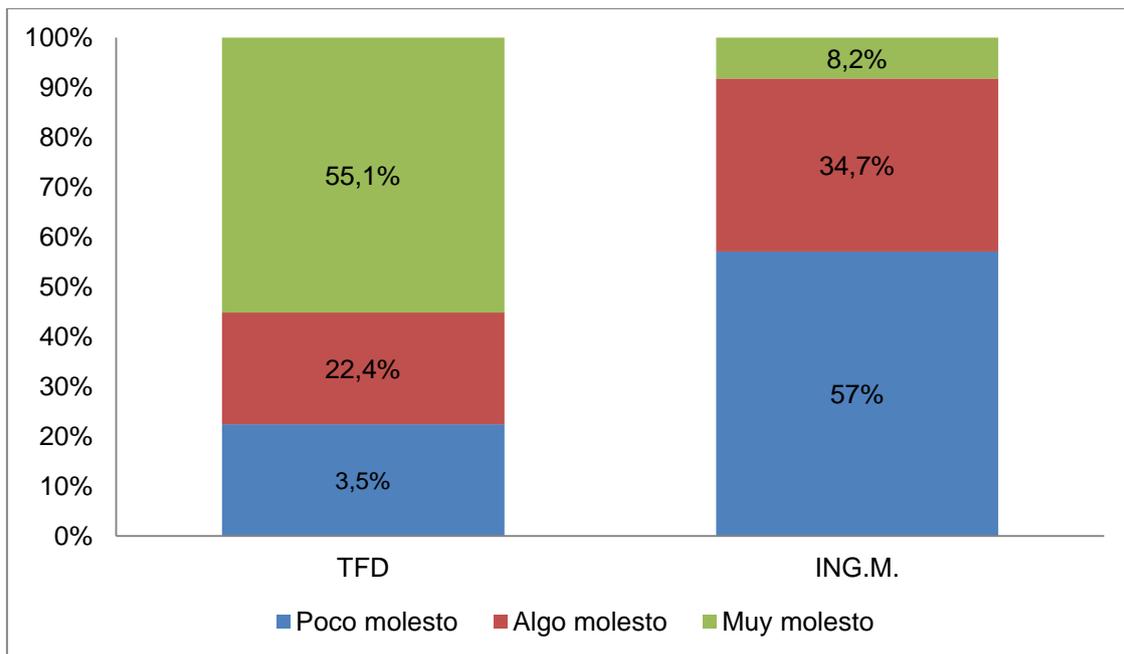


Gráfico 23.-Comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con TFD e ING.M.

**6.1.4 Grado de molestias: imiquimod vs diclofenaco**

También encontramos diferencias significativas al comparar el imiquimod con el diclofenaco , destacando que el 28% de los pacientes tratados con ambos medicamentos consideraron que el imiquimod había sido un tratamiento muy molesto frente a un 9,4% que consideró que el diclofenaco había resultado ser un tratamiento muy molesto. Como se puede observar en la tabla 37, 8 pacientes (25%) percibieron al imiquimod como un tratamiento poco molesto y 22 pacientes (68,8%) consideraron que el diclofenaco había sido poco molesto.

	IMIQUIMOD		DICLOFENACO		P
	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	8	25	22	68,8	= 0,002
Algo molesto (5-7)	15	47	7	22	
Muy molesto (8-10)	9	28	3	9,4	
Total	32	100	32	100	

**Tabla 37.- Tabla de contingencia, comparativa intraindividual sobre la percepción del grado de molestias en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.**

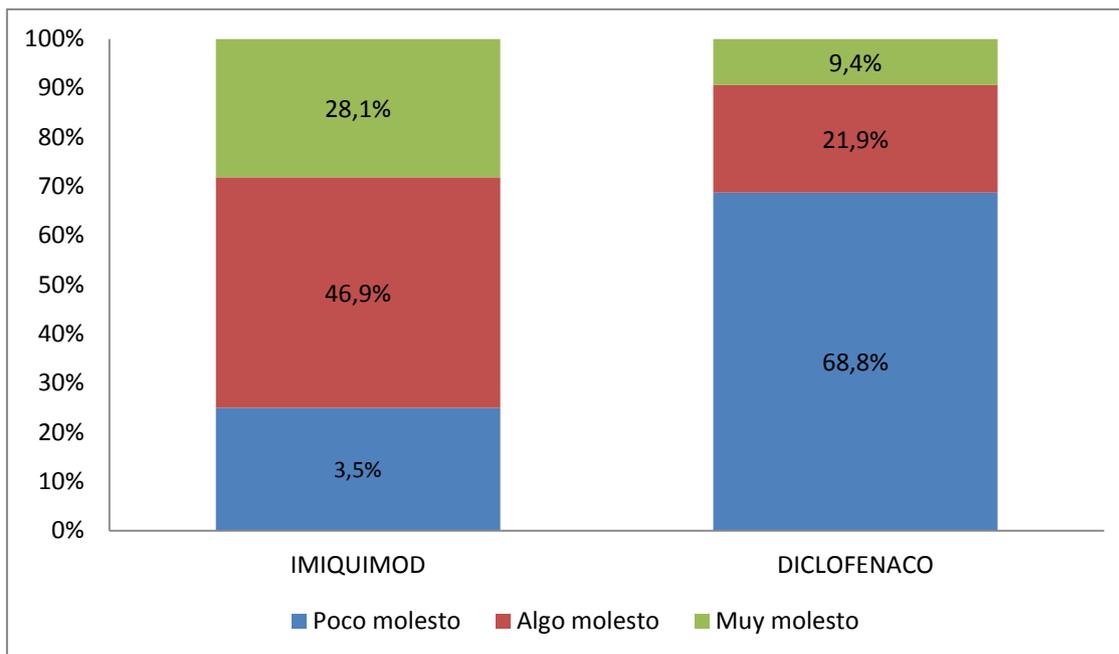


Gráfico 24.-Comparativa intraindividual respecto al grado de molestias percibidas en pacientes tratados con imiquimod y diclofenaco.

	TFD		
DICLOFENACO	TFD	DICLOFENACO	
IMIQUIMOD	TFD	IMIQUIMOD	IMIQUIMOD
ING.M.	TFD	N.S	N.S

N.S= No hubo diferencias estadísticamente significativas  
 En el recuadro se especifica el tratamiento más molesto con significación estadística

Tabla 38.- Tabla resumen: comparativa molestias percibidas.

**6.2 Factores asociados al grado de molestias**

No se encontraron diferencias significativas al relacionar el grado de molestias con enfermedades crónicas ni tampoco con el consumo de analgesia de manera habitual. Sin embargo, como se puede observar en la tabla 39, sí que se encontraron diferencias significativas ( $p=0,034$ ) al comparar el grado de molestias de la TFD con el fototipo de piel.

La mayoría de los pacientes tratados con TFD que notó pocas molestias tenía un fototipo de piel claro tipo I-II, (33,3%) frente a un 14,7% con fototipos III-IV. Sin embargo, de los pacientes que declararon muchas molestias con la TFD, un 39,5% correspondía a los pacientes con fototipos I-II frente a un 35,3% que tenía el fototipo III-IV.

TFD	Fototipo I- II		Fototipo III-IV		P
	N	%	N	%	
Poco molesto (0-4)	27	33,3	5	14,7	=0,034
Algo molesto (5-7)	22	27,7	17	50	
Muy molesto (8-10)	32	39,5	12	35,3	
Total	81	100	34	100	

**Tabla 39.- Relación entre el grado de molestias y el fototipo de piel en el tratamiento con TFD.**

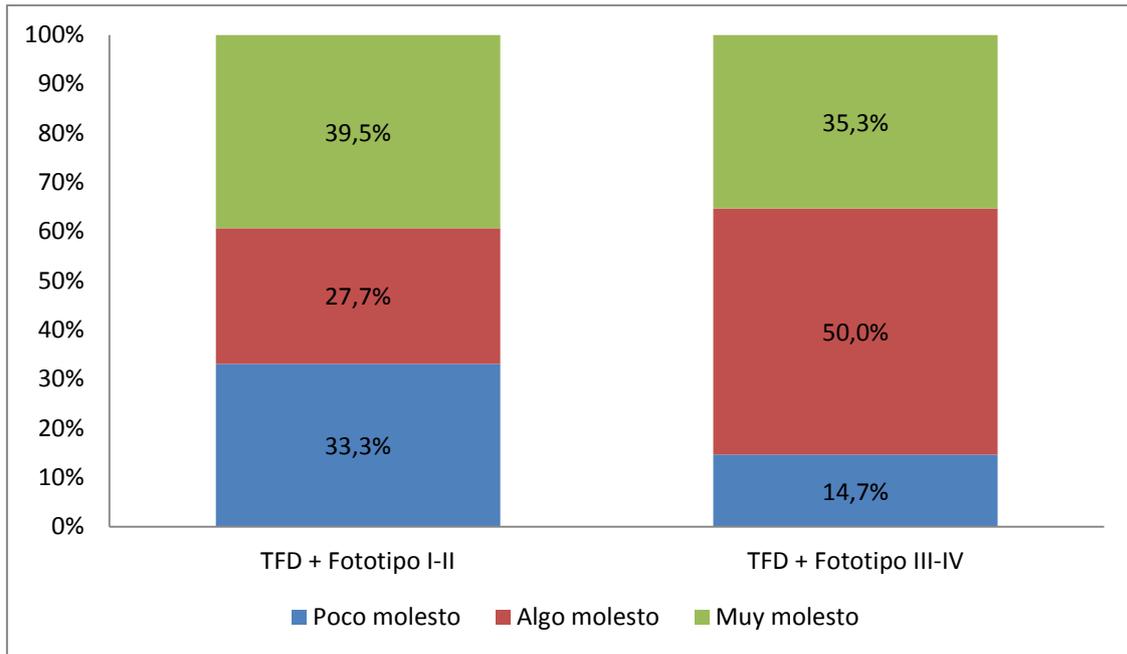


Gráfico 25.-Relación entre el grado de molestias y el fototipo de piel en el tratamiento con TFD.

