



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA CRIOCIRUGÍA COMBINADA  
CON AGENTES TÓPICOS EN EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS  
ACTÍNICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE  
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS**

**EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CRYOSURGERY  
COMBINED WITH TOPICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF  
ACTINIC KERATOSIS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-  
ANALYSIS OF RANDOMIZED CLINICAL TRIALS**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**AUTORES**

DINA MERCEDES SANCHEZ DIAZ

JUAN SEBASTIAN RIVERA QUISPE

**ASESOR**

FRINE SAMALVIDES CUBA

**CO-ASESORES**

ERIKA ANDREA ROMERO SANDOVAL

LEANDRO HUAYANAY FALCONI

**LIMA – PERÚ**

**2024**



## **JURADO**

Presidente: Dr. Cesar Antonio Loza Munarriz  
Vocal: Dra. Lupe Ysabel Vidal Valenzuela  
Secretario: Dra. Joanna Yanissa Venegas Justiniano

Fecha de Sustentación: 03 de mayo de 2024

Calificación: Aprobado con Honores

## **ASESORES DE TESIS**

### **ASESOR**

Dra. Frine Samalvides Cuba

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas

ORCID: 0000-0001-6782-2488

### **CO-ASESORES**

Dr. Leandro Huayanay Falconi

Departamento de Medicina Interna

ORCID: 0000-0001-6239-5157

Dra. Erika Andrea Romero Sandoval

Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas

ORCID: 0000-0002-5434-7208

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo se lo dedicamos a nuestros familiares, en especial a nuestros padres por el apoyo incondicional y guía en este largo camino.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a nuestros padres por el apoyo inmensurable que nos han brindado.

Agradecemos a nuestros asesores por guiarnos en el desarrollo de este proyecto.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo fue autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE LA CRIOCIRUGÍA COMBINADA CON AGENTES TÓPICOS EN EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIOS

#### ORIGINALITY REPORT

<b>7</b> %	<b>6</b> %	<b>2</b> %	<b>0</b> %
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

#### PRIMARY SOURCES

<b>1</b>	<a href="http://www.cochranelibrary.com">www.cochranelibrary.com</a> Internet Source	<b>1</b> %
<b>2</b>	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Internet Source	<b>1</b> %
<b>3</b>	<a href="http://oetspa.astursalud.es">oetspa.astursalud.es</a> Internet Source	<b>&lt;1</b> %
<b>4</b>	<a href="http://www.cochrane.org">www.cochrane.org</a> Internet Source	<b>&lt;1</b> %
<b>5</b>	Josep Manel Casanova Seuma, Sergio Moreno Palma, Elena Canal Garcia. "Diagnóstico diferencial y conducta a seguir ante un paciente con lesiones pigmentadas", FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2023 Publication	<b>&lt;1</b> %
<b>6</b>	<a href="http://repositorio.unicoc.edu.co:8080">repositorio.unicoc.edu.co:8080</a> Internet Source	<b>&lt;1</b> %

## **TABLA DE CONTENIDOS**

### **ÍNDICE**

<b>INTRODUCCION .....</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>METODOS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>42</b>





## RESUMEN

**Introducción:** La queratosis actínica (QA) es una lesión frecuente en poblaciones con exposición prolongada a radiación ultravioleta. **Métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática para identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que evaluaran criocirugía seguida de agentes tópicos. Se revisaron cinco bases de datos. Los resultados primarios fueron: eliminación completa, eliminación parcial, reducción media del número de lesiones. Se realizó un metaanálisis en red para los resultados cura completa y cura parcial. La herramienta RoB2 se utilizó para juzgar la calidad metodológica y la herramienta CINeMa para la certeza de la evidencia. **Resultados:** Se extrajeron y sintetizaron ocho ECAs con un total de 1478 participantes. Se incluyeron 4 estudios de alto riesgo de sesgo, 2 de moderado y 2 de bajo. Para la cura completa la mejor intervención fue la criocirugía/ingenol mebutato 0.05% (RR 19.00, CI 1.20-300.42, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.96), seguido de criocirugía/5-fluorouracilo (FU) 0.5% (RR 3.00, CI 1.09-8.25, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.79) y criocirugía/imiquimod 3.75% (RR 9.12, CI 3.36-24.79, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.76). Para el resultado cura parcial, la criocirugía/ingenol mebutato 0.05% (RR 11.00, CI 1.60-75.50, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.90) fue la mejor intervención.

Se observó mayor incidencia de eventos adversos y las reacciones cutáneas locales en el grupo con la terapia combinada. **Conclusiones:** Nuestros hallazgos reflejan la evidencia disponible sobre terapias combinadas con criocirugía. Para la eliminación completa de lesiones de QA, la criocirugía/ingenol mebutato 0.05%, criocirugía/5-FU 0.5% y criocirugía/imiquimod 3.75% tienen la mayor probabilidad de ser las intervenciones más efectivas, aunque con un nivel muy bajo de evidencia.

**Palabras clave:** Queratosis actínica, criocirugía, imiquimod, fluorouracilo, diclofenaco

## ABSTRACT

**Background:** AK is a common lesion in populations with prolonged exposure to UV radiation. **Methods:** A systematic search was conducted to identify randomized controlled trials (RCTs) evaluating cryosurgery and a topical agent. Five databases were reviewed. Primary outcomes were complete clearance, partial clearance, mean reduction in lesion number. A network meta-analysis was performed for complete and partial clearance outcomes. The RoB2 tool was used to assess methodological quality and the CINEMA tool to evaluate evidence certainty. **Results:** Eight RCTs with a total of 1478 participants were extracted and synthesized. Four studies were included with high risk of bias, 2 with moderate, and 2 with low. For the outcome complete clearance, cryosurgery plus ingenol mebutate 0.05% (RR 19.00, CI 1.20-300.42, very low certainty evidence, P-score 0.96) appeared to be the best intervention, followed by cryosurgery/5-FU 0.5% (RR 3.00, CI 1.09-8.25, very low certainty evidence, P-score 0.79) and cryosurgery/imiquimod 3.75% (RR 9.12, CI 3.36-24.79, very low certainty evidence, P-score 0.76). For the outcome partial clearance, cryosurgery plus ingenol mebutate 0.05% (RR 11.00, CI 1.60-75.50, very low certainty evidence, P-score 0.90) emerged as the best intervention. There was a higher incidence of adverse events and local skin reactions in the combined therapy group.

**Conclusions:** Our findings reflect the available evidence on combined therapies with cryosurgery. For complete elimination of AK lesions, cryosurgery/ingenol mebutate 0.05%, cryosurgery/5-FU 0.5%, and cryosurgery/imiquimod 3.75% are most likely to be the most effective interventions, although with a very low level of evidence

**Key words:** Actinic keratosis, cryosurgery, imiquimod, fluorouracilo, diclofenac

## **1. INTRODUCCIÓN**

### *Marco teórico*

La queratosis actínica (QA) es una lesión frecuente que ocurre por la proliferación y diferenciación anormal de queratinocitos desencadenado por la luz ultravioleta (UV) (1). La QA es un motivo frecuente de consulta en dermatología.

La QA representa la manifestación inicial de un continuo biológico que puede progresar eventualmente a un carcinoma de células escamosas (SCC) invasivo (2).

La probabilidad y rapidez de transición de QA a SCC varía según el individuo y, es variable e impredecible (3). Entre el 0.025 al 16% de todas las lesiones de QA pueden progresar a SCC invasivo por año, con un promedio de 10% (4,5). Debido a que no se puede predecir qué lesiones van a progresar, se recomienda el tratamiento temprano de toda lesión (1,3,5).

La prevalencia en personas mayores de 60 años se encuentra alrededor del 19% (rango 10-30% (6). Ante el envejecimiento de la población, se prevé que la prevalencia de la queratosis actínica y el costo económico de la enfermedad aumenten considerablemente en las próximas décadas (7). Los factores de riesgo más importantes son un tono de piel claro (fototipo I y II de Fitzpatrick) y la exposición crónica a la radiación UV (8). Otros factores de riesgo son mayor edad, inmunosupresión, género masculino y antecedente de neoplasia cutánea (1,3).

La exposición excesiva y acumulativa a la radiación UV induce daño genético, inflamación, inmunosupresión y mutagénesis en los queratinocitos epidérmicos (9-11). Las alteraciones causadas en el ADN generan mutaciones en genes de supresión tumoral (2,10,11), entre las cuales, las mutaciones en el gen p53 son de importancia en lesiones de QA, SCC y zona perilesional (2,10,11).

La lesión clásica se presenta como una pápula eritematosa plana con bordes pobremente definidos y de superficie áspera (1,9). Las lesiones usualmente son asintomáticas, pero ocasionalmente causan dolor, prurito, ardor, escozor, sangrado y/o formación de costras. La piel perilesional puede estar engrosada y presentar hipo o hiperpigmentación, telangiectasias o resequedad. Las lesiones típicamente ocurren en el cuero cabelludo, cara, cuello, antebrazos y dorso de las manos (9).

Además de la lesión típica, existen variantes clínicas como la QA hiperqueratósica, atrófica, pigmentada, el cuerno cutáneo y la queilitis actínica. Las lesiones hipertróficas se presentan como pápulas o placas gruesas de superficie áspera y descamación (9).

En pacientes con fotodaño severo y lesiones múltiples de QA se desarrolla un *campo de cancerización*, concepto que hace referencia a la presencia mutaciones y cambios histopatológicos en áreas perilesionales (11, 12).

El diagnóstico se realiza fundamentalmente mediante la observación clínica, apoyado por la demoscopia, especialmente en lesiones atípicas (9). Cuando el diagnóstico es incierto o no se puede excluir un SCC, está indicado la toma de biopsia (9,13). En la histopatología se observa atipia nuclear (denotada por la

presencia de un núcleo hipercromático y pleomórfico con alteración del ratio núcleo-citoplasma), hiperqueratosis, paraqueratosis, elastosis solar y, frecuentemente, inflamación crónica (con predominio linfocitos) en la dermis (13).

#### *Progresión a carcinoma escamoso invasivo*

Las lesiones de QA pueden seguir tres caminos: regresar, permanecer estables en el tiempo, o transformarse en un SCC invasivo. La mayoría de QA persisten en el mismo estadio o regresionan, con una tasa de regresión anual alrededor del 23% (14); sin embargo, en casos de cancerización de campo esta tasa disminuye a alrededor del 0 a 7.2% anual (14).

Se estima que el 60-80% de SCC se originan de una QA previa o del campo adyacente (15,16). Esto subraya la importancia de tratar no solo las lesiones de QA sino también el campo sobre el que se desarrollan para obtener una remisión a largo plazo (13,17-20).

#### *Tratamiento*

El objetivo de la terapia es la curación completa de las lesiones. Al seleccionar la modalidad de tratamiento, se debe considerar el número y las características de las lesiones, así como las características clínicas del paciente (edad, estado de inmunosupresión, expectativa de vida, comorbilidades, antecedente de cáncer cutáneo), el riesgo de eventos adversos, el impacto estético, entre otros factores (17-20). Las opciones de tratamiento incluyen terapias dirigidas a la lesión, como la criocirugía y terapias ablativas, que son adecuadas para una o pocas lesiones, o terapias de campo, como los agentes tópicos, que abordan múltiples lesiones



clínicas y el campo sobre el cual se desarrollan, con el fin de tratar las lesiones visibles y las lesiones subclínicas (17,19,20). Los agentes tópicos recomendados actualmente son el 5-fluorouracilo (5-FU), imiquimod, ingenol mebutato, diclofenaco (18). Las opciones de tratamiento disponibles tienen distintas ventajas y desventajas en términos de eficacia, seguridad, costo y conveniencia (17,19,20).

#### a) Criocirugía

La criocirugía es una técnica mínimamente invasiva que usa frío extremo para destruir las lesiones (21,22). Es terapia de primera línea para lesiones únicas (17,19,20). Los mecanismos de lesión resultan por un proceso de congelación rápida seguido de descongelación lenta (ciclo de congelación-descongelación). La necrosis en el centro de la lesión libera antígenos específicos que estimulan una respuesta inmune (21,22). La eficacia depende de la cantidad de ciclos, la duración del ciclo, el tipo de lesión (hiperqueratósica vs no hiperqueratósica), distancia a la lesión, entre otros. La tasa de curación completa es alrededor del 67-71% (23-25). Los principales eventos adversos incluyen dolor y sensación de quemazón durante el tratamiento, así como posibilidad de cicatrización, especialmente en la cara (21,22), hipopigmentación o hiperpigmentación residual y alopecia en áreas con vellos (19,26).

#### b) 5-fluorouracilo (5-FU)

El 5-FU es un análogo de pirimidina que interfiere con la síntesis de ADN al inhibir irreversiblemente la enzima timidilato sintetasa con lo que ocasiona muerte celular (27). El 5-FU se usa para lesiones múltiples de QA. A los 12 meses del tratamiento,

el 5-FU es superior a imiquimod e ingenol mebutato (28). Se encuentran disponibles diversas presentaciones al 5%, 4%, 0.5%, y al 0.5% en combinación con 10% ácido salicílico (SA) y usualmente se aplica 1-2 veces al día por 2-6 semanas (29). Se postula que la combinación con un queratolítico como el SA mejora la penetración en las lesiones hipertróficas (30). Los eventos adversos principales se relacionan a la respuesta inflamatoria local (eritema, ardor, prurito, descamación) y pueden acompañarse de cambios en la pigmentación de la piel (29).

#### c) Imiquimod

El imiquimod es un inmunomodulador agonista del receptor tipo Toll 7 (TLR7), el cual induce producción de IFN-alfa y otras citoquinas, y promueve inmunidad celular mediada por linfocitos Th1 (27). Las formas de presentación disponibles son la crema al 2.5%, 3.75% y 5% (29). La tasa de curación total está alrededor del 50% (31). Los eventos adversos más comunes son las reacciones locales (eritema, edema, descamación), erosión y ulceración, e hipopigmentación en el sitio de aplicación (32). Además, en 1-2% de pacientes se desarrollan síntomas que simulan un resfriado (32).

#### d) Ingenol mebutato

El ingenol mebutato tiene un mecanismo de acción dual. Por un lado, provoca un efecto citotóxico directo al alterar la membrana celular y mitocondrial, y además estimula la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por neutrófilos (33,34). Este compuesto se utiliza en gel al 0.015% para el rostro o cuero

cabelludo, una vez al día durante tres días, y al 0.05% para el tronco y extremidades, una vez al día durante dos días (33,34). Se reporta una tasa de curación total de 28.9% a los 12 meses post tratamiento (28). La mayoría de los pacientes desarrolla reacciones locales como eritema, descamación y formación de costras (35, 36).

#### e) Diclofenaco

El diclofenaco es un fármaco más recientemente usado para QA. El mecanismo de acción propuesto se relaciona con la inducción de apoptosis, alteraciones en la proliferación celular e inhibición de la angiogénesis (37). La presentación en gel 3% se aplica dos veces al día por 60-90 días y tiene una tasa de curación alrededor del 50% (38, 39). Entre los agentes tópicos, es el que causa reacciones cutáneas menos severas; sin embargo, al tener un esquema de aplicación más largo, la adherencia de los pacientes puede verse comprometida. (37).

#### ***Fundamento lógico y justificación***

Existen diferentes enfoques de tratamiento que combinan dos modalidades terapéuticas de manera secuencial. La combinación de terapias dirigidas a la lesión con terapias de campo podría tener ventajas en términos de eficacia, mejor resultado estético y menor tasa de recurrencia, al tratar lesiones visibles y el campo de cancerización.

La evidencia existente para el uso combinado de criocirugía y agentes tópicos es variada y las recomendaciones actuales tienen bajo nivel de evidencia, por lo cual

es fundamental evaluar críticamente la información disponible de ECA sobre eficacia y riesgos asociados al tratamiento (17-20). Decidimos realizar una revisión sistemática de la literatura y un metaanálisis en red pues este enfoque permite jerarquizar las intervenciones y brinda al clínico estimados más precisos para la toma de decisiones en la práctica diaria.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la terapia combinada de criocirugía y agente tópico más efectiva para el tratamiento de lesiones múltiples de QA?

## **2. OBJETIVOS**

### ***Objetivos primarios***

1. Comparar la eficacia relativa de las terapias combinadas de criocirugía y agentes tópicos en el tratamiento de lesiones múltiples de QA

### ***Objetivos secundarios***

1. Explorar los efectos adversos, reacciones locales y tolerabilidad de las terapias combinadas de criocirugía y agentes tópicos
2. Explorar la perspectiva de efectividad del paciente sobre la terapia combinada

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### ***Diseño de Estudio***

El estudio es una revisión sistemática y metaanálisis en red de ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se ha escrito de acuerdo a las guías PRISMA-NMA. El protocolo de esta revisión se definió a priori y se registró en PROSPERO (CRD42022347029). La revisión se completó en abril del 2024.

#### ***Criterios de elegibilidad***

*Tipos de estudios:* Se incluyeron ECA con diseño paralelo y duración de tratamiento de hasta 24 semanas. El proceso de aleatorización podía ser de diseño interindividual (diferentes grupos de participantes) o intraindividual (ej. rostro derecho vs izquierdo). Siguiendo las recomendaciones del grupo de trabajo de Reynolds (40) se incluyeron ECAs que evaluaron los resultados de interés entre las 8 y 16 semanas post-tratamiento. En caso de haber varias mediciones dentro del estudio, se utilizó la más cercana a las 8 semanas.

*Tipos de participantes:* Los criterios de inclusión fueron: 1) paciente adulto (>18 años) y 2) tener al menos 2 lesiones visibles de QA, diagnosticadas clínicamente o por histopatología. Se excluyeron pacientes con inmunosupresión o que fueran receptores de trasplantes de órganos, debido a la menor tasa de respuesta al tratamiento convencional y mayor riesgo de desarrollar SCC (41,42).

*Tipo de intervención y comparador:* Las intervenciones de interés incluyen criocirugía seguida de cualquiera de los siguientes tópicos: ingenol mebutato al 0.015% o 0.05%, imiquimod al 2.5% o 3.75% o 5%, 5-FU al 0.5 +/- SA o 4% o

5%, diclofenaco al 3% en ácido hialurónico al 2.5%, o placebo o ninguna intervención. Se excluyó a la fototerapia dinámica debido a que no es una terapia tópica de autoadministración.

### ***Métodos de búsqueda de estudios***

Se buscaron todos los ECA relevantes independiente del estado de publicación e idioma.

- *Base de datos:* Se realizó una búsqueda hasta agosto 2023 en las siguientes: EMBASE, MEDLINE, CENTRAL, Scielo y LILACS.
- *Registros de ensayos:* Se revisaron los siguientes registros de ECAs con las palabras clave “actinic keratosis” and/or “actinic keratoses”: el “Meta Register of Controlled Trials”, el “US National Institutes of Health Ongoing Trials Register”, el “ISRCTN register”. el “World Health Organization International Clinical Trials”, el “EU Clinical Trials Register” y el “Australian New Zealand Clinical Trials Registry”.
- *Búsqueda en otras fuentes:* Se verificó la bibliografía de los estudios incluidos para obtener referencias adicionales.
- *Actas de conferencias:* Se evaluaron las actas de conferencias de las siguientes sociedades: *American Academy of Dermatology (AAD)*, *British Association of Dermatologists (BAD)*, *European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)* y *Australasian College of Dermatologists (ACD)*.

### ***Selección de estudios***

Dos revisores (DS y JR) realizaron independientemente el tamizaje del título y resumen. Posteriormente ambos realizaron la revisión del texto completo para evaluar la elegibilidad. En caso de discrepancia sobre la inclusión de artículos, se resolvió mediante discusión con el asesor (FS). El proceso de selección y elegibilidad se resume en el diagrama de flujo PRISMA (Anexo 2).

### ***Tipos de medidas de resultados***

Los siguientes resultados de interés fueron elegidos siguiendo las recomendaciones del consenso sobre “core outcomes” para estudios de QA desarrollado por Reynolds et al. (40).

Los resultados primarios fueron sobre el dominio eficacia: 1) Eliminación total de las lesiones de QAs, definido como el porcentaje de pacientes con el 100% de lesiones eliminadas, 2) Eliminación parcial de las lesiones, definido como el porcentaje de participantes con al menos 75% de lesiones eliminadas, 3) Reducción media o porcentaje de reducción de lesiones comparado con el basal.

Los resultados secundarios fueron sobre seguridad y satisfacción del paciente: 1) Eventos adversos (EA), definido como la proporción de pacientes que reportaron EAs y el tipo de EAs, 2) Reacciones locales (LSR), definido como la proporción de participantes que reportaron LSR y el tipo de reacciones, 3) Retiro del estudio debido a EAs, definido como la proporción de pacientes que se retiran del estudio debido a EAs relacionados o posiblemente relacionados con la intervención, según juicio de los investigadores del estudio y, 4) Perspectiva de efectividad del paciente.

### ***Extracción de la información***



Ambos investigadores utilizaron una versión modificada del “*Cochrane Data Extraction and Assessment Form*” para extraer información de manera independiente. Los siguientes datos fueron recolectados: características del estudio (diseño, autor, año de publicación, número de brazos, tamaño de muestra por brazo, resultados, duración del seguimiento), características del paciente (edad, sexo, localización y tipo de QA, tamaño del área afectada), detalles de la intervención (tipo de tratamiento, dosis, régimen y duración, retiros y abandonos), resultados, EAs y LSRs. Para los resultados de eficacia, se seleccionaron los datos que seguían el principio de intención a tratar (ITT) y, cuando esto no fue posible, se convirtieron los datos disponibles a valores ITT (es decir, asumiendo el fracaso del tratamiento). Para los otros resultados utilizamos los datos como fueron informados en el estudio. Se compararon ambos formularios en busca de discrepancias relevantes. El proceso de extracción y análisis de datos fue supervisado por el asesor (FS).