## 16. Resultados sobre el nivel de adherencia

### 7.1 Pacientes que abandonaron el tratamiento

El mayor nivel de abandonos lo encontramos en los pacientes que fueron tratados con el diclofenaco, seguidos de la TFD y del imiquimod. Llamó la atención como se puede observar en la tabla 40 e ilustrado en el gráfico 26, que ningún paciente tratado con ING.M. abandonó el tratamiento.

	TFD	IMIQUIMOD	DICLOFENACO	ING.M.
<b>Nº</b>	115	91	64	63
<b>Nº abandonos</b>	10	9	12	0
<b>%</b>	8,70%	9,89%	18,75%	0,00%

Tabla 40.- Número de abandonos por tratamiento.

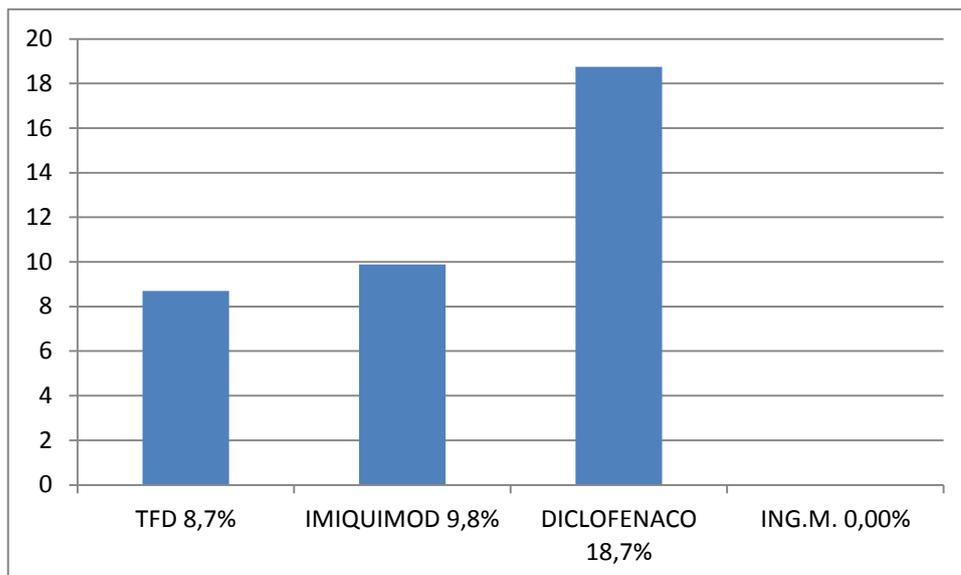


Gráfico 26.-Número de abandonos por tratamiento.

### 7.2 Pacientes que repetirían el tratamiento

Ante la pregunta de si volverían a tratarse con un determinado tratamiento, como se puede observar en la tabla 41 e ilustrado en el gráfico 27, llamó la atención que todos los pacientes tratados con ING.M. repetirían este tratamiento, y de los 115 tratados con TFD solo 87 pacientes (75,65%) volverían a tratarse.

	TFD	IMIQUIMOD	DICLOFENACO	ING.M.
Nº	115	91	64	63
Nº Repetirían	87	78	51	63
%	75,65%	85,71%	79,69%	100,00%

Tabla 41.- Número de pacientes que repetirían el tratamiento.

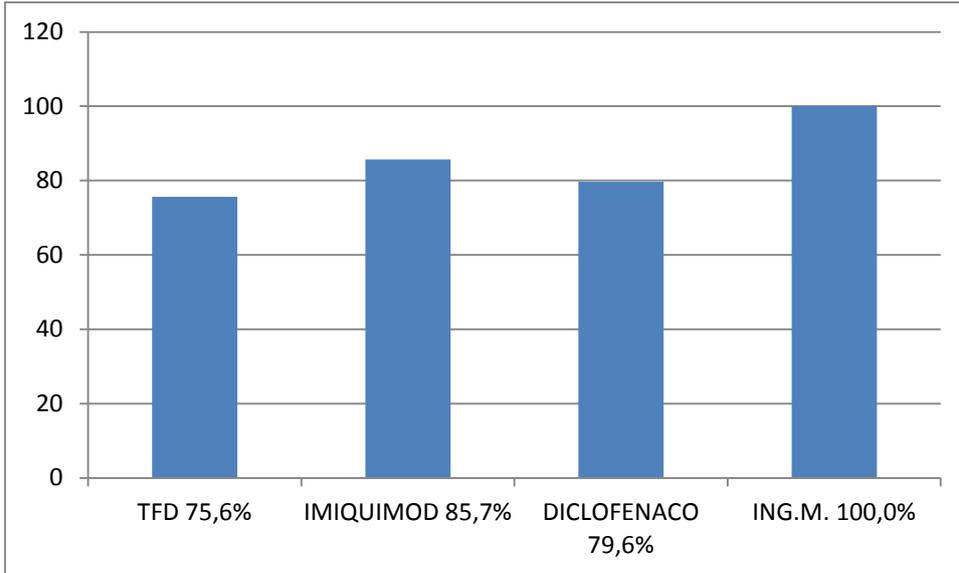


Gráfico 27.- Número de pacientes que repetirían el tratamiento.



## VII. DISCUSIÓN



### 1. Análisis descriptivo

En la mayoría de los estudios publicados se constata que las QA afectan principalmente a personas de más de 70 años de **edad**. La mediana de edad de nuestro estudio fue de 75 años lo que concuerda perfectamente con la literatura<sup>(7,30,123-126)</sup>. La QA es poco frecuente en las personas jóvenes ya que aparece en zonas fotoexpuestas de individuos que han sido sometidos a radiación ultravioleta de forma crónica y especialmente en aquellos con fototipos claros y edad avanzada<sup>(27,125,127,128)</sup>.

Respecto a la distribución por **sexos**, en nuestro trabajo hubo un porcentaje del 90,8% en hombres y del 9,2% en mujeres, coincidiendo con otros estudios publicados<sup>(30,129,130)</sup>. La mayor prevalencia en hombres que en mujeres se explica de manera parcial por la mayor exposición solar, generalmente sin fotoprotección, debido al trabajo al aire libre.

Así mismo, los pacientes con QA suelen presentar **fototipos** I-II de Fitzpatrick, con ojos claros<sup>(27,30,128,131)</sup>. En nuestro estudio, encontramos que la mayoría de pacientes se encuentran clasificados en fototipos I-II. Respecto al color de ojos, en el año 2012 Traianou *et al.* realizaron un estudio europeo en el que participó un grupo español, y se observó un mayor riesgo de desarrollo de QA en individuos pelirrojos y con ojos azules, correspondiendo con otros trabajos<sup>(18,128,132)</sup>. Respecto al **color del pelo**, en nuestro estudio encontramos que solamente el 5,3% de nuestra muestra son pelirrojos por lo que no coincide con la mayoría de los estudios publicados ya que la mayor parte de nuestra población corresponde a personas rubias o con pelo castaño claro (63,4%). Respecto al **color de ojos**, en nuestro trabajo el 27,5% tenía los ojos azules y un 19,8% los tenía verdes mientras que un 42% tenía los ojos marrón claro correspondiendo con el perfil más común de individuos nacidos en España.

Es interesante la observación del **tipo de estudios** realizados por los pacientes, ya que la mayor parte de los individuos encuestados solamente estudiaron enseñanza

primaria (44,3%), por lo que correspondería con pacientes que realizarían sus trabajos expuestos al sol. Coincidiendo esta opinión con un artículo del 2012 que estudia la relación entre la exposición laboral al sol con el CCNM<sup>(133)</sup>, mientras que un 19,8% que realizó estudios superiores, coincidiendo con personas que suelen ejercer sus trabajos en despachos u oficinas sin estar expuestas a la radiación UV<sup>(134)</sup>.

En cuanto a la **localización** de las lesiones, en la literatura encontramos un estudio reciente del 2013 de Flohil *et al.* en el que queda reflejada la alta prevalencia de QA en el sexo masculino de edad avanzada y con calvicie, coincidiendo con la población de nuestro estudio en el que la mayoría de pacientes (45,5%) tienen QA en el cuero cabelludo y un 23,7% en el cuero cabelludo y en la cara<sup>(129)</sup>.

## 2. Resultados relacionados con la satisfacción

Desde el punto de vista de la satisfacción general de los tratamientos, dónde los pacientes valoraban tanto el beneficio y la mejoría obtenida como los efectos secundarios, el tratamiento que mayor satisfacción produjo a los pacientes es el ING.M.

Desde nuestro punto de vista, el ING.M. es el tratamiento de los cuatro estudiados, más sencillo de aplicar ya que se lo aplica el propio paciente durante solamente dos o tres días, en su domicilio, produciendo reacciones leves o moderadas en la mayoría de los casos, tanto a nivel de inflamación como de dolor, con una resolución rápida sin dejar cicatriz en torno a la segunda semana. Estas características del ING.M. pueden condicionar que sea el tratamiento de primera elección por parte del paciente en relación con la satisfacción general. Coincidiendo con otros autores como Gupta *et al.*<sup>(135)</sup> y Lebwohl *et al.*<sup>(136)</sup> que inciden en que el ING.M. aporta como principal ventaja la duración corta del tratamiento y las reacciones locales bien toleradas por los pacientes.

Esmann *et al.*<sup>(137)</sup> quiso dar a conocer la perspectiva individual del paciente, centrándose en la experiencia del usuario y las perspectivas individuales de

individuos sometidos a distintos tratamientos tópicos para QA. En su estudio cualitativo, concluyó que podían ser indicadores de satisfacción, la eficacia terapéutica, el dolor, la apariencia, la posibilidad de tener contactos sociales durante el tratamiento por las reacciones adversas. Observó que los pacientes preferían los tratamientos administrados por uno mismo ya que éstos podían ponerse la crema durante cualquier momento del día sin tener que acudir a la consulta para realizar el tratamiento.

La TFD en nuestro estudio está también muy bien valorada por los pacientes a nivel de satisfacción general, ya que si un 63,5% de los pacientes estaba muy satisfecho con el ING.M., un 54,8% de los pacientes estaba muy satisfecho con la TFD. Coincidiendo por lo tanto estos datos con las últimas guías de tratamiento de TFD, que demuestran unos excelentes resultados cosméticos y una destacable eficacia terapéutica<sup>(138-141)</sup>. Sin embargo, no debemos olvidar que en nuestro estudio estamos tratando en todo momento la experiencia personal del paciente y no los resultados o la experiencia clínica del médico. Perspectiva desde la que parten en la mayoría de los estudios publicados. La TFD, tiene como principal efecto secundario el dolor durante la iluminación<sup>(87,130,142)</sup>. Aun así, tiene una puntuación elevada en cuanto al nivel de satisfacción. La explicación a estos resultados, la podemos encontrar en que es el único tratamiento que se realiza en el centro hospitalario o en la consulta sin la participación del paciente y en este sentido existen pacientes que valoran muy positivamente este hecho. Además, al ser un tratamiento que se realiza en una única mañana, el paciente nota un verdadero “antes y después” sin un proceso de tratamiento largo dónde el paciente aplica una crema, lo que también parece contribuir a proporcionar satisfacción al paciente<sup>(143,144)</sup>.

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas, al comparar la TFD con el imiquimod. Sin embargo, en la literatura, encontramos autores que han demostrado mayor satisfacción de los pacientes tratados con TFD frente al imiquimod<sup>(79,145)</sup>. Aunque la mayoría de los estudios indican que el imiquimod suele ser bien tolerado por los pacientes<sup>(82,146)</sup>, en la práctica clínica habitual se observa en la consulta que muchos de los pacientes tratados con imiquimod, aunque estén

bien informados, se asustan ante las reacciones locales y en ocasiones también sistémicas, caracterizadas por llamas costras y en ocasiones malestar general. La existencia de estos efectos secundarios propios del imiquimod parece ser el principal factor determinante de las reticencias de algunos profesionales a la hora de prescribirlo para las QA<sup>(147)</sup>.

Aunque a nivel local también hemos encontrado pacientes que en ocasiones se alteran ante la reacción cutánea que produce el ING.M., el imiquimod a diferencia del ING.M., es un tratamiento que suele durar 4 semanas, y es posible que las reacciones locales, en forma de costras, edema y exudación, se prolonguen durante casi 2 meses. Desde nuestro punto de vista esto puede influir en que el paciente prefiera decantarse por el ING.M. o por la TFD en lugar del imiquimod.

Respecto al diclofenaco, nos llamó la atención el bajo nivel de satisfacción (sólo un 29,7% de pacientes muy satisfechos) que produjo este tratamiento a los pacientes. Además fue el tratamiento con un mayor porcentaje de pacientes insatisfechos (58,8%). El hecho de que el diclofenaco sea un tratamiento largo en comparación con el ING.M. o la TFD, es posible que determine estos resultados. En este sentido, en un reciente estudio de Gupta *et al.*<sup>(135)</sup> el diclofenaco, fue el tratamiento menos activo de los considerados como eficaces para las QA, lo que también puede influir en la valoración de los pacientes.

Autores como Nelson *et al.*<sup>(148)</sup> encontraron, sin embargo, una alta tasa de satisfacción con el diclofenaco, debido a que los pacientes apreciaron una mejoría con muy pocos efectos secundarios. Este punto no coincide con nuestros resultados, pues en nuestro estudio, se pidió a los pacientes que valoraran la satisfacción general teniendo en cuenta, tanto el beneficio y la mejoría obtenida como los efectos secundarios. Por lo tanto, el hecho de que el diclofenaco tenga pocos efectos secundarios, no ha influido en que los pacientes lo puntúen por debajo del resto de tratamientos los cuales producen más y peores efectos secundarios, por lo que deben haber influido en los resultados de la satisfacción del diclofenaco otros factores como la eficacia subjetiva y el tiempo de aplicación que posteriormente se discutirán.

Pflugfelder *et al.*<sup>(67)</sup>, observaron que tras el tratamiento con diclofenaco sódico 3% un número significativo de pacientes refirieron “ninguna reducción de la calidad de vida” durante su tratamiento. En nuestro estudio, al no contar con datos objetivos acerca de la calidad de vida de los pacientes, resulta difícil contrastar estos resultados. Hubiera resultado interesante haber recogido información a través de cuestionarios validados sobre esta variable, aspecto que queda abierto para futuros estudios.

Cuando se relacionó la toma de analgesia de manera habitual con el grado de satisfacción, encontramos diferencias significativas en los pacientes tratados con TFD. El 58,9% de los pacientes que tomaban analgesia de manera habitual estaban muy satisfechos con la TFD frente a un 34,8% de los pacientes que no tomaban analgesia que se mostraron muy satisfechos. Este factor está directamente relacionado con el intenso dolor descrito por los pacientes en el momento de la iluminación durante el tratamiento con TFD, explicando por lo tanto el hecho de que los pacientes que de manera habitual toman analgesia, perciben como menos doloroso el tratamiento con TFD. Este dato es importante a la hora de planificar el tratamiento con TFD puesto que si el paciente toma analgésicos de manera habitual podemos predecir una mayor satisfacción. Sin embargo, tal y como refieren Aritz *et al.*<sup>(149)</sup> y según la experiencia de los dermatólogos que emplean TFD, el dolor es impredecible incluso cuando los pacientes han sido sometidos a bloqueos nerviosos, por lo tanto debemos interpretar con cautela los resultados de nuestro estudio.

### 3. Resultados sobre la facilidad de aplicación

El tratamiento que el paciente percibió como más fácil de aplicar es el ING.M. seguido muy de cerca de la TFD. El peor valorado en este sentido es el diclofenaco, probablemente por la pauta de administración más complicada (dos veces al día durante tres meses).

Es especialmente interesante el reciente estudio de Esmman *et al.*<sup>(137)</sup> comentado anteriormente, en el que se explica que las razones por las que los pacientes preferían un tratamiento u otro estaban determinadas por la comodidad y la eficacia. Por lo tanto, la facilidad de aplicación es parte de la comodidad de un paciente y esto está íntimamente relacionado con el nivel de satisfacción general.

Cuando más adelante analicemos el nivel de adherencia del tratamiento, veremos que el ING.M. es un tratamiento que ningún paciente abandonó y suponemos que además de la duración corta del tratamiento, la facilidad de aplicación es un punto muy a tener en cuenta relacionado con el nivel de adherencia.

En las comparativas intraindividuales, resultaron significativas las comparaciones de la TFD y el imiquimod, considerando los pacientes que la TFD resultaba más fácil de aplicar que el imiquimod.

En la TFD, es el equipo médico el que realiza la terapia, mientras que el imiquimod es un tratamiento que lo aplica el propio paciente o sus familiares y tiene las desventajas de que se tiene que aplicar por la noche, tres veces a la semana durante 4 semanas, por lo tanto se considera una pauta de administración larga. Además, la exudación puede suponer la necesidad de realizar curas adicionales y pudiendo también manchar la ropa. Estos factores pueden influir por lo tanto en que el paciente se decante por la TFD frente al imiquimod.

Respecto a la comparación entre el imiquimod y el ING.M., en relación a la facilidad de aplicación, en nuestro estudio se evidencia una notable preferencia por el ING.M., coincidiendo con autores como Esmman *et al.* que indican que la pauta de 3 veces a la semana durante 4 semanas del imiquimod puede resultar algo

incómoda para el paciente, por lo que se entiende que tiendan a preferir al ING.M. frente al imiquimod.

También se evidenció que el ING.M. y la TFD eran tratamientos que resultaban más fáciles de aplicar que el diclofenaco que es el que tiene una pauta más larga.

Aunque no hemos encontrado estudios que analicen de manera particular la percepción del paciente sobre la facilidad de aplicación de los tratamientos de campo para la QA, desde nuestro punto de vista, según los resultados obtenidos en nuestro estudio, se ajustan a la percepción que los profesionales tenemos acerca de cuál es el tratamiento más fácil de aplicar. Por lo tanto se evidencia que los tratamientos de más corta duración y los que no se tienen que aplicar los propios pacientes son los que consideran más fáciles de aplicar.

#### **4. Resultados sobre la eficacia subjetiva.**

El tratamiento considerado como más eficaz por los pacientes resultó ser la TFD, seguido del ING.M. y del imiquimod y por último el diclofenaco.

En este punto es interesante la relación existente entre estos resultados y lo que se expone en la literatura, aunque los estudios encontrados analizan la eficacia desde el punto de vista clínico, no del paciente.

El primer estudio que evaluó la percepción de la efectividad de la TFD en comparación con otros tratamientos en 39 pacientes, fue el de Tierney *et al.*<sup>(150)</sup>, cuyos resultados se centraron en una percepción tanto a nivel de alta eficacia como de buenos resultados cosméticos de la TFD, eficacia similar o superior a otros tratamientos para QA.

Según Gilaberte *et al.*<sup>(151)</sup>, el tratamiento más eficaz para la QA, es la TFD, basándose en la Guía Clínica de TFD para el tratamiento del cáncer cutáneo no melanoma publicada en el 2007, afirmando que además de ser altamente efectiva en el tratamiento de las QA, el resultado cosmético es excelente, y se considera, por tanto, la primera línea de tratamiento con el grado de evidencia científica máximo

(A), lo que se ha ratificado en la últimas guías clínicas europeas para el uso de la TFD<sup>(138,139)</sup>.

Gupta *et al.*<sup>(135)</sup> basándose en la desaparición completa de las lesiones, evaluó los diferentes tratamientos para las QA analizando 83 ensayos clínicos, concluyendo que, el 5- Fluoracilo es el más eficaz seguido de la TFD con similares resultados que el imiquimod y el ING.M., siendo el menos eficaz el diclofenaco. Estos resultados concuerdan perfectamente con los resultados de nuestro trabajo, y con el de Zane *et al.*<sup>(143)</sup> pues realizaron un estudio cuyo objetivo era comparar los resultados y el coste-efectividad de la TFD con el diclofenaco en 200 pacientes, y concluyeron que la satisfacción global con TFD fue superior que con el diclofenaco y mejor a nivel de coste-eficacia.