#### ***Evaluación del riesgo de sesgo***

Para valorar el riesgo de sesgo a nivel de estudios, dos revisores (D.S. y J.R.) usaron la herramienta *Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 2)*. Los formularios se compararon en busca de discrepancias, las cuales fueron discutidas y resueltas por el asesor (FS). Se evaluaron 5 dominios: método de aleatorización, desviaciones de las intervenciones planeadas, pérdida de data de los resultados, medición del resultado y selección del resultado reportado y, se calificó cada dominio en riesgo alto, riesgo moderado y riesgo bajo.

#### ***Evaluación de supuestos clave del Metaanálisis en Red***

La heterogeneidad clínica y el supuesto de transitividad se evaluaron cualitativamente, en función de la similitud de los ECAs en términos de población incluida (características de los pacientes; el número, tipo o localización de las lesiones; o el tamaño del área afectada). Exploramos si alguna de estas variables representa un modificador del efecto para los resultados de interés y, si existían diferencias significativas en la distribución entre los estudios incluidos.

#### ***Unidad de análisis y medidas de resumen***

Cada participante de los ECA fue la unidad de análisis para los resultados eliminación completa de las lesiones y eliminación parcial de las lesiones. Las lesiones únicas de QA fueron la unidad de análisis para la reducción media en el recuento de lesiones. Los resultados dicotómicos se expresaron como riesgo relativo (RR) y los resultados continuos como diferencia estándar de medias, ambos con el intervalos de confianza (IC) del 95%.

#### ***Análisis y síntesis de datos***

Realizamos un NMA de modelo de efectos aleatorios siguiendo un enfoque frecuentista utilizando el paquete “netmeta” de R. Para el análisis principal, elegimos criocirugía con o sin placebo como tratamiento de referencia. Se crearon diagramas de bosque y presentaciones gráficas de la red. Se empleó la función "netrank" para calcular el método de ranking P-score (43). La jerarquía de intervenciones se describió como un rango de probabilidad del 0 al 1. Para los resultados donde no fue posible realizar una síntesis cuantitativa, se proporcionó una descripción cualitativa.

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar la influencia del sesgo en la estimación del resultado, excluyendo los artículos con alto riesgo de sesgo.

### ***Evaluación de la confiabilidad de la evidencia***

Utilizamos la herramienta *Confianza en el Metaanálisis de Redes* (CINeMA) para evaluar los seis dominios de certeza de la evidencia: limitaciones del estudio, indirectness, inconsistencia, imprecisión, heterogeneidad y sesgo de publicación (44,45). Cada dominio fue calificado como "no concerns", "some concerns" o "major concerns". Finalmente, la calidad de la evidencia se clasificó en cuatro niveles en función de los resultados de cada dominio: "alta", "moderada", "baja" y "muy baja".

## **4. RESULTADOS**

### ***Identificación de estudios***

La búsqueda de literatura en las bases de datos y registros de ECAs identificó 1516 referencias. Después del tamizaje del título y resumen, así como la eliminación de duplicados, se realizó una revisión completa de 21 reportes. Adicionalmente, se identificaron 142 reportes de otras fuentes (sitios web, revisión de bibliografía) para una revisión completa. Se excluyeron 87 artículos por las siguientes razones: 15 eran intervenciones incorrectas, 8 eran ensayos clínicos no aleatorizados, 44 eran duplicados, 6 eran revisiones narrativas, 5 eran serie de casos y 9 por otras razones. Finalmente se obtuvieron 18 reportes, los cuales correspondían a un total de 8 estudios.

### **Características de los estudios**

Los 8 estudios incluyeron un total de 1478 participantes, con un tamaño muestral desde 16 a 714 participantes (media = 184) por estudio. Los ECA incluidos fueron publicados entre 2008 y 2014 y, fueron conducidos en EEUU o Canadá. La edad promedio de los participantes fue 68.6 (rango 66 a 73.4 años) y la mayoría fue del sexo masculino (80.9%). La media del número de lesiones de QA por paciente varió desde 4.5 a 16.1. Cinco estudios evaluaron lesiones localizadas en la cabeza y cuero cabelludo (Jorizzo 2010, Rigel 2010, Tan 2007, Berman 2014, Hoover 2014), 2 estudios lesiones localizadas en el dorso de mano y antebrazo (Goldenberg 2013, Hashim 2014), y 1 estudio lesiones en cualquiera de las localizaciones mencionadas (Berlín 2008). Tres estudios examinaron exclusivamente lesiones no hipertróficas

(Jorizzo 2010, Rigel 2010, Berman 2014), dos estudios se centraron únicamente en lesiones hipertróficas (Goldenberg 2013, Hashim 2014) y tres estudios no hicieron distinción entre el tipo de lesión (Tan 2007, Berlín 2008, Hoover 2014). Todos los estudios excluyeron pacientes inmunosuprimidos, así como, mujeres embarazadas o dando lactancia materna. El fototipo de piel según Fitzpatrick fue reportado en 3 estudios (Jorizzo 2010, Berman 2014, Berlín 2008), siendo más frecuente el fototipo I o II. La mayoría de los participantes era de origen caucásico no hispánico. Se evaluaron distintas terapias tópicas. Cuatro estudios utilizaron imiquimod al 3.75% o 5% (Jorizzo 2010, Rigel 2010, Tan 2007, Goldenberg 2013), dos utilizaron ingenol mebutato al 0.05% y 0.015% (Hashim 2014, Berman 2012), uno utilizó diclofenaco al 3% en ácido hialurónico 2.5% (Berlín 2008), y otro utilizó 5-FU al 0.5% (Hoover 2014). En cuanto al comparador, 4 estudios emplearon criocirugía más placebo (Jorizzo 2010, Tan 2007, Berman 2014, Hoover 2014), mientras que los otros cuatro utilizaron criocirugía sola como control (Rigel 2010, Goldenberg 2013, Hashim 2014, Berlín 2008)

Los estudios tuvieron diseños intraindividuales (Rigel 2010, Goldenberg 2013, Hashim 2014) e interindividuales (Jorizzo 2010, Tan 2007, Berman 2014, Berlín 2008, Hoover 2014). De los estudios incluidos, cinco tenían sus resultados disponibles en publicaciones y en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), uno de los estudios no fue publicado y se obtuvo información únicamente a través del registro en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), y dos estudios sólo estaban disponibles en publicaciones sin registro en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

## **Riesgo de sesgo**

Encontramos que la calidad metodológica de los estudios fue variable. Dos estudios fueron calificados como de bajo riesgo (Jorizzo 2010, Berman 2014), dos fueron de riesgo moderado (Tan 2007, Hoover 2014) y cuatro fueron de alto riesgo (Rigel 2010, Goldenberg 2013, Berlin 2008, Hashim 2014). (Anexo 3)

Respecto al proceso de aleatorización, un estudio (Berlin 2008) fue calificado de alto riesgo por seguir un método de pseudo-aleatorización (asignaron a participantes con número impar a una intervención y a participantes con número par a la otra intervención) y dos estudios (Rigel 2010, Goldenberg 2013) presentaron riesgo moderado debido a la falta de información sobre la aleatorización. En los estudios de bajo riesgo (Jorizzo 2010, Tan 2007, Hashim 2014, Berman 2014, Hoover 2014) el proceso se generó por computadora, se mantuvo el ocultamiento de la asignación y no se observó diferencias significativas en las características iniciales entre los grupos de intervención.

Para el dominio desviaciones de las intervenciones planeadas se consideró que tres estudios tenían bajo riesgo (Jorizzo 2010, Berman 2014, Hoover 2014), un estudio (Tan 2007) presentó riesgo moderado y, cuatro fueron de alto riesgo por ser o de carácter interindividual sin placebo (Rigel 2010, Goldenberg 2013, Hashim 2014) o ser ensayo clínico abierto sin placebo (Berlín 2008).

Respecto al dominio datos de resultados faltantes, dos estudios (Goldenberg 2013, Berlín 2008) fueron considerados alto riesgo debido a las significativas pérdidas de participantes (15 y 27%, respectivamente), mientras que los demás estudios se

consideraron de bajo riesgo.

En el dominio medición de resultados, dos estudios fueron alto riesgo (Goldenberg 2013, Berlín 2008), debido a la falta de información sobre el cegamiento del evaluador del resultado (“outcome assessor”) o por ser estudios de diseño abierto (open-label).

En el dominio selección del resultado reportado, cuatro estudios (Tan 2007, Goldenberg 2013, Berlín 2008, Hoover 2014) presentaron riesgo moderado debido a que no publicaron el protocolo, por lo cual no se pudo determinar si se siguió un plan de análisis pre-especificado.

Debido a que <10 artículos fueron incluidos para cualquier outcome de interés, no se realizó un diagrama de embudo para evaluar el sesgo de publicación.

### **Resultados del metaanálisis en red**

Se realizó un NMA para los resultados eliminación completa y eliminación parcial. Todas las intervenciones fueron comparadas con criocirugía más placebo o con criocirugía sola. Debido a la falta de información sobre los otros resultados, se describieron cualitativamente la reducción media del número de lesiones, las reacciones locales de la piel, los eventos adversos, el retiro de pacientes debido a EAs y la perspectiva de efectividad del paciente,

#### ***Cura completa de las lesiones***

Se incluyeron 7 estudios (Jorizzo 2010, Rigel 2010, Tan 2007, Hashim 2014, Berlín 2008, Berman 2014, Hoover 2014) para la síntesis de este resultado. Cinco intervenciones combinadas fueron superiores a la criocirugía sola/con placebo:

criocirugía más 5-FU 0.5% (RR 3.00, CI 1.09-8.25, certeza de evidencia muy baja), criocirugía más diclofenaco 3% (RR 1.82, CI 1.37-2.25, certeza de evidencia muy baja), criocirugía más imiquimod 3.75% (RR 9.12, CI 3.36-24.79, certeza de evidencia muy baja), criocirugía más ingenol mebutato 0.015% (RR 1.22, CI 1.00-1.49, certeza de evidencia muy baja), criocirugía más ingenol mebutato 0.05% (RR 19.00, CI 1.20-300.42, certeza de evidencia muy baja). La criocirugía más ingenol mebutato 0.05% (P-score 0.96) fue la mejor intervención para este resultado, seguido de la criocirugía con 5-FU 0.5% (P-score 0.69), y la criocirugía con imiquimod 3.75%. (P-score 0.683) (Anexo 4).