Un reciente metaanálisis del 2014<sup>(152)</sup>, concluye que el tratamiento más eficaz para el tratamiento de las QA es la TFD.

Respecto al tratamiento considerado como menos eficaz, encontramos autores como McEwan *et al.*<sup>(153)</sup> y Fariba *et al.*<sup>(154)</sup> cuyos estudios independientes aportan resultados sobre la baja eficacia del diclofenaco.

Otros autores como Samrao *et al.*<sup>(155)</sup> concluyeron que, sobre la base de la literatura actual, no se pueden establecer conclusiones en cuanto a cuál es el tratamiento más eficaz. Por lo tanto “los profesionales deben tratar las QA en base a los factores de riesgo del paciente, las preferencias del paciente, el coste etc.. “

Desde nuestro punto de vista, es interesante observar como la percepción de los pacientes respecto a la efectividad concuerda perfectamente con lo expuesto por la literatura, aunque estos estudios evalúan, en su mayoría, respuestas desde el punto de vista clínico a diferencia de nuestro estudio que se centra en el punto de vista del paciente, existiendo aun así, una correlación entre la respuesta clínica objetiva en los estudios y la percepción del paciente. Esto es una de las principales aportaciones de nuestro estudio.

Además, esto coincide con los resultados obtenidos en las comparativas intraindividuales del propio paciente, donde se pudo apreciar que cuando el paciente comparó la eficacia subjetiva entre la TFD y el diclofenaco, y entre el ING.M. y el diclofenaco, resultó que los pacientes consideraban como tratamientos mucho más eficaces la TFD y el ING.M. frente al diclofenaco.

Hay autores como Esmman *et al.*<sup>(137)</sup> que exponen que la primera preocupación de los pacientes con tratamiento para las QA es la eficacia. Sin embargo, en nuestro trabajo, con el tratamiento que más satisfechos están los pacientes en términos generales es con el ING.M., no con la TFD. Por lo tanto, la eficacia no es el punto que más condiciona el nivel general de satisfacción por parte de nuestros pacientes y una vez más comentar que el dolor de la TFD influye de manera notable en la valoración de la satisfacción aunque los pacientes observen una alta eficacia.

#### **5. Resultados sobre la percepción de la duración del tratamiento**

El tratamiento que los pacientes valoraron como más corto fue el ING.M., seguido de la TFD, posteriormente del imiquimod y finalmente del diclofenaco.

Nos llamó la atención que ningún paciente afirmase que el ING.M. fuese un tratamiento largo y solamente un 3,5% calificase como largo el tratamiento con TFD. En este sentido es posible que algunos pacientes tratados con TFD hayan interpretado el tratamiento como largo debido al tiempo de incubación de tres horas que en ocasiones se puede interpretar como largo.

Desde nuestro punto de vista, la duración del tratamiento es un punto muy relacionado con la adherencia y con la calidad de vida de los pacientes, y está en la línea con el artículo de Puig- Sardá *et al.*<sup>(41)</sup>, en el que se concluye que “la eficiencia es un parámetro que mide la eficacia en condiciones clínicas que se ve afectada por el cumplimiento de los pacientes y el abandono de los tratamientos, tanto por su duración como por la presencia de los efectos adversos”.

Jubert-Esteve *et al.*<sup>(101)</sup> indicaban que la larga duración del tratamiento y los efectos secundarios afectan de manera significativa a la calidad de vida de los pacientes.

En la mayoría de los estudios publicados sobre el ING.M. se aporta como principal ventaja que su corta duración<sup>(135,136)</sup> favorece un cumplimiento superior al 95%. Esta consideración concuerda perfectamente con los resultados de nuestro estudio ya que el nivel de cumplimiento del ING.M. es del 100%. En este sentido, Stockfleth *et al.*<sup>(156)</sup>, en su estudio sobre la experiencia de 537 médicos de 8 países acerca de los tratamientos para las QA, observó que el 85% de los encuestados relacionaron el mayor nivel de adherencia con los tratamientos más cortos, así mismo Feldman *et al.*<sup>(4)</sup>, también afirmaron que la duración del tratamiento influía notablemente en el cumplimiento del tratamiento. Otros autores como Batalla *et al.*<sup>(157)</sup> estudiaron la efectividad, el cumplimiento terapéutico y la tolerancia al ING.M. y concluyeron, lo mismo que Gras J. *et al.*<sup>(158)</sup> que el ING.M. es un tratamiento con una alta adherencia debido a su corta duración.

El tratamiento considerado como más largo en nuestro estudio es el diclofenaco, que debe aplicarse 2 veces al día durante 3 meses. Tal y como indican autores como Shergill *et al.*<sup>(159)</sup> esto, puede repercutir en su cumplimiento.

Cuando se estudió la comparativa individual del paciente respecto a la apreciación personal sobre la duración del tratamiento, encontramos diferencias significativas al comparar la TFD con el imiquimod, y al comparar la TFD con el diclofenaco. Ambas comparaciones individuales son favorables a la TFD y muestran como este tratamiento es considerado muy corto frente a las otras dos opciones terapéuticas. Esto nos lleva a pensar, que a pesar de tener que desplazarse a la consulta y pasar varias horas de espera, la apreciación del paciente es que es un tratamiento corto.

Cabe mencionar también la comparación entre el imiquimod y el diclofenaco. Solamente un 9,7% consideró que el imiquimod era un tratamiento largo frente al 36,7% que valoró al diclofenaco como tratamiento largo.

## 6. Resultados sobre el grado de molestias

El tratamiento considerado por los pacientes como más molesto, fue la TFD seguido del imiquimod, posteriormente fue el ING.M., siendo el menos molesto el diclofenaco.

Es muy interesante comentar que siendo el diclofenaco el tratamiento menos molesto, es el peor valorado por los pacientes a nivel de satisfacción general, quizás porque para los pacientes no es tan importante el grado de molestias como la duración del tratamiento o la efectividad del mismo. Además, podría estar relacionado con la creencia por parte de los pacientes, de que para que un tratamiento sea efectivo se tiene que sentir algún tipo de efecto o reacción y cuanto mayor sea el mismo, mejor será el resultado. Esta idea popular, tiene una relación directa con la evidencia científica pues encontramos numerosos artículos que exponen que las reacciones son necesarias, incluso predictivas de una buena respuesta<sup>(160)</sup>.

Respecto al diclofenaco, en línea con nuestro estudio, encontramos autores como Pflugfelder *et al.*<sup>(67)</sup> que estudiaron la posible alteración de la calidad de vida de los pacientes con QA en tratamiento con diclofenaco sódico en gel al 3%, y un número significativo de pacientes, refirieron “ninguna reducción de la calidad de vida” durante el tratamiento, aunque hay autores que refieren que en ocasiones han encontrado pacientes con una importante inflamación y presencia de costras en la zona tratada al finalizar los 90 días de tratamiento<sup>(161)</sup>.

En este sentido como se ha evidenciado anteriormente, el diclofenaco es el tratamiento menos eficaz, sin embargo hay autores como Ribera *et al.*<sup>(162)</sup> que utilizan el argumento de ser el tratamiento mejor tolerado por los pacientes para proponerlo como de primera elección, en concreto por parte de los médicos de atención primaria. Quizás este aspecto esté más relacionado con la falta de experiencia en el manejo de los llamativos efectos adversos de otros tratamientos, aunque el diclofenaco sea menos efectivo que el resto de tratamientos.

Cuando los pacientes comparan el grado de molestias de la TFD y el imiquimod, los pacientes se decantaron por el imiquimod como menos molesto y la TFD como muy molesto. En este punto es interesante analizar como en la literatura los efectos adversos del imiquimod pueden describirse como muy molestos al incluir úlceras, costras y un importante eritema durante un tiempo prolongado<sup>(146,163-165)</sup>, sin embargo, los pacientes prefieren sufrir estas molestias antes que el dolor de la iluminación durante la TFD, descrito como muy doloroso. En esta línea encontramos numerosas publicaciones que tratan el tema del dolor en la TFD<sup>(166-168)</sup> y otras publicaciones encuentran en el frío o la analgesia, la manera de manejarlo<sup>(122,167,169,170)</sup>.

Cabe destacar que autores como Wiegell *et al.*<sup>(167)</sup> estudian la disminución del dolor de la TFD al utilizar la luz del día, como alternativa a la TFD convencional. Esta variación de la técnica convencional de TFD está siendo una alternativa emergente e interesante, aunque la percepción de los especialistas que la utilizan es que la eficacia de la TFD utilizando luz de día es inferior que la TFD convencional.

Tran y Simon<sup>(130)</sup> concluyeron en su estudio que aunque los pacientes declararon estar muy satisfechos con la TFD, el mayor obstáculo en esta terapia era el dolor durante la iluminación y consideraron que cambiar ciertos aspectos en los protocolos podrían ser beneficiosos para mejorar la morbilidad en esta terapia.

Respecto al grado de molestias comparado por el propio paciente entre dos tratamientos distintos, cabe destacar como los pacientes calificaron como muy molesta la TFD al compararla con el imiquimod, con el diclofenaco y con el ING.M. Cuando compararon el imiquimod con el diclofenaco, destacó que un 68,8% consideraron al diclofenaco como poco molesto frente al 25% del imiquimod. Estos resultados concuerdan perfectamente en líneas generales con los resultados de la literatura expuestos anteriormente.

En nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas al comparar el grado de molestias de la TFD con el fototipo de piel, siendo los pacientes con el fototipo más bajo de piel los que más molestias percibieron.

Ya ha habido estudios que han relacionado estas variables y concuerdan perfectamente con nuestro estudio como el de Sandberg *et al.*, Virgili *et al.* y Arits *et al.*<sup>(149,171,172)</sup>.

Es interesante saber que los pacientes con el fototipo de piel baja tienen más predisposición a tener dolor durante la iluminación, lo cual sirve para tomar medidas de analgesia o anestesia en estos pacientes. Autores como Jemec *et al.*<sup>(173)</sup>, hablan de la importancia de valorar previamente el dolor del paciente que se va a someter a TFD para tomar las medidas adecuadas. Desde nuestro punto de vista y como se evidencia en numerosos estudios, la explicación de este tema estaría en relación con que los individuos con el fototipo de piel más bajo, habitualmente tienen más cantidad de QA<sup>(131,174,175)</sup>.

Sin embargo, por otro lado, hay autores como Buinauskaite *et al.*<sup>(176)</sup> y Grapengiesser *et al.*<sup>(91)</sup> que indican que factores como la edad, el género o el fototipo son factores poco predictores del dolor.

## **7. Resultados sobre el nivel de adherencia**

El mayor nivel de abandonos lo encontramos en los pacientes que fueron tratados con diclofenaco, seguidos de los tratados con TFD y de los tratados con imiquimod. Mientras que no hubo ningún abandono de los pacientes tratados con ING.M.

En relación a todo lo comentado anteriormente, podríamos decir que el mayor nivel de abandonos que encontramos en los pacientes tratados con diclofenaco puede ser debido principalmente a que es un tratamiento largo. Por otro lado el nivel de abandonos de los pacientes tratados con TFD puede ser debido a que es un tratamiento que duele durante la iluminación. Respecto a los abandonos por el imiquimod pensamos que puede ser debido a las reacciones propias de este tratamiento. Y por último, el hecho de que no hubiese ningún abandono en los pacientes tratados con ING.M. podría ser debido principalmente a que es un tratamiento corto.

Así mismo, todos los pacientes tratados con ING.M. repetirían este tratamiento, y de los 115 tratados con TFD solamente 87 pacientes volverían a tratarse.

En los últimos años son muchos los autores que centran su atención en los aspectos relacionados con la elección del tratamiento para las QA. Autores como Lyseng-Williamson *et al.* en 2014, Rosen *et al.* 2013, Ceilley *et al.* 2013, Del Rosso *et al.* 2011 o Nashan *et al.* 2013. Estos autores proponen que la elección del tratamiento para las QA podría estar basado en varios factores, incluyendo entre otros, las preferencias del paciente basadas en experiencias con tratamientos anteriores para las QA, seguridad, efectividad y conveniencia del tratamiento<sup>(123,177-180)</sup>. Sin embargo considerando interesante la perspectiva individual del paciente ninguno de ellos centra sus estudios en las preferencias del mismo y se centran en las observaciones clínicas. Autores como Stockfleth *et al.* en 2015<sup>(156)</sup>, estudian las preferencias de médicos de 8 países acerca de los factores que pueden influir en la adherencia a los tratamientos de campo para las QA en el que hubo un 85% de consenso entre los médicos. Estos concluyeron, que cuanto más corto era el tratamiento para la QA, mayor era la adherencia. Es interesante por otro lado, tener en cuenta que una de las limitaciones que expone el trabajo de Stockfleth *et al.* es que los médicos responden en nombre de los pacientes, mientras que en nuestro trabajo solamente se ha estudiado la perspectiva del paciente.

Berman *et al.* en 2001<sup>(181)</sup> realizaron un estudio internacional sobre los conocimientos que tenían los pacientes sobre CBC, QA y sus tratamientos, y observaron que los pacientes se centraban en una serie de factores importantes para la elección del tratamiento. Entre ellas la principal prioridad fue la eficacia, mientras que los efectos secundarios fue una consideración adicional.

En otros trabajos, sin embargo, se demuestra que el cumplimiento con el diclofenaco es elevado como es el caso de Nelson *et al.*<sup>(182)</sup> mientras que en nuestro estudio, es el que más abandonos ha tenido, aunque es el tratamiento con menos efectos secundarios. Sin embargo, la larga duración del tratamiento y la menor efectividad deben haber influido de manera notable en la perspectiva de los pacientes.

Así mismo Golbert *et al.*<sup>(183)</sup>, en un reciente estudio concluyeron que “a medida que un tratamiento es más sencillo y corto mayor será la adherencia del mismo” y Shergill *et al.*<sup>(159)</sup> en la misma línea afirmaron que cuanto más largo es el tratamiento para QA, menor es el nivel de adherencia. Es precisamente con estos estudios con los que más concuerdan nuestros resultados, ya que la característica principal del ING.M. es la sencillez de aplicación y la corta duración del tratamiento. Respecto a los tipos de estudio que hemos encontrado, uno de los que más se aproximó a la idea de centrar la perspectiva del paciente fue el artículo de 2014 de Esmman *et al.*<sup>(184)</sup>, cuyo objetivo fue centrarse en la experiencia de pacientes que habían sido tratados con 1 o varios tratamientos de campo, realizando un estudio cualitativo sobre 24 pacientes<sup>(137)</sup>. Así mismo, en un estudio muy reciente, de Augustin M *et al.*<sup>(185)</sup> se concluyó que hay una relación directa entre la calidad de vida, la satisfacción general y el aclaramiento de las lesiones tras el tratamiento con ING.M., lo cual se puede relacionar perfectamente con los resultados de nuestro estudio en el que se evidencia que el tratamiento de primera elección por parte de los pacientes es el ING.M., siendo además el que mejor adherencia tiene.

## **8. Limitaciones del estudio**

Aunque las fechas de la aplicación de los tratamientos fueron registradas, no se relacionaron con los resultados obtenidos, por lo que probablemente pueda existir cierto sesgo de memoria.

Otra limitación del estudio tiene que ver con la TFD. No se ha especificado qué fotosensibilizante se ha empleado en cada paciente. Como es sabido, el dolor y la reacción local posterior cuando se emplea BF-200 ALA es mayor que cuando se emplea el MAL, por lo tanto al no haber distinguido dentro del grupo de TFD los resultados son interpretados como TFD en general y sería conveniente ajustarlos según el fotosensibilizante.



## VIII. CONCLUSIONES



1. Las características del tratamiento para las queratosis actínicas, principalmente la duración del mismo, el grado de molestias, la efectividad y las características del paciente, (el fototipo de piel y la toma de analgesia de manera habitual), determinan las preferencias del paciente para la elección del tratamiento para las queratosis actínicas.
2. El ING.M. es el tratamiento de campo para las queratosis actínicas mejor valorado por los pacientes desde el punto de vista de la satisfacción general, seguido de cerca por la TFD. Existe relación entre la toma de analgesia de manera habitual y el nivel de satisfacción de los pacientes tratados con TFD. No existe relación entre el grado de satisfacción de los tratamientos de campo y el tener enfermedades crónicas.
3. El tratamiento de campo para las queratosis actínicas que al paciente le resulta más fácil de aplicar es el ING.M.
4. El tratamiento de campo para las queratosis actínicas que el paciente valora como más efectivo es la TFD, seguido muy de cerca por el ING.M.
5. El tratamiento de campo para las queratosis actínicas que el paciente considera de más corta duración es el ING.M., seguido de cerca por la TFD.
6. El tratamiento de campo para las queratosis actínicas percibido como más molesto por parte de los pacientes es la TFD siendo el menos molesto el diclofenaco. Existe relación significativa entre las molestias percibidas

durante el tratamiento con la TFD, siendo los pacientes con el fototipo de piel más bajo los que más molestias perciben.

7. El tratamiento de campo para las queratosis actínicas con mayor grado de cumplimentación es el ING.M. y el tratamiento de campo para las queratosis actínicas con el mayor índice de intención de repetición del tratamiento es el ING.M.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**



- (1) 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.
- (2) Pinkus H. Keratosis senilis: a biological concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrheic and senile keratoses. *Am J Clin Pathol* 1958;29.
- (3) Drubreuilh WA. Des hyperkeratoses circonscrites. *Ann Dermatol Venereol* 1896;27(1158):204.
- (4) Feldman SR, Fleischer AB, Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011;87(4):201-207.
- (5) Dréno B, Amici J, Basset N, Cribier B, Claudel J, Richard M. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014;28(9):1141-1149.
- (6) LeBoit P, Burg G, Weedon D, et al. Pathology and genetics of skin tumors. World Health Organization ed. Lyon: IARC Press; 2006.
- (7) Ferrándiz C, Fonseca-Capdevila E, García-Diez A, et al. Adaptación española de la guía europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(4):378-393.
- (8) Ackerman A, Mones J. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006;115(1):9-22.
- (9) Marks R. Who benefits from calling a solar keratosis a squamous cell carcinoma? *Br J Dermatol* 2006;155(1):23-26.

- (10) Barrerra M, Herrera E. Tratamiento quimioterápico tópico de la queratosis actínica y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98(556):62.
- (11) Marks R, Rennie G, Selwood T. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *The Lancet* 1988;331(8589):795-797.
- (12) Mittelbronn M, Mullins D, Ramos-Caro F, et al. Frequency of preexisting actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37(9):677-681.
- (13) Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1):S23-S24.
- (14) Czarnecki D, Meehan C, Bruce F, et al. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002;6(3):207-209.
- (15) Hurt M. The nature of solar (actinic) keratosis. *Br J Dermatol* 2007;156(2):408-409.
- (16) Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1).
- (17) Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(4):650-653.
- (18) Camacho Martínez F. Queratosis actínicas. *Monogr Dermatol* 2014;27(1):3-5.
- (19) Ciudad C, Avilés J, Suárez., et al. Utilidad de la dermatoscopia en el diagnóstico de las queratosis actínicas pigmentadas. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(8):623-626.
- (20) Röwert-Hubert J, Patel MJ, Forschner T., et al. Actinic Keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156:8-12.

- (21) Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob J, et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):651-659.
- (22) Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139(1):66-70.
- (23) Martorell A., Echevarria B., Sanmartín O. Actualización sobre lesiones pecancerosas y cáncer de piel no melanocítico en atención primaria. *Patol Der Preval Atenc Prim* 2009(1):41-47.
- (24) Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606.
- (25) Ferrándiz Foraster C. Prevalence of actinic keratosis in Spain. Estudio epidemiológico EPIQA: Prevalencia de queratosis actínica en servicios generales de dermatología hospitalarios españoles. *Primer Simposio Internacional sobre Cáncer de Piel* 2015:30-31.
- (26) Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(114):6.
- (27) Frost C, Green A. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994;131(4):455-464.
- (28) Vasiljevic N, Hazard K, Dilner J, Fourslund O. Four novel human betapapillomaviruses of species 2 preferentially found in actinic keratosis. *J General Virology* 2008;89:2467-2474.
- (29) Memon A, Tomesnsnson J, Bothwell J, et al. Prevealence of solar damage and actinic keratosis in a mereyside population. *Br J Dermatol* 2000;142(1154):9.
- (30) Basset-Seguin N. The true face of actinic keratosis: "field of cancerization and squamous cell carcinoma". *Eur J Dermatol* 2012;22:5-9.