Al realizar un análisis de sensibilidad excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo (Rigel 2010, Hashim 2014, Berlín 2006), se obtuvo que la mejor intervención fue la criocirugía con 5-FU 0.5% (P-score 0.79), seguida de criocirugía con imiquimod 3.75% (P-score 0.76) (Anexo 5)

#### ***Cura parcial de las lesiones***

La data de tres artículos se incluyó en el NMA para el resultado cura parcial (Hashim 2014, Berman 2014, Hoover 2014). Las tres intervenciones fueron superiores a la criocirugía sola/con placebo. El ranking de intervenciones fue el siguiente: criocirugía más ingenol mebutato 0.05% (RR 11.00, CI 1.60-75.50, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.90), criocirugía más 5-FU 0.5% (RR 1.69, CI 1.07-2.69, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.68) y criocirugía más ingenol mebutato 0.015% (RR 1.16, CI 1.01-1.32, certeza de evidencia muy baja, P-score 0.40). Debido al reducido número de estudios incluidos, se decidió no



realizar un análisis de sensibilidad, pero cabe recalcar que el estudio conducido sobre criocirugía más ingenol mebutato 0.05% (Hashim 2014) fue de alto riesgo de sesgo. (Anexo 6)

### ***Reducción media de las lesiones***

Los ocho artículos reportaron la reducción en el número de lesiones. Todos los estudios reportan este resultado como porcentaje y dos además informan la media y la desviación estándar (Goldenberg 2013, Hashim 2014). Debido a falta de datos no se realizó la síntesis en un NMA y, en su lugar se realizó la descripción cualitativa de los hallazgos en una tabla. En general se evidenció una mayor reducción de lesiones en los grupos de terapia combinada comparado a la monoterapia (Anexo 7).

### ***Eventos adversos (EAs)***

Los estudios incluidos informaron los eventos adversos usando diferentes definiciones. Algunos artículos utilizan el término “EAs atribuidos a la droga” (Berman 2014), otros hacen una distinción entre los EAs relacionados y no relacionados con la droga (Jorizzo 2010, Tan 2007), otros no especifican el tipo de EA presentado (Hoover 2014, Berlin 2008, Rigel 2010) y finalmente, algunos reportan usando el término “EAs severos” (Golbenberg 2013, Hashim 2014). Debido a la variabilidad en el reporte de este resultado, decidimos presentar los datos en una tabla (Anexo 8). Entre los EA relacionados al tratamiento se describen prurito, irritación y dolor. Adicionalmente en la terapia combinada con imiquimod 3.75% se describe fatiga, náuseas y mialgia.

### ***Reacciones locales de la piel (LSR)***

Las reacciones locales de la piel fueron descritas en seis estudios (Jorizzo 2010, Riegel 2010, Tan 2007, Hashim 2014, Berman 2014, Hoover 2014). Sin embargo, los estudios de Hashim 2014 y Hoover 2014 no especificaron la escala utilizada para calificar la severidad, y Tan 2007 reportó incidencia de “irritación local” en 6/33 participantes (18.2%) en el grupo criocirugía más imiquimod 5% y en 4/32 participantes (12.5%) en el grupo criocirugía más placebo, pero no proporciona detalles acerca del tipo de LSR reportadas. Debido a la falta de información, los hallazgos de estos tres estudios no se incorporaron en la tabla resumen de este resultado. (Anexo 9).

Jorizzo 2010 describió alta incidencia de LSR en ambos grupos (99.2% vs 79.3%), pero mayor incidencia de LSR severas en el grupo criocirugía más imiquimod 3.75% comparado con el grupo control (34.0% vs 1.7%). Por otro lado, Rigel 2010 empleó una escala ordinal de 0 a 3 para evaluar la severidad de las LSR, y se observó una incidencia similar entre ambos grupos de tratamiento. Berman 2014 describió la severidad con una escala de 0-4, evidenciando un puntaje sumatorio de 8.5 (4.7) en el grupo criocirugía más ingenol mebutato 0.015% comparado a 1.2 (1.3) en el grupo criocirugía más placebo. Las LSR más comúnmente reportadas en los tres estudios fueron eritema, descamación/sequedad y formación de costra.

### ***Retiro del estudio debido a eventos adversos***

Dos estudios (Jorizzo 2010, Berlin 2008) informaron la incidencia del retiro de participantes del estudio debido a EAs. En total, se retiraron 44 (2.9%)

participantes, 35 en el grupo grupo intervención y 9 en el grupo comparador. En el estudio de Jorizzo 2010, se reportó el retiro de 4 y 5 pacientes por eventos en el grupo criocirugía más imiquimod 3.75% y criocirugía sola, respectivamente, pero solo 1 (0.8%) se atribuyó directamente a la droga. Por otro lado, Berlín 2008 reportó el retiro de 31 (8.4%) y 4 (1.1%) participantes en los grupos criocirugía más diclofenaco 3% y criocirugía sola, respectivamente; sin embargo, no se especificó si el retiro estuvo relacionado con el tratamiento.

### ***Perspectiva de efectividad del paciente***

Dos estudios (Jorizzo 2010, Rigel 2010) reportaron resultados de encuestas sobre la perspectiva del paciente sobre el tratamiento. Jorizzo 2010 presentó los resultados de una encuesta de satisfacción aplicada al paciente que utilizaba una escala ordinal ascendente con valores del 0 al 3. Se reportó una mayor satisfacción en el grupo intervención con un puntaje de 2.5 (SD 0.85) respecto al comparador que obtuvo 1.5 (SD 1.25). Por otro lado, Rigel 2010 reportó los resultados de un cuestionario de evaluación de la apariencia cosmética, también utilizando una escala ordinal ascendente con valores desde el -3 hasta el +3, donde el 0 representa que el área de tratamiento se observa igual. Se reportó un puntaje medio mayor en el grupo criocirugía más imiquimod 5% con 2.6 (SD 1.0) en comparación al grupo comparador que obtuvo 1.2 (SD 1.3).

### ***Certeza de la evidencia: CINeMa***

Se utilizó la herramienta CINeMA (44,45) para evaluar la confianza de los resultados cura completa y cura parcial de las lesiones. Se evaluaron 6 dominios

(Anexo 10):

- *Limitaciones de los estudios:* Se asignó los valores alto riesgo, riesgo moderado y bajo riesgo de la evaluación del RoB 2 obtenida para cada estudio. Calificamos manualmente cada comparación por pares siguiendo las reglas descritas por Papakonstantinou et al. (44,45): “Major concerns” cuando la contribución de “alto riesgo de sesgo” es mayor al 10%, “Some concerns” cuando la contribución de “riesgo moderado de sesgo + alto riesgo de sesgo” es mayor al 40%, y “No concerns” en cualquier otra situación.
- *Indirectness:* Verificamos que los estudios incluidos respondan la pregunta de investigación en términos de población, intervención y resultados. Se evaluó cualitativamente la transitividad y no se observó ninguna significativa violación a este principio. Se calificó como “moderate indirectness” a los estudios que trataron un tipo específico de lesión de QA (ej. hipertrófica, no hipertrófica) debido a que esto podría actuar potencialmente como un modificador de efecto. Calificamos cada comparación siguiendo la regla automática de juicio “average indirectness”.
- *Sesgo de publicación:* Se utilizó la herramienta ROB-MEN para la evaluación del sesgo de publicación para cada comparación por pares. Se incorporó la evaluación obtenida a la herramienta CINeMA.
- *Imprecisión:* Se decidió un tamaño de efecto clínicamente importante para el RR de por debajo de 0.80 o por encima de 1.25. Seguimos las reglas

descritas por Papakonstantinou et al (44,45) para la evaluación de este dominio.

- *Heterogeneidad:* Se evaluó la concordancia de los intervalos de confianza y los intervalos de predicción para cada comparación por pares. Debido al número reducido de estudios, no fue posible calcular la heterogeneidad para la mayoría de comparaciones por pares. Solo para la comparación criocirugía versus criocirugía más imiquimod 5% fue posible hacer este cálculo:  $I^2$  (0%),  $\tau^2$  (0%). Después de una comunicación por correo con el equipo de Salanti, se decidió calificar a todas las comparaciones por pares como “major concerns” debido a la imposibilidad de calcular la heterogeneidad.
- *Incoherencia:* Se calificó como “major concerns” a todas las comparaciones por pares debido a que no es posible estimar la incoherencia por ausencia de evidencia mixta (es decir, evidencia directa e indirecta) en cada una de estas.

Finalmente se realizó un juicio para cada comparación basado en los cuatro niveles de certeza de la evidencia: “alta”, “moderada”, “baja”, “muy baja”. Se redujo la certeza de la evidencia desde alta en uno o dos niveles en los dominios considerados como “some concerns” o “major concerns”, respectivamente. Como resultado, se obtuvo un nivel de evidencia “muy baja” para cada una de las comparaciones de ambos resultados.

## 5. DISCUSIÓN

En esta revisión realizamos un NMA para comparar la eficacia de la terapia combinada de criocirugía y tratamientos tópicos para lesiones múltiples de QA. Analizamos datos de 8 ECAs con una muestra total de 1478 pacientes y exploramos tres resultados de eficacia: cura completa, cura parcial y reducción en número de lesiones. La revisión también proporciona información comparativa sobre los EAs, las LSRs, retiró del estudio debido a EAs y la perspectiva del paciente sobre la efectividad de la intervención.

Para el resultado cura completa, las intervenciones en orden descendente de eficacia fueron criocirugía más ingenol mebutato 0.05%, criocirugía más 5-FU 0.5%, criocirugía más imiquimod 3.75%, el resto de las intervenciones. Aunque la criocirugía con ingenol mebutato 0.05% (Hashim 2014) fue clasificada como la mejor terapia, este estudio presenta alto riesgo de sesgo por su diseño intraindividual, no emplear placebo en el comparador, y tener cegamiento único. Al excluir los estudios con alto riesgo de sesgo, identificamos que la criocirugía más 5-FU 0.05% fue la mejor intervención, seguido de la criocirugía más imiquimod 3.75%.

La única intervención que no fue superior a la criocirugía fue la combinación criocirugía e imiquimod 5%. Estos hallazgos contrastan con la evidencia actual sobre la eficacia de imiquimod como terapia de primera línea para lesiones múltiples (46,47). Las diferencias en el efecto pueden atribuirse a un poder estadístico insuficiente para alcanzar significancia causado por el pequeño número de participantes.

Para el resultado cura parcial, las tres intervenciones evaluadas demostraron superioridad frente al comparador, siendo el ranking en orden descendente: criocirugía más ingenol mebutato 0.05%, criocirugía más 5-FU 0.5%, criocirugía más ingenol mebutato 0.015%. No se realizó un análisis de sensibilidad por el reducido número de ECAs incluidos. No obstante, como ya fue detallado, el estudio que involucra ingenol mebutato 0.05% (Hashim 2014) posee limitaciones que afectan su validez interna.

Sobre el resultado reducción media de lesiones, la terapia combinada demostró una reducción más significativa respecto a la monoterapia con criocirugía con porcentajes que oscilaron entre el 86.3% y el 52%, frente al 74.1% y 34%, respectivamente.

En una revisión sistemática con metaanálisis publicado en 2019 por Heppt et al (48) se evaluó si la combinación de criocirugía con cualquier agente tópico era superior a la criocirugía sola. En esta revisión se reportó superioridad de la terapia combinada para el resultado cura total de lesiones (RR 1.74, CI 1.25-2.43, certeza de evidencia baja). No se demostró diferencia significativa para el resultado cura parcial de lesiones (RR 1.64, CI 0.88-3.03, certeza de evidencia muy baja). Consideramos que esta revisión presenta diversas limitaciones como no seguir el principio ITT, el cual afecta los resultados de 4 estudios (Jorizzo 2010, Rigel 2010, Tan 2006, Berlín 2006). Además, incluye a la terapia fotodinámica, una técnica aplicada por el dermatólogo en el consultorio y con diversos protocolos de aplicación, cuya inclusión genera mayor heterogeneidad clínica Además, un NMA

es el mejor enfoque para sintetizar los estudios incluidos debido a que estos involucran fármacos con distintos mecanismos de acción, eficacia, perfiles de seguridad, regímenes de administración, entre otras variables (48,49). Analizarlos conjuntamente como una sola comparación (criocirugía más agente tópico) podría resultar en heterogeneidad clínica y estadística. Finalmente, un NMA permite jerarquizar las intervenciones según su eficacia, lo cual, tiene mayor relevancia en la práctica clínica (48,49).

Además de la eficacia, la tolerabilidad es un factor importante a considerar. Respecto a las reacciones locales, se evidenció significativa prevalencia en los grupos de intervención entre 93 y 100% lo cual es consistente con la literatura sobre terapias de campo, en la que se reporta alta prevalencia de LSR (50). Se evidenció que las LSR más frecuentes fueron la aparición de eritema, la formación de costras y, la descamación/sequedad de la piel. Además, Jorizzo 2010 (criocirugía más imiquimod 3.75%) reportó que 28% pacientes experimentan un eritema calificado como severo. La mayoría de LSR reportadas por Rigel 2010 (criocirugía más imiquimod 5%) y Berman 2014 (criocirugía más ingenol mebutato 0.015%) fueron leves-moderadas. Berman 2014 evidencia mayor puntaje de severidad en lesiones en cara al compararlas con lesiones en el cuero cabelludo. Para las terapias combinadas con 5-FU o diclofenaco no se obtuvo información sobre las LSRs.

En los estudios de carácter interindividual se evidencia una mayor incidencia de eventos adversos con la terapia combinada respecto a la monoterapia con criocirugía. En el caso de los estudios intraindividuales, solo Rigel 2010 reportó la



incidencia de eventos adversos (11.1%). Debido a la heterogeneidad en el reporte, no se pudo generar conclusiones.

La tolerabilidad de las intervenciones fue evaluada según el porcentaje de pacientes que no se retiraron debido a EAs. Solo el estudio de Jorizzo 2010 solo atribuyó directamente la pérdida de 1 participante (0.7%) a efectos de la intervención (criocirugía/ imiquimod 3.75%).

Otros factores como el perfil del paciente, preferencias personales, disponibilidad y precio del medicamento deben considerarse al elegir una terapia. Factores asociados con mayor satisfacción incluyen menor riesgo de cicatrización, convicción en la eficacia del tratamiento, la presencia de una mejora evidenciable por el paciente y, en menor medida, el costo del tratamiento (51). Se describen como principales razones para la no adherencia a terapias tópicas la duración del tratamiento, la severidad de las reacciones locales y la incertidumbre respecto al régimen de tratamiento (52-54). El uso de diclofenaco 3% requiere una aplicación diaria durante 90 días, lo cual puede dificultar el cumplimiento del tratamiento y podría justificar la importante pérdida de participantes en el estudio de Berlín 2008 (27% del total de participantes). Por otro lado, las intervenciones que incluyeron ingenol mebutato (período de aplicación de 2-3 días), imiquimod (periodo de aplicación de 4-8 semanas) y 5-FU (período de aplicación de 1 semana), mostraron menores tasas de pérdida de participantes con un rango del 0 al 9%.

Asimismo, existe la necesidad de estandarizar la forma de evaluar la perspectiva del paciente para poder interpretar ese resultado en estudios de síntesis. Los 2

estudios (Jorizzo 2010, Rigel 2010) que evaluaron este outcome utilizaron escalas no validadas para esta condición y no comparables entre sí. Ambos estudios reportaron mayor puntaje de satisfacción en el grupo de intervención.

#### *Limitaciones del estudio*

Esta revisión está sujeta a varias limitaciones. Primero, a pesar de que alrededor de 1500 pacientes fueron incluidos, nuestras estimaciones del NMA se basaron principalmente en evidencia o directa o indirecta debido a la red pobremente conectada y un reducido número absoluto de estudios que forman las redes. Como consecuencia, la evaluación de la heterogeneidad y la inconsistencia estuvo limitada y, la certeza de evidencia resultó “muy baja” para los resultados cura completa y cura parcial. Por lo tanto, no podemos excluir que los efectos del tratamiento en la red puedan estar sobreestimados o subestimados.

Segundo, las diferencias en protocolos de los ECA podrían haber influenciado los resultados. Un área a explorar es la técnica de aplicación de criocirugía, pues la mayoría de los estudios no detalló el protocolo de aplicación utilizado o estuvo a criterio del dermatólogo. Debido a que no hay evidencia suficiente que compare protocolos de aplicación (21), es difícil predecir la influencia de variables como el número de ciclos, la duración del congelamiento-descongelación, la distancia a la piel y la zona de aplicación. Sin embargo, se ha observado que técnicas más agresivas de congelamiento se asocian a mayor tasa de curación completa (24,55). Además, el tipo de lesión presentó variación según el estudio (lesiones hipertróficas, no hipertróficas o no se especificó), lo cual puede actuar como

modificador de efecto, pues algunos fármacos podrían tener menor penetración en lesiones hipertróficas (56).

Por otro lado, la inclusión de 3 estudios de diseño intraindividual representa una fuente de sesgo debido a que, en este tipo de estudio no es posible aplicar el principio de ITT, no hay cegamiento de los participantes y evaluadores, y no se puede determinar si los EAs sistémicos son atribuibles a la droga, entre otras. Para corregir esta limitación se realizó un análisis de sensibilidad que excluyó estudios de alto riesgo de sesgo para el resultado cura completa; sin embargo, para otros resultados de interés no se excluyeron los artículos de alto riesgo por el reducido número de estudios.

Es importante señalar que 7 de los 8 estudios fueron financiados por compañías farmacéuticas que distribuían el producto en cuestión o fueron conducidos por investigadores con conflictos de interés. Actualmente, esta situación es frecuente en investigaciones sobre QA, donde la evidencia de estudios no auspiciados por la industria es escasa (57).

Aunque el objetivo del NMA es generar un ranking de intervenciones, en nuestra opinión, esta información debe interpretarse con precaución debido a las limitaciones previamente descritas. Los rankings siempre deben ser considerados en perspectiva, teniendo en cuenta otros factores como los efectos secundarios, las preferencias del paciente, así como la disponibilidad y costo del tratamiento.

## 6. CONCLUSIONES

En conclusión, este metaanálisis da un estimado de la eficacia relativa de las terapias combinadas de criocirugía y un agente tópico para lesiones múltiples de QA. Observamos que todas las terapias combinadas, a excepción de criocirugía más imiquimod 5%, muestran mayor eficacia en comparación con la criocirugía sola o con placebo para el resultado eliminación completa de las lesiones. Entre estas terapias combinadas, el ingenol mebutato al 0.05%, el 5-FU al 5%, y el imiquimod al 3.75% parecen ser las combinaciones más efectivas para cura completa de lesiones (certeza de evidencia muy baja). Para el resultado cura parcial, la combinación criocirugía más ingenol mebutato 0.05% tuvo la mayor probabilidad de ser la mejor intervención (certeza de evidencia muy baja). Es necesario realizar más investigaciones para estudiar los efectos de intervenciones combinadas, dado que la evidencia actual es limitada.

### *Direcciones futuras*

Este es el primer meta-análisis en red que compara criocirugía y terapias tópicas para el tratamiento de lesiones múltiples de QA. Consideramos que el NMA es el enfoque más adecuado al determinar un ranking que pueda guiar en la toma de decisiones en la práctica diaria. Investigaciones futuras deberían seguir el “core outcomes set” desarrollado por el equipo de Reynolds para ECAs que evalúen intervenciones en QA (40) para permitir comparaciones más precisas entre estudios. Además, se necesitan ECA de buena calidad, que controlen variables confusoras, y en poblaciones y regiones que estuvieron subrepresentadas en nuestro análisis (ej.

mujeres, poblaciones con fototipos más oscuros) para proporcionar una imagen más completa de la respuesta al tratamiento y los eventos adversos. También, se deben evaluar los resultados a largo plazo, ya que la QA está asociada a una tasa significativa de recurrencia. (25)

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Oliveira ECV, Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSdO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *International journal of dermatology* 2019 Apr;58(4):400-407.
- 2) Hashim PW, Chen T, Rigel D, Bhatia N, Kircik LH. Actinic Keratosis: Current Therapies and Insights Into New Treatments. *J Drugs Dermatol* 2019 -05-01;18(5):s161-166.
- 3) Gutzmer R, Wiegand S, Kölbl O, Wermker K, Heppt M, Berking C. Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2019 -09-13;116(37):616-626.
- 4) Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000 -01;42(1 Pt 2):23-24.
- 5) Balcere A, Konrāde-Jilmaza L, Pauliņa LA, Čēma I, Krūmiņa A. Clinical Characteristics of Actinic Keratosis Associated with the Risk of Progression to Invasive Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review. *J Clin Med* 2022 -10-06;11(19):5899.
- 6) George CD, Lee T, Hollestein LM, Asgari MM, Nijsten T. Global epidemiology of actinic keratosis in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2024 -03-15;190(4):465-476.

- 7) Yeung H, Baranowski ML, Swerlick RA, Chen SC, Hemingway J, Hughes DR, et al. Use and Cost of Actinic Keratosis Destruction in the Medicare Part B Fee-for-Service Population, 2007 to 2015. *JAMA Dermatol* 2018 -11-01;154(11):1281-1285.
- 8) Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012 -08;167 Suppl 2:36-42.
- 9) Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol* 2019;94(6):637-657.
- 10) Thomson J, Bewicke-Copley F, Anene CA, Gulati A, Nagano A, Purdie K, et al. The Genomic Landscape of Actinic Keratosis. *J Invest Dermatol* 2021 -07;141(7):1664-1674.e7.
- 11) Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *British Journal of Dermatology* 2003 -11-01;149(s66):34-36.
- 12) Jetter N, Chandan N, Wang S, Tsoukas M. Field Cancerization Therapies for Management of Actinic Keratosis: A Narrative Review. *Am J Clin Dermatol* 2018 -08;19(4):543-557.
- 13) Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017 -03;31 Suppl 2:5-

- 14) Steeb T, Petzold A, Hornung A, Wessely A, Berking C, Heppt MV. Spontaneous regression rates of actinic keratosis: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2022 -04-07;12(1):5884.
- 15) Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998 -09;37(9):677-681.
- 16) Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988 -04-09;1(8589):795-797.
- 17) Eisen DB, Asgari MM, Bennett DD, Connolly SM, Dellavalle RP, Freeman EE, et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2021 -10;85(4):e209-e233.
- 18) Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, Correia O, Erdmann R, Foley P, et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 -11;29(11):2069-2079.
- 19) Poulin Y, Lynde CW, Barber K, Vender R, Claveau J, Bourcier M, et al. Non-melanoma Skin Cancer in Canada Chapter 3: Management of Actinic Keratoses. *J Cutan Med Surg* 2015;19(3):227-238.