- (31) Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Actinic Keratoses: Sequelae and Treatments. *J Fam Pract* 2006 05;55(5):1-8.
- (32) Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol* 1988;124(6):869-871.
- (33) Lebowitz M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003;149(S31):3.
- (34) Stockfleth E, Ortonne J, Alomar A. Actinic Keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol* 2011;21(S1)(3):12.
- (35) Slaughter D, Southwick H, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium. *Cancer Res* 1953;6(936):8.
- (36) España A. Queratosis actínicas y campo de cancerización. *Monogr Dermatol* 2014;27(1):6-10.
- (37) Vatve M, Ortonne J, Birch-Marchin., et al. Management of field change in actinic keratosis. *Br J Dermatol*. 2007;157(21):4.
- (38) García-Patos V. Queratosis actínicas: un modelo de campo de cancerización. *Piel* 2015;30(6):352-357.
- (39) Ziegler A, Jonason A, Leffell D, et al . Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994;372(6508):773-776.
- (40) Fernández-Figueras M, Puig L. Queratosis actínica y transformación a carcinoma escamoso infiltrante: de la histopatología al tratamiento. *Piel* 2015;30(6):365-370.
- (41) Puig-Sardá S. Tratamiento de las queratosis actínicas. *Piel* 2014;30(6):378-386.
- (42) Cohen JL. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3(6):39-44.

- (43) Warino L, Tusa M, Camacho F, et al. Frequency and cost of actinic keratosis treatment. *Dermatol Surg* 2006 08;32(8):1045-1049.
- (44) Foote J, Harris R, Giuliano A, et al. Predictors for cutaneous basal-and squamous-cell carcinoma among actinically damaged adults. *Int jour of cancer* 2001;95(1):7-11.
- (45) Marks R, Foley P, Goodman G, et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986;115(6):649-655.
- (46) Fuchus A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2007;33(1099):101.
- (47) Criscione V, Weinstock M, Naylor M, et al. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;2010:357-358.
- (48) Lee A, Jorizzo J. Optimizing management of actinic keratosis and photodamaged skin:utilizing a stepwise approach. *Cutis* 2009;84(3):169-175.
- (49) Fernandez-Guarino M, Toll A. Tratamiento de las queratosis atínicas. In: Jesús LO, editor. In: *Pautas de actuación y seguimiento : Queratosis actínica*; Madrid: IMC, 2015. p. 51-62.
- (50) Comisión Europea . Salud Pública. Proyecto EPIDERM (*Iniciativa europea para la prevención de los cánceres de piel*). 2016; Available at: [http://ec.europa.eu/health/highlights/2012/34/index\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/highlights/2012/34/index_es.htm). Accessed 06/06, 2016.
- (51) Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Trakatelli M, et al. Assessing physicians, preferences on skin cancer treatment in Europe. *Br J Dermatol* 2012 08;167(S2):29-35.

- (52) Thai K, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;43(9):687-692.
- (53) Sinclair RD, Dawber RP. Cryosurgery of malignant and premalignant diseases of the skin: a simple approach. *Australas J Dermatol* 1995;36(3):133-142.
- (54) Lubritz R, Smolewski S. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1982;7(5):631-632.
- (55) Wang D, DuBois R. Prostaglandins and cancer. *Gut* 2006;55(1):115-122.
- (56) Wang D, Mann J. The role of prostaglandins and other eicosanoids in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2005 May 128;(5):1445-61.
- (57) Eberle J, Fecker L, Forschner T, et al. Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy. *Br J Dermatol* 2007;156(3):18-24.
- (58) Fecker L, Stockfleth E, Braun F, et al. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. *J Invest Dermatol* 2010;130(8):2098-2109.
- (59) Gallo O, Franchi S, Magnelli L, et al. Cyclooxygenase-2 pathway correlates with VEGF expression in head and neck cancer. Implications for tumor angiogenesis and metastasis. *Neoplasia* 2001;3(1):53-61.
- (60) Gallo O, Fabbroni V, Sardi I, et al. Correlation between nitric oxide and cyclooxygenase-2 pathways in head and neck squamous cell carcinomas. *Biochemical and biophysical research communications* 2002;299(4):517-524.
- (61) Adamson D, Frew D, Tatoud R, et al. Diclofenac antagonizes peroxisome proliferator-activated receptor-gamma signaling. *Molecular pharmacology* 2002;61(1):7-12.

- (62) Brown M, Jones S. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(3):308-318.
- (63) Wang C, Tammi M, Tammi R. Distribution of hyaluronan and its CD44 receptor in the epithelia of human skin appendages. *Histochemistry* 1992;92(2):105-112.
- (64) Pirard D, Vereecken P, Mélot C, et al. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies. *Arch Dermatol Res* 2005;297(5):185-189.
- (65) Merk HF. Topical Diclofenac in the treatment of actinic keratoses. *Int.J.Dermatol.* 2007;46(12):8.
- (66) Sánchez F D, Alcalá D, Peralta ML, et al. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la queratosis actínica. (Spanish). *Dermatologia Revista Mexicana* 2012;56(1):16-27.
- (67) Pflugfelder A, Welter A, Leiter U, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(1):48-53.
- (68) Hepplewhite A. Management of patients with actinic keratoses. *Br J Nurs* 2012;5(25):S27-30.
- (69) Smith S, Morhenn V, Piacquadio D. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluoracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2006;5(2):156-159.
- (70) Kose O, Koc E, Erbil AH, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream in the treatment of actinic keratosis. *J Dermatol Treat* 2008 06;19(3):159-163.

- (71) Akarsu S, Aktan S, Atahan A, et al. Comparison of topical 3% diclofenac sodium gel and 5% imiquimod cream for the treatment of actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(5):479-484.
- (72) Ulrich C, Hackethal M, Ulrich M, et al. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Br J Dermatol* 2007;156(s3):40-42.
- (73) Ulrich C, Johannsen A, Röwert-Huber J, et al. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2010;20(4):482-488.
- (74) Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *Br J Dermatol* 2007;157(S2):8-13.
- (75) Schön M, Schön MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem* 2007;14(6):681-687.
- (76) Nasham D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses—a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013;23(1):14-32.
- (77) Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Aldara crema 5%. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000179/WC500023122.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000179/WC500023122.pdf). Accessed 11/02, 2016.
- (78) Peris K, Stockfleth E, Gupta G, et al. Efficacy of imiquimod 3.75% from Lmax according to the number of actinic keratosis lesions. *JEADV* 2014;29(12):2470-2473.
- (79) Serra-Guillén C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(4):131-137.

- (80) Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. . *Br J Dermatol* 2007;157(2):34-40.
- (81) Gupta A, Davey V, Mcphail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: critical review and meta-analysis of efficacy studies. . *J Cutan Med Surg* 2005;9(5):209-214.
- (82) Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. . *Arch Dermatol* 2002;138(11):1498-1502.
- (83) Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, et al. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004;140(12):1542.
- (84) Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. . *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):265-268.
- (85) Gilaberte Y, Serra-Guillen C, De las Heras ME., et al. Photodynamic therapy in dermatology. *Actas dermo-sifiliograficas* 2006;97(2):83-102.
- (86) Mordon S, Martínez-Carpio P, Vélez M, et al. Terapia fotodinámica (PDT) en piel y estética: procedimiento, materiales y método en base a nuestra experiencia. *Cir Plást Ibero-Latin* 2012;38(3):287-295.
- (87) Moloney F, Collins P. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007;157(1):87-91.

- (88) Kleinpenning M, Van de Kerkhof P, Gerritsen R. The clinical efficacy of topical methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in moderate to severe actinic keratoses of the face and scalp. *J Dermatolog Treat* 2010;21(4):252-257.
- (89) Braathen L, Paredes B, Saksela O. An open explanatory (fase I-II) study of Metvix cream 80 mg-gram and 160 mg-gr in patients with primary actinic queratoses. . *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:38.
- (90) Warren C, Karai L, Vidimos A, et al. Pain associated with aminolevulinic acid-photodynamic therapy of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2009;61(6):1033-1043.
- (91) Grapengiesser S, Gudmundsson F, Larkö O, Ericson M, Rosen A, Wennberg AM. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(6):493-497.
- (92) De Berker D, McGregor JM, Hughest B. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156:222-230.
- (93) Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1083-1090.
- (94) Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Dermatological surgery and lasers* 2008;158(4):740-746.
- (95) Gilaberte Y, Aguilar M, Almagro M., Correia O, et al. Documento de consenso hispano-portugués para el uso de la terapia fotodinámica con metil aminolevulinato y luz de día en el tratamiento de las queratosis actínicas. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2015;106(8):623-631.

- (96) Siller G, Gebauer K, Welburn P. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. *The Aust J of Dermatolo* 2009;29(3):127-130.
- (97) Ogbourne S, Suhbier A, Jones B, et al. Antitumor Activity of 3-Ingenyl Angelate Plasma Membrane and Mitochondrial Disruption and Necrotic Cell Death. *Cancer Res* 2004;64(8):2833-2839.
- (98) Hampson P, Kavanagh D, Smith E, et al. The antitumor agent, ingenol-3-angelate (PEP005), promotes the recruitment of cytotoxic neutrophils by activation of vascular endothelial cells in a PKC-delta dependent manner. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(8):1241-1251.
- (99) Keating GM. Ingenol Mebutate Gel 0.015% and 0.05%. *Drugs* 2012;72(18):2397-2405.
- (100) Jarratt M. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to evaluate the pharmacokinetics of PEP005 (ingenol mebutate) gel, 0.05%, when applied to dorsal forearms with multiple actinic keratoses (AK) in a maximal-use setting, defined as a contiguous 100-cm<sup>2</sup> area of skin. 2010:In Poster presented at the 7th Annual Orlando Dermatology Aesthetic and Clinical meeting.
- (101) Jubert-Esteve E, del Pozo-Hernando L, Izquierdo-Herce N, et al. Calidad de vida y efectos secundarios en los pacientes con queratosis actínica tratados con ingenol mebutato-estudio piloto. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(8):644-650.
- (102) Fernández J, Armario J. Retinoides en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31(5):271-294.
- (103) De Graaf Y, Euvrard S, Bouwes J. Systemic and topical retinoids in the management of skin cancer in organ transplant recipients. *Dermatologic surgery* 2004;30(4p2):656-661.

- (104) Apt P, Saavedra D, Waissbluth M. Rejuvenecimiento no ablativo. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2010;21(1):87-96.
- (105) Glogau RG, Matarasso SL. Chemical peels. Trichloroacetic acid and phenol. *Dermatol Clin* 1995 Apr;13(2):263-276.
- (106) Lopez Martín-Prieto S, Sánchez Conejo-Mir J. Peeling químico con ácido tricloroacético. Un peeling clásico de máxima actualidad. *Actas dermo-sifiliográficas* 2001;92(12):537-547.
- (107) Alfaro Orozco LP, Alcalá Pérez D, Franco GN, González González M, Peralta Pedrero ML. Efectividad de la solución de Jessner más ácido tricloroacético al 35% vs 5-fluorouracilo al 5% en queratosis actínicas faciales múltiples. (Spanish). *Dermatología Revista Mexicana* 2012 Jan;56(1):44-52.
- (108) Weiss E, Brauer JA, Anolik R, et al. 1927-nm Fractional resurfacing of facial actinic keratoses: A promising new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1):98-102.
- (109) Sherry SD, Miles BA, Finn RA. Long-term efficacy of carbon dioxide laser resurfacing for facial actinic keratosis. *Journal of oral and maxillofacial surgery* 2007;65(6):1135-1139.
- (110) Sánchez Conejo-Mir J. Campañas de prevención de melanoma. *Piel* 2002;17(10):457-465.
- (111) Adam J. The importance of clotting as a sun protector. *The Skin Cancer Foundation Journal* 2001;19(82):34-35.
- (112) Ulrich C, Jürgensen J, Degen A, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161(3):78-84.

- (113) Garbe C, Buettner P. Predictors of the use of sunscreen in dermatological patients in Central Europe. *Prev Med* 2000;31(2):134-139.
- (114) Palm M, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatologic Therapy* 2007;20(5):360-376.
- (115) Jovel AJ, Navarro M, Fernandez L, et al. Nuevo rol del paciente en el sistema sanitario. *Atención Primaria* 2006;38(3):234-237.
- (116) Wheeland RG. The pitfalls of treating all actinic keratoses as squamous cell carcinomas. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(3):152-154.
- (117) Berman B, Goldenberg G, Hanke C, et al. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results. *JDD* 2014;13(6):741-747.
- (118) Ciechanowski P, Katon W, Russo J, et al. The patient - provider relationship: Attachment theory in diabetes. *Am J Psychiatr* 2001;158:29-35.
- (119) Buendía Eisman A. Educación del paciente con queratosis actínicas. *monogr Dermatol* 2014;27(supl. 1):111-116.
- (120) Agencia Española de medicamentos. Ficha técnica Solaraze. Available at: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/73714/FichaTecnica\\_73714.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/73714/FichaTecnica_73714.html). Accessed 11/02, 2016.
- (121) Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica Picato. Available at: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121115124521/anx\\_124521\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121115124521/anx_124521_es.pdf). Accessed 11/02, 2016.
- (122) Serra-Guillen C, Hueso L, Nagore E, et al. Comparative study between cold air analgesia and supraorbital and supratrochlear nerve block for the management of pain during photodynamic therapy for actinic keratoses of the frontotemporal zone. *Br J Dermatol* 2009;161(2):353-356.

- (123) Rosen T, Lebwohl. MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1):S2-S9.
- (124) Schaefer I, Augustin M, Spehr C, et al. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany—analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(3):309-313.
- (125) Ballester-Sánchez R, Botella-Estrada R. Factores etiológicos y epidemiológicos de las queratosis actínicas. *Monogr Dermatol* 2014(1):11-13.
- (126) Vazquez-Veiga H. Evolución de las queratosis actínicas: de la piel normal al carcinoma y sus posibles metástasis. *Monogr Dermatol* 2014;27(S1):15-21.
- (127) Ferrándiz-Pulido C, Ferrándiz C. Queratosis actínicas y cáncer cutáneo en inmunodeprimidos. *Monogr Dermatol* 2014;27(Supl):1:31-9.
- (128) Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case–control study. *Br J Dermatol* 2012;167(S2):36-42.
- (129) Flohil SC, Van der Leest R, Dowlatshahi EA, et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133(8):1971-1978.
- (130) Tran D, Salmon R. Field treatment of facial and scalp actinic keratoses with photodynamic therapy: Survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. *Australas J Dermatol* 2011;52(3):195-201.
- (131) Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007;46:895-904.
- (132) Theodore R, Mark G, Lebwohl M. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1):S2-S9.
- (133) Fartasch M, Diepgen T, Ludwig, et al. The Relationship Between Occupational Sun Exposure and Non-Melanoma Skin Cancer. *Dtsch Aerztebl Int* 2012;109(43):715-720.

- (134) Braakhuis B, Tabor M, Kummer J, Leemans C, Brakenhoff R. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003;63:1727-1730.
- (135) Gupta A, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013;169(2):250-259.
- (136) Lebwohl M., Swanson N., Anderson LL., et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366(11):1010-1019.
- (137) Esmann S, Jemec GBE. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. *J Dermatol Treat* 2014;25(5):375-379.
- (138) Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol* 2007:125-143.
- (139) Morton C, Szeimies R, Sidoroff A, et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: treatment delivery and current indications—actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013;27(5):536-544.
- (140) Szeimies RM, Matheson RT, Davis SA, et al. Topical Methyl Aminolevulinic Photodynamic Therapy Using Red Light-Emitting Diode Light for Multiple Actinic Keratoses: A Randomized Study. *Dermatologic Surgery* 2009;35(4):586-592.
- (141) Pariser D, Loss R, Jarratt M, et al. Topical methyl-aminolevulinic photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(4):569-576.

- (142) Kasche A, Luderschmidt S, Ring J, et al. Photodynamic therapy induces less pain in patients treated with methyl aminolevulinate compared to aminolevulinic acid. *J Drugs Dermatol* 2006;5(4):353-356.
- (143) Zane C, Facchinetti E, Rossi MT, et al. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1143-1150.
- (144) Mordon S, Martínez-Carpio PA, Vélez M, et al. Terapia fotodinámica (PDT) en piel y estética: procedimiento, materiales y método en base a nuestra experiencia. *Cir Plást Ibero-Latin* 2012;38(3):287-295.
- (145) Sotiriou E, Apalla Z, Vrani F, et al. Photodynamic therapy vs. imiquimod 5% cream as skin cancer preventive strategies in patients with field changes: a randomized intraindividual comparison study. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology* 2015;29(2):325-329.
- (146) Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-721.
- (147) Aguayo-Leiva I, Jaén-Olasolo P. Terapéutica tópica de las queratosis actínicas (II). Imiquimod. *Monogr Dermatol* 2014;27(S1):85-89.
- (148) Nelson CG, Spencer J, Nelson CG, Jr. A single-arm, open-label efficacy and tolerability study of diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis of the upper and lower lip. *J Drugs Dermatol* 2007;6(7):712-717.
- (149) Arits AH, Van de Weert MM, Nelemans PJ, et al. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1452-1457.

- (150) Tierney EP, Eide MJ, G, J, et al. Photodynamic therapy for actinic keratoses: Survey of patient perceptions of treatment satisfaction and outcomes. *J Cosmet and laser therapy* 2008;10(2):81-86.
- (151) Gilaberte Y, Pérez-Lorenz J, Juarranz A. Terapia fotodinámica en el diagnóstico y tratamiento de las queratosis actínicas. *Monogr Dermatol* 2014;27(S1):55-66.
- (152) Vegter S, Tolley K. A Network Meta-Analysis of the Relative Efficacy of Treatments for Actinic Keratosis of the Face or Scalp in Europe. *PLoS ONE* 2014;9(6):1-10.
- (153) McEwan LE, Smith JG. Topical diclofenac/hyaluronic acid gel in the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 1997;38(4):187-189.
- (154) Fariba I, Ali A, Hossein SA, et al. Efficacy of 3% diclofenac gel for the treatment of actinic keratoses: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006;72(5):346-349.
- (155) Samrao A CC. Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: focus on newer topical agents. *Am J Clin Dermatol* 2013;14(4):273-277.
- (156) Stockfleth E, Peris K, Guillen C, et al. Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;29(2):298-306.
- (157) Batalla A, Flórez Á, Feal C, et al. Clinical response to ingenol mebutate in patients with actinic keratoses. *Actas Dermo-Sifiliogr* 2015;106(10):e55-e61.
- (158) Gras J. Ingenol mebutate: a new option for actinic keratosis treatment. *Drugs of Today* 2013;49(1):15-22.
- (159) Shergill, B., Zokaie, S., Carr, A. J. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient preference and adherence* 2014(8):35-41.

- (160) Falagas M, Angelousi A, Peppas G. Imiquimod for de treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):537-538.
- (161) Dominguez J, Conejo-Mir J. Terapia tópica de las queratosis actínicas (I).5-fluoracilo y diclofenaco. *Monogr Dermatol* 2014;27(S1):78-84.
- (162) Ribera M, Fernández-Chico N. Tratamiento de las queratosis actínicas. *Terapéutica en APS* 2013;20(10):592-601.
- (163) Szeimies R, Gerritsen JP, Gupta G, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):547-555.
- (164) Hadley G, Derry S, Moore R. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2006;126(6):1251-1255.
- (165) Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-la. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):571.
- (166) Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2011;164(2):429-433.
- (167) Wiegell SR, Hædersdal M, Christian Wulf H. Cold water and pauses in illumination reduces pain during photodynamic therapy: a randomized clinical study. *Acta Derm Venereol* 2009;89(2):145-149.
- (168) Ericson MB, Wennberg AM, Larko O. Review of photodynamic therapy in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(1):1-9.