- 20) de Berker D, McGregor JM, Mohd Mustapa MF, Exton LS, Hughes BR. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol* 2017 -01;176(1):20-43.
- 21) Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022;15:357-365
- 22) Yiu W, Basco MT, Aruny JE, Cheng SW, Sumpio BE. Cryosurgery: A review. *Int J Angiol* 2007;16(1):1-6.
- 23) Yoo S, Kim Y, Han J, Bang C, Park Y, Lee J. Treatment of Actinic Keratosis: The Best Choice through an Observational Study. *J Clin Med* 2022 July 7,;11(14):3953.
- 24) Thai K, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004 -09;43(9):687-692.
- 25) Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. 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 -12;157 Suppl 2:34-40.

- 26) Clebak KT, Mendez-Miller M, Croad J. Cutaneous Cryosurgery for Common Skin Conditions. *Am Fam Physician* 2020 -04-01;101(7):399-406
- 27) Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol* 2014 -06;70(6):965.e1-978.
- 28) Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ, Kouloubis N, Arits AHMM, van Pelt HPA, et al. Randomized Trial of Four Treatment Approaches for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2019 -03-07;380(10):935-946.
- 29) Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol* 2022 -05;23(3):339-352.
- 30) 5-Fluorouracil 0.5% and Salicylic Acid 10.0% (Actikerall). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017.
- 31) Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006 -06;126(6):1251-1255.
- 32) Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010 -04;62(4):573-581.

- 33) Khalfe Y, Rosen T. Ingenol Mebutate: Expanded Utility. *J Drugs Dermatol* 2020 Feb 1 j;19(2):156-161.
- 34) Kostovic K, Gulin SJ, Mokos ZB, Ceovic R. Topical Ingenol Mebutate: A New Treatment Modality for Multiple Actinic Keratoses and Field Cancerization. *Anticancer Agents Med Chem* 2017;17(10):1304-1311.
- 35) Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012 -03-15;366(11):1010-1019.
- 36) Rosen R, Marmur E, Anderson L, Welburn P, Katsamas J. A New, Objective, Quantitative Scale for Measuring Local Skin Responses Following Topical Actinic Keratosis Therapy with Ingenol Mebutate. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014 -7-30;4(2):207-219.
- 37) Nelson CG. Diclofenac gel in the treatment of actinic keratoses. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:207-211.
- 38) Wolf JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001 -11;40(11):709-713.
- 39) Nelson C, Rigel D, Smith S, Swanson N, Wolf J. Phase IV, open-label assessment of the treatment of actinic keratosis with 3.0% diclofenac sodium topical gel (Solaraze). *J Drugs Dermatol* 2004;3(4):401-407.

- 40) Reynolds KA, Schlessinger DI, Vasic J, Iyengar S, Qaseem Y, Behshad R, et al. Core Outcome Set for Actinic Keratosis Clinical Trials. *JAMA Dermatol* 2020 -03-01;156(3):326-333.
- 41) Wallingford SC, Russell SA, Vail A, Proby CM, Lear JT, Green AC. Actinic Keratoses, Actinic Field Change and Associations with Squamous Cell Carcinoma in Renal Transplant Recipients in Manchester, UK. *Acta Dermato-Venereologica* 2015 April 8;95(7):830-834.
- 42) Harwood CA, Toland AE, Proby CM, Euvrard S, Hofbauer GFL, Tommasino M, et al. The pathogenesis of cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2017 -11;177(5):1217-1224.
- 43) Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015 -07-31;15:58.
- 44) Papakonstantinou T, Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Egger M, Salanti G. CINeMA: Software for semiautomated assessment of the confidence in the results of network meta-analysis. *Campbell Syst Rev* 2020 -03;16(1):e1080.
- 45) Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Giovane CD, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLOS Medicine* 2020 April 3;17(4):e1003082.

- 46) Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, 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 -05;50(5):714-721.
- 47) Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005 -04;141(4):467-473.
- 48) Heppt MV, Steeb T, Ruzicka T, Berking C. Cryosurgery combined with topical interventions for actinic keratosis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2019 -04;180(4):740-748.
- 49) Phillips MR, Steel DH, Wykoff CC, Busse JW, Bannuru RR, Thabane L, et al. A clinician 's guide to network meta-analysis. *Eye* 2022 August 1,;36(8):1523-1526.
- 50) Balcere A, Rone Kupfere M, Čěma I, Krūmiņa A. Prevalence, Discontinuation Rate, and Risk Factors for Severe Local Site Reactions with Topical Field Treatment Options for Actinic Keratosis of the Face and Scalp. *Medicina (Kaunas)* 2019 -04-04;55(4):92.
- 51) Khanna R, Bakshi A, Amir Y, Goldenberg G. Patient satisfaction and reported outcomes on the management of actinic keratosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017 May 17,;10:179-184.
- 52) Stockfleth E, Peris K, Guillen C, Cerio R, Basset-Seguin N, Foley P, et al.

Physician perceptions and experience of current treatment in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015 -02;29(2):298-306.

53) Feldman SR, Fleischer AB. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011 -04;87(4):201-207.

54) Foley P, Stockfleth E, Peris K, Basset-Seguin N, Cerio R, Antonio Sanches J, et al. Adherence to topical therapies in actinic keratosis: A literature review. *J Dermatolog Treat* 2016 -11;27(6):538-545.

55) Berman B, Shabbir AQ, MacNeil T, Knudsen KM. Variables in Cryosurgery Technique Associated With Clearance of Actinic Keratosis. *Dermatol Surg* 2017 -03;43(3):424-430.

56) Yu A, Tanizaki H, Kokunai Y, Kaneda K, Sugimoto A, Otsuka T, et al. Association between the clinical and histopathological classifications of actinic keratosis and the efficacy of topical imiquimod treatment. *J Dermatol* 2018 -04;45(4):496-500.

57) Mosterd K, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ. Treatment of Actinic Keratosis: Does Effectiveness Depend on the Location? *J Invest Dermatol* 2021 -02;141(2):248-249.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1: Estrategia de búsqueda

#### **OID MEDLINE**

**n=114 hits (03.08.2023)**

1. Actinic Keratosis.mp. or exp Keratosis, Actinic/
2. actinic keratoses.mp.
3. solar keratosis.mp.
4. senile keratosis.mp.
5. field cancerization.mp.
6. field change.mp.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. Cryosurgery.mp. or exp Cryosurgery/
9. Cryopeel.mp.
10. Cryoablation.mp.
11. Cryotherapy.mp. or exp Cryotherapy/
12. Cold Therapy.mp.
13. 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. Fluorouracil.mp. or exp Fluorouracil/
15. 5FU.mp.
16. Efudix.mp.
17. Actikerall.mp.
18. Carac.mp.
19. Tolak.mp.
20. Fluoroplex.mp.
21. 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22. Imiquimod.mp. or exp Imiquimod/
23. Zyclara.mp.
24. Aldara.mp.
25. S-26308.mp.
26. R-837.mp.
27. Aminoquinolines.mp. or exp Aminoquinolines/
28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. Diterpenes.mp. or exp Diterpenes/
30. Ingenol mebutate.mp.
31. Picato.mp.

- 32. 3-ingenyl angelate.mp.
- 33. 29 or 30 or 31 or 32
- 34. Diclofenac.mp. or exp Diclofenac/
- 35. Diclophenac.mp.
- 36. solaraze.mp.
- 37. 34 or 35 or 36
- 38. 21 or 28 or 33 or 37
- 39. 7 and 13 and 38
- 40. randomized controlled trial.pt.
- 41. controlled clinical trial.pt.
- 42. randomized.ab.
- 43. placebo.ab.
- 44. drug therapy.fs.
- 45. randomly.ab.
- 46. trial.ab.
- 47. groups.ab.
- 48. 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47
- 49. exp animals/ not humans.sh.
- 50. 48 not 49
- 51. 39 and 50

**CENTRAL**  
**n=20 hits (03.08.2023)**

- | ID  | Search  |
|-----|---|
| #1  | MeSH descriptor: [Keratosis, Actinic] explode all trees |
| #2  | (actinic keratos*):ti,ab,kw                             |
| #3  | (solar keratos*):ti,ab,kw                               |
| #4  | (senile keratos*):ti,ab,kw                              |
| #5  | (field cancerization):ti,ab,kw                          |
| #6  | (field change):ti,ab,kw                                 |
| #7  | #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6                        |
| #8  | MeSH descriptor: [Cryosurgery] explode all trees        |
| #9  | (Cryopeel):ti,ab,kw                                     |
| #10 | (Cryoablation):ti,ab,kw                                 |
| #11 | MeSH descriptor: [Cryotherapy] explode all trees        |
| #12 | (Cold Therapy):ti,ab,kw                                 |
| #13 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12                           |
| #14 | MeSH descriptor: [Fluorouracil] explode all trees       |



- #15 (5FU):ti,ab,kw
- #16 (Efudix):ti,ab,kw
- #17 (Actikerall):ti,ab,kw
- #18 (Carac):ti,ab,kw
- #19 (Tolak):ti,ab,kw
- #20 (Fluoroplex):ti,ab,kw
- #21 #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20
- #22 MeSH descriptor: [Imiquimod] explode all trees
- #23 MeSH descriptor: [Aminoquinolines] explode all trees
- #24 (Zyclara):ti,ab,kw
- #25 (Aldara):ti,ab,kw
- #26 (S-26308):ti,ab,kw
- #27 (R-837):ti,ab,kw
- #28 #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27
- #29 (Ingenol mebutate):ti,ab,kw
- #30 (Picato):ti,ab,kw
- #31 (3 ingenyl angelate):ti,ab,kw
- #32 #29 or #30 or #31
- #33 MeSH descriptor: [Diclofenac] explode all trees
- #34 (Diclophenac):ti,ab,kw
- #35 (solaraze):ti,ab,kw
- #36 #33 or #34 or #35
- #37 #21 or #28 or #32 or #36
- #38 #7 and #13 and #37

**OID EMBASE**

**n=144 hits (03.08.2023)**

1. Actinic Keratosis.mp. or exp actinic keratosis/
2. actinic keratoses.mp.
3. solar keratosis.mp.
4. senile keratosis.mp.
5. field cancerization.mp.
6. field change.mp.
7. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6
8. exp cryosurgery/ or Cryosurgery.mp.
9. Cryopeel.mp.
10. Cryoablation.mp. or exp cryoablation/

11. Cryotherapy.mp. or exp cryotherapy/
12. Cold Therapy.mp.
13. 8 or 9 or 10 or 11 or 12
14. exp fluorouracil derivative/ or exp fluorouracil/ or exp fluorouracil plus salicylic acid/ or Fluorouracil.mp.
15. 5FU.mp.
16. Efudix.mp.
17. Actikerall.mp.
18. Carac.mp.
19. Tolak.mp.
20. Fluoroplex.mp.
21. 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22. exp imiquimod/ or Imiquimod.mp.
23. Zyclara.mp.
24. Aldara.mp.
25. S-26308.mp.
26. R-837.mp.
27. Aminoquinolines.mp. or exp aminoquinoline derivative/
28. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27
29. Diterpenes.mp. or exp diterpenoid/
30. Ingenol mebutate.mp. or exp ingenol mebutate/
31. Picato.mp.
32. 3-ingenyl angelate.mp.
33. 29 or 30 or 31 or 32
34. Diclofenac.mp. or exp diclofenac/
35. Diclophenac.mp.
36. solaraze.mp.
37. 34 or 35 or 36
38. 21 or 28 or 33 or 37
39. 7 and 13 and 38
40. randomized controlled trial/
41. controlled clinical trial/
42. random\$.ti,ab.
43. randomization/
44. intermethod comparison/
45. placebo.ti,ab.
46. (compare or compared or comparison).ti.