- (169) Stangeland KZ, Kroon S. Cold air analgesia as pain reduction during photodynamic therapy of actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;27(7):849-854.
- (170) Paoli J, Halldin C, Ericson MB, et al. Nerve blocks provide effective pain relief during topical photodynamic therapy for extensive facial actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(5):559-564.
- (171) Sandberg C, Stenquist B, Rosdahl I, et al. Important factors for pain during photodynamic therapy for actinic keratosis. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):404-408.
- (172) Virgili A, Osti F, Maranini C, et al. Photodynamic therapy: parameters predictive of pain. *Br J Dermatol* 2010;162(2):460-461.
- (173) Jemec GBE. A simple method for routine measure of photodynamic therapy-associated pain. *Photodermatology Photoimmunology & Photomedicine* 2010;26(1):51-52.
- (174) Harvey I, Frankel S, Marks R, et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses II analytical results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996;74(8):1308-1312.
- (175) Lucas R, McMichael T, Smith W, et al. Solar ultraviolet radiation. *Assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Environmental Burden of Disease Series* 2006;13.
- (176) Buinauskaite E, Zalinkevicius R, Buinauskiene J, et al. Pain during topical photodynamic therapy of actinic keratoses with 5-aminolevulinic acid and red light source: randomized controlled trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29(4):173-181.
- (177) Lyseng-Williamson K, Keating G. Ingenol mebutate gel: a guide to its use in actinic keratosis in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives* 2014;30(5):155.

- (178) Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1):S28-S38.
- (179) Del Rosso JQ. Current regimens and guideline implications for the treatment of actinic keratosis: proceedings of a. *Cutis* 2011;88(1):1-8.
- (180) Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses: a systematic review. *European Journal of Dermatology* 2013;23(1):14-32.
- (181) Berman B, Cohen DE, Amini S. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: Commonly u. *Cutis* 2012;89(6):294.
- (182) Nelson C, Rigel D, Smith S, et al. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol* 2004;3(4):401-407.
- (183) Goldenberg G, Berman B. Assessment of local skin reactions with a sequential regimen of cryosurgery followed by ingenol mebutate gel, 0.015%, in patients with actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;8:1-8.
- (184) Esmann S, Jemec GBE. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. *J Dermatol Treat* 2014;25(5):375-379.
- (185) Augustin M, Tu JH, Knudsen KM, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis: the link between quality of life, treatment satisfaction, and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2015;72(5):816-821.

## **X. ANEXOS**



**ANEXO 1:** Entrevista estructurada.

**ANEXO 2:** Clasificación del estudio según La AEMPS .

**ANEXO 3:** Informe del CEIC del IVO.



### Anexo 1.-Entrevista telefónica estructurada

Buenos días D/Dña:

Le llamo del servicio de dermatología del IVO. Soy Isabel Serra, enfermera y profesora de la Universidad CEU, Cardenal Herrera que estoy realizando mi tesis doctoral en el servicio de dermatología del IVO, cuya finalidad es conocer la satisfacción de los pacientes tratados con distintos tratamientos para las queratosis actínicas.

Hace unos días estuvo en la consulta del Dr. Serra y le comunicó que le iban a llamar para realizarle una serie de preguntas relacionadas con los tratamientos que usted ha recibido para las queratosis actínicas.

¿Da usted su consentimiento para que le haga estas preguntas?

**En primer lugar le voy a realizar unas preguntas sobre cómo es su piel y el estilo de vida que tiene y posteriormente le voy a realizar preguntas relacionadas con los tratamientos que le dieron.**

1. **¿Cuántos años tiene?** (Edad: en la que se realiza la encuesta)
2. **¿Qué nivel de estudios tiene?** (Nivel de estudios: 1 Sin estudios. 2 estudios primarios (primaria, elemental, E.G.B., E.S.O.) 3 Estudios secundarios (bachiller superior, F.P.) 4 Estudios superiores (licenciatura, grado).
3. **¿Con quién vive?:** 1 Solo. 2 En pareja. 3 Con los hijos. 4 En una residencia. 5 Otros.

**A continuación le voy a realizar unas preguntas para saber cómo es su piel y su salud.**

**4. Cuando usted iba de joven al campo o la playa o en la actualidad cuando le da el sol cómo se broncea?** (Pregunta 1 de fototipo de piel): 1. Siempre se quema, nunca se broncea. 2. Tiene facilidad para quemarse y se broncea poco. 3. Algunas veces se quema y se broncea bien. 4. Nunca se quema y se broncea rápido.

**5. ¿Cómo es su bronceado?** (Fototipo Q2): Bronceado mucho y oscuro. 2. Bronceado moderado. 3. Ligeramente bronceado. 4. No se broncea.

**6. ¿De qué color era su pelo cuando tenía 20 años?**

¿Pelirrojo?, ¿rubio?, ¿castaño claro?, ¿castaño oscuro o negro?

**7. ¿De qué color tiene los ojos?:**

¿Azules?, ¿verdes?, ¿marrón claro o marrón oscuro?

**8. ¿Padece usted algún tipo de enfermedad crónica?**

Sí o no

¿Cuál? :

**9. ¿Toma fármacos de manera habitual?: 1 Sí. 2 No.**

**10. ¿Toma algún tipo de medicación para quitar el dolor de manera habitual?: 1 Sí. 2 No.**

¿Cuál?: AINES, Paracetamol, Nolotil, Opiáceos, Otros.

**11. ¿Dónde tiene las QA que le trataron?:**

¿Cuero cabelludo, en la cara o en ambos lugares?

**A continuación le voy a hacer unas preguntas sobre los tratamientos que llevó**

**¿Los recuerda? Nosotros lo sabemos por la historia pero le recordamos:**

- **La TDF = vino aquí, le pusimos una crema, esperó 3 horas y luego le pusimos una luz.**
- **Aldara® o Inmunocare ®= son unos sobrecitos que se tenía que poner 3 veces a la semana durante 12 días.**
- **Solaraze ® = es un gel que se tenía que poner 2 veces al día durante 3 meses.**
- **Picato ® = son tres tubitos que se ponía 1 vez al día durante 3 días.**

**(Le realizamos de cada uno de ellos las siguientes preguntas:)**

- 12. Fecha del último tratamiento ( lo apuntamos de la historia).**
- 13. Número de veces que ha sido tratado con este tratamiento (lo apuntamos de la historia)**
- 14. ¿Volvería a tratarse con este tratamiento?**
- 15. ¿Suspendió la aplicación de este tratamiento?**
- 16. ¿Cómo está de satisfecho con este tratamiento?: Contésteme del 0 al 10 (siendo el 0 absolutamente insatisfecho y el 10 totalmente satisfecho)**
- 17. ¿Cómo le resultó de fácil la aplicación de este tratamiento?: Contésteme del 0 al 10 (siendo 0 muy difícil de aplicar y 10 muy fácil de aplicar).**
- 18. ¿Qué piensa acerca de la eficacia del tratamiento? (como lo percibe el propio paciente): contésteme del 0 al 10 (siendo 0 resultado poco eficaz y 10 resultado muy eficaz).**
- 19. ¿Cómo le resultó de largo el tratamiento? (Tiempo de aplicación/duración del tratamiento, como lo percibió el paciente) contésteme del 0 al 10 ( 0 muy corto y 10 muy largo).**

**20.** ¿Tuvo molestias cuando fue tratado con este tratamiento?: contésteme del 0 al 10 (10 muchas molestias y 0 ninguna molestia).

**Muchas gracias por su colaboración.**

Anexo 2.-Clasificación del estudio según AEMPS.



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D<sup>a</sup> ISABEL SERRA GUILLÉN  
CONDE ALTEA 19-10  
46005 - VALENCIA

Fecha: 15 de septiembre de 2014

**REFERENCIA:** ESTUDIO QUERATOSIS-ACT

**ASUNTO:** NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Estudio de las preferencias del paciente para la elección del tratamiento de las queratosis actínicas ", con código CEU-QUE-2014-01



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS  
SOCIALES E IGUALDAD  
REGISTRO AUXILIAR  
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS  
SANITARIOS  
SALIDA  
N. de Registro: 23757 / RG 63163  
Fecha: 19/09/2014 14:09:45

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

**DESTINATARIO: D<sup>a</sup> ISABEL SERRA GUILLÉN**

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **12 de septiembre de 2014**, por **D<sup>a</sup> ISABEL SERRA GUILLÉN**, para la clasificación del estudio titulado **"Estudio de las preferencias del paciente para la elección del tratamiento de las queratosis actínicas"**, con código **CEU-QUE-2014-01** y cuyo promotores son **"Isabel Serra. Dr. Eduardo Nagore. Dr Carlos Serra"**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)<sup>(2)</sup>. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS <sup>(3)</sup> la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

## Anexo 3.- Informe del CEIC del IVO.

2014 - 22

**ivo**  
FUNDACIÓN  
INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

Profesor Serrán Bájuna 8  
46203 - VALENCIA  
Tfno.: 96 111 40 00  
Fax: 96 111 42 42

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Título:** ESTUDIO DE LAS PREFERENCIAS DEL PACIENTE PARA LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS  
**Investigador Principal:** Isabel Serra Guillen

El Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundación Instituto Valenciano de Oncología en su reunión del **30/09/2014** tras la evaluación de la propuesta del promotor relativa al especificado, y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del producto en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del Investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Que se han evaluado las compensaciones económicas previstas (cuando las haya) y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.
- Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Emite un **DICTAMEN FAVORABLE** para la realización de dicho estudio en la Fundación Instituto Valenciano de Oncología.

Lo que firmo a 1 de Octubre de 2014,

Dr. Carlos I. Andrés Blasco  
Secretario CEIC  
Fundación Instituto Valenciano de Oncología