47. ((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.
48. (open adj label).ti,ab.
49. ((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.
50. double blind procedure/
51. parallel group\$1.ti,ab.
52. (crossover or cross over).ti,ab.
53. ((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.
54. (assigned or allocated).ti,ab.
55. (controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.
56. (volunteer or volunteers).ti,ab.
57. human experiment/
58. trial.ti.
59. or/40-58
60. (random\$ adj sampl\$ adj7 (cross section\$ or questionnaire\$ or survey\$ or database\$)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)
61. Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)
62. (((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab.
63. (Systematic review not (trial or study)).ti.
64. (nonrandom\$ not random\$).ti,ab.
65. Random field\$.ti,ab.
66. (random cluster adj3 sampl\$).ti,ab.
67. (review.ab. and review.pt.) not trial.ti.
68. we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)
69. update review.ab.
70. (databases adj4 searched).ab.
71. (rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/
72. Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)
73. or/60-72
74. 59 not 73

75. 39 and 74

**SCIELO**

**n=0 hits (03.08.2023)**

((Actinic keratosis) OR (actinic keratoses) OR (solar keratosis) OR (senile keratosis) OR (field cancerization)) AND ((Cryosurgery) OR (Cryopeel) OR (Cryoablation) OR (Cryotherapy) OR (Cold Therapy)) AND (((Fluorouracil) OR (5FU) OR (Efudix) OR (Actikerall) OR (Carac) OR (Tolak) OR (Fluoroplex)) OR ((Imiquimod) OR (Zyclara) OR (Aldara) OR (S-26308) OR (R-837)) OR ((Ingenol mebutate ) OR (Picato) OR (3-ingenyl angelate)) OR ((Diclofenac) OR (Diclophenac) OR (solaraze)))

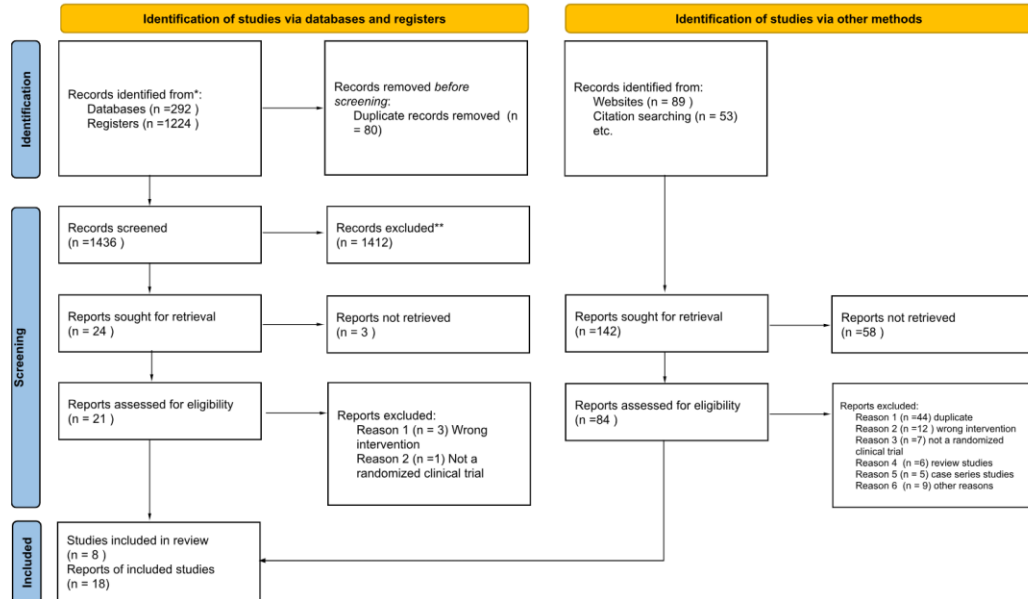
**LILACS**

**n=0 hits (03.08.2023)**

((Queratosis Actínica) OR (Queratosis solar) OR (Queratosis senil) OR (Campo de cancerizacion)) AND ((Criocirugía) OR (Crioterapia) OR (Crioablacion) OR (Criopeeling)) AND (((Fluorouracilo) OR (5FU) OR (Efudix) OR (Actikerall) OR (Carac) OR (Tolak) OR (Fluoroplex)) OR ((Imiquimod) OR (Zyclara) OR (Aldara) OR (S-26308) OR (R-837)) OR ((Ingenol mebutato ) OR (Picato) OR (3-ingenyl angelate)) OR ((Diclofenaco) OR (solaraze))) )

## Anexo 2: Diagrama PRISMA

PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources

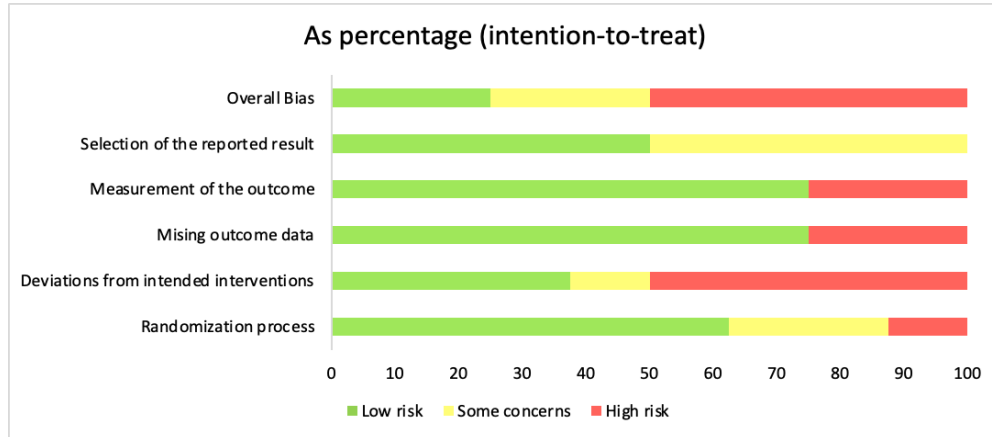


\*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).  
 \*\*If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Anexo 3: Riesgo de sesgo

(A)



(B)

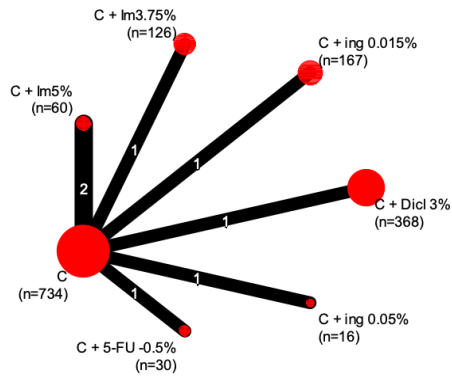


**Figura (A):** Summary Bar Plot figure: Porcentaje de distribución de riesgo de sesgo en cada dominio (non-weighted Bar Plot)

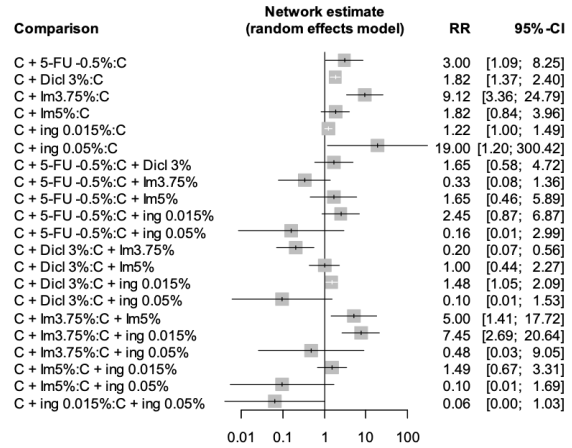
**Figura (B):** Traffic light plot: Riesgo de sesgo por dominio para cada estudio

## Anexo 4: Resultado de cura completa

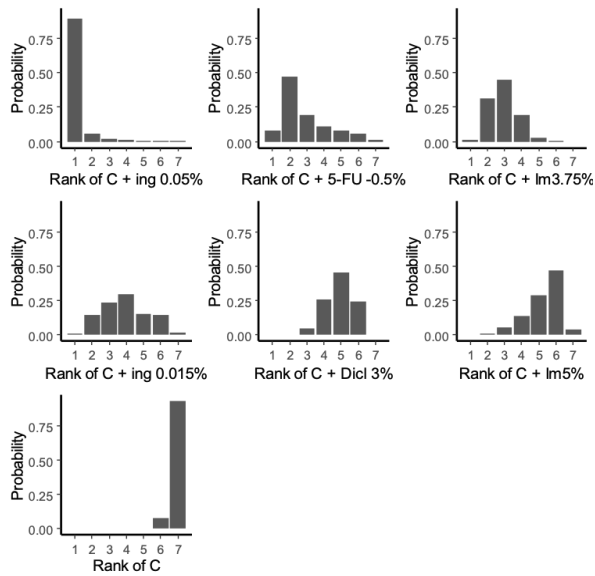
(A)



(B)



(C)



(D)

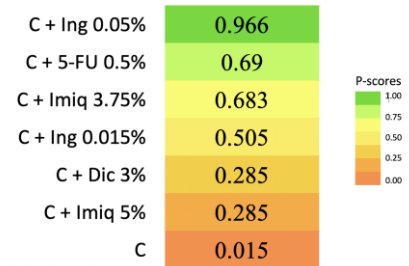


Figura (A): Gráfico de red

Figura (B): Diagrama de bosque

Figura (C): Gráfico de barras en base al P-score para cada orden de jerarquía

Figura (D): Resultados P-score

Anexo 5: Resultado de cura completa (Análisis de sensibilidad)

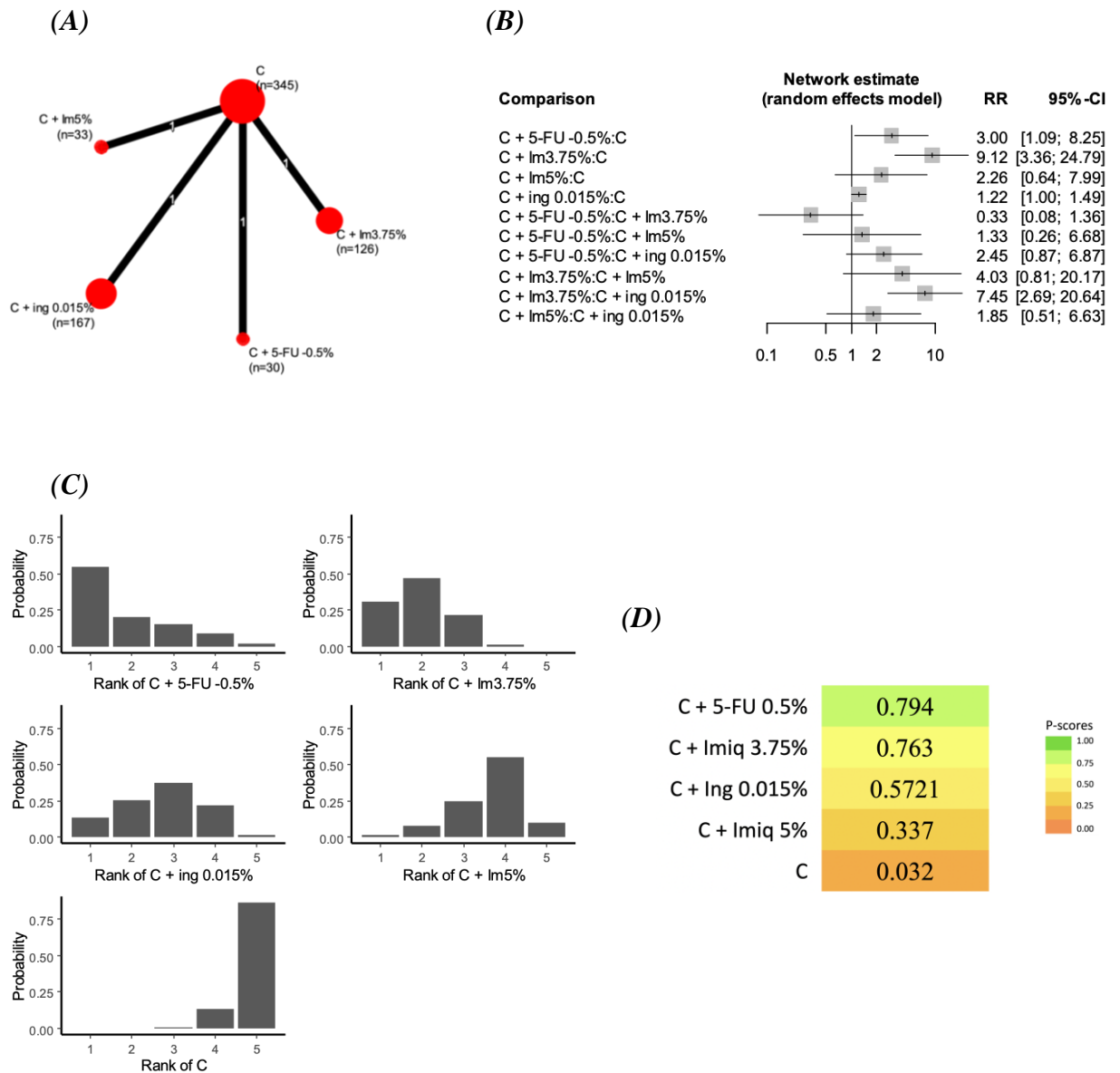


Figura (A): Gráfico de red

Figura (B): Diagrama de bosque

Figura (C): Gráfico de barras en base al P-score para cada orden de jerarquía

Figura (D): Resultados P-score



Anexo 6: Resultado de cura parcial

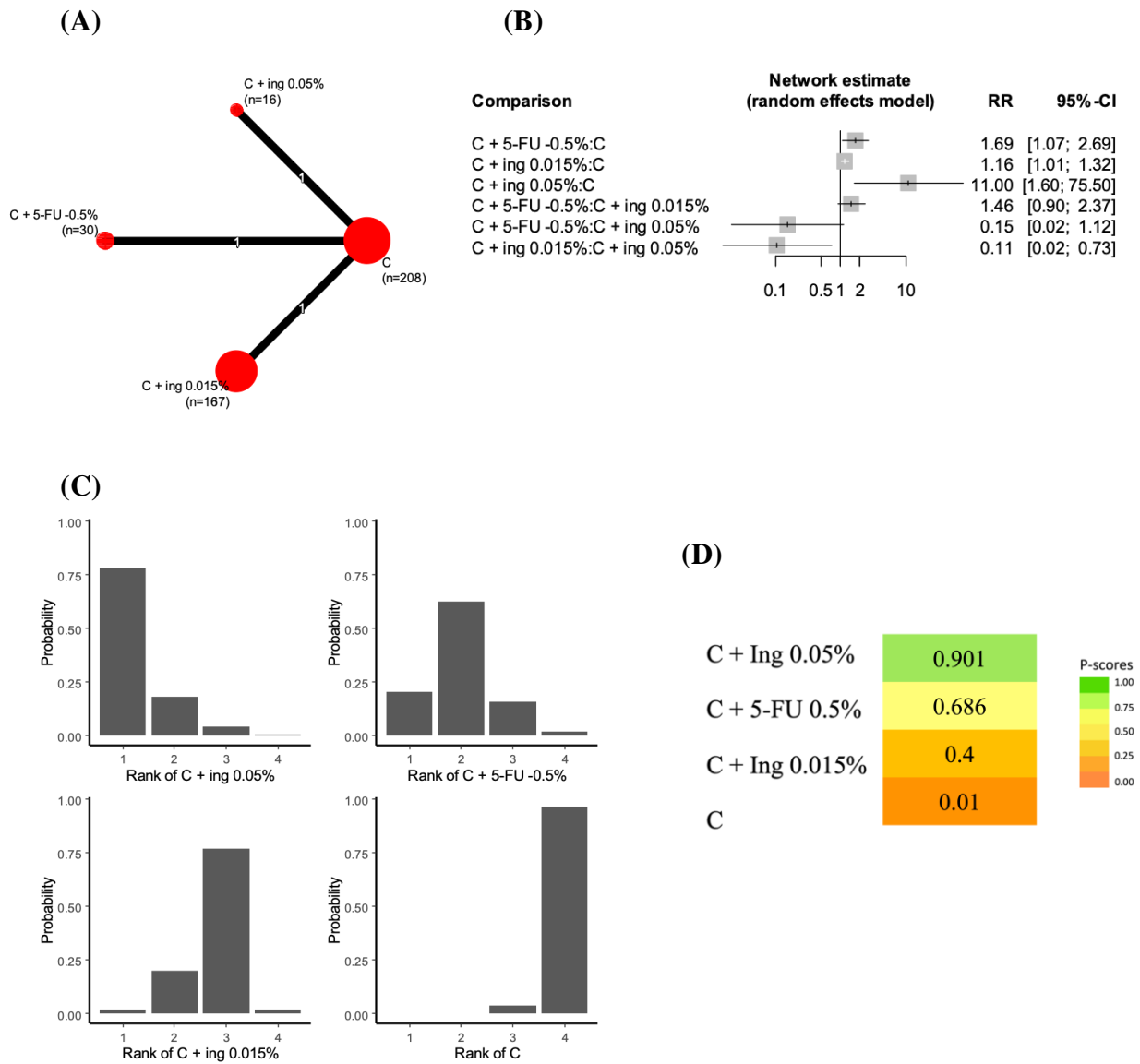


Figura (A): Gráfico de red

Figura (B): Diagrama de bosque

Figura (C): Gráfico de barras en base al P-score para cada orden de jerarquía

Figura (D): Resultados P-score

Anexo 7: Resultados reducción media de las lesiones

**Tabla. Reducción media de lesiones/reducción porcentual**

Autor	Intervención	Comparador	Grupo intervención	Grupo control	Comentario
			Media (SD) Porcentaje (SD)	Media(SD) Porcentaje (SD)	
Jorizzo (2010)	C + Imiq 3.75%	C + P	12.4* (NR) 77.4% (27.5)	6.8* (NR) 43.3% (30.7)	Outcome evaluado en la semana 26.
Rigel (2010)	C + Imiq 5%	C sola	6.3* (NR) 73.2% (27.1)	5.2* (NR) 62.0% (30.3)	Outcome evaluado a la semana 8-12. Estudio intraindividual
Tan (2006)	C + Imiq 5%	C + P	6.1* (NR) 72.1%* (NR)	4.47* (NR) 55.2%* (NR)	Outcome evaluado en la semana 22.
Goldenberg (2011)	C + Imiq 3.75%	C sola	5.1 (3.84) 81.2 %* (NR)	2.2 (3.19) 40.7%* (NR)	Outcome evaluado en la semana 14. Estudio intraindividual.
Hashim (2014)	C + IngMeb 0.05%	C sola	4.6 (2.66) 86.34% (16.64)	2.5 (1.37) 51.89% (19.09)	Outcome evaluado en la semana 9 (día 57). Estudio intraindividual.
Berlin (2006)	C + Dic 3%	C sola	4.7* (NR) 52% (NR)	2.8* (NR) 34% (NR)	Outcome evaluado en la semana 20 (día 135).
Berman (2014)	C + IngMeb 0.015%	C + P	4.65 (NR) 81.1% (31.8)	4.31* (NR) 74.1% (34.4)	Outcome evaluado en la semana 11.
Hoover (2014)	C + 5-FU	C + P	10.08* (NR) 84% (NR)	8.28* (NR) 69% (NR)	Outcome evaluado en la semana 8.

C: criocirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Imq: Imiquimod, Dic: Diclofenaco  
\*Valores calculados a partir de la data brindada en el texto (no directamente reportada)

Anexo 8: Eventos adversos

**Tabla. Eventos adversos (EA) de las intervenciones**

<i>Autor</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparador</i>	<i>Grupo intervención</i>	<i>Grupo control</i>	<i>Comentario</i>
<i>Jorizzo (2010)</i>	<i>C + Imiq 3.75%</i>	<i>C + P</i>	<i>35/126 (27.8%)</i>	<i>2/121 (1.7%)</i>	Se describen EA relacionado a la droga
<i>Rigel (2010)</i>	<i>C + Imiq 5%</i>	<i>C sola</i>	<i>3/27 (11.1%)</i>		Estudio intraindividual. Se reportó disminución de apetito (1), resfrío (1), debilidad (1).
<i>Tan (2006)</i>	<i>C + Imiq 5%</i>	<i>C + P</i>	<i>NR</i>	<i>NR</i>	Se reportan 3 EA, no describen en qué grupo. Atribuyen 1 a la intervención (conjuntivitis)
<i>Goldenberg (2011)</i>	<i>C + Imiq 3.75%</i>	<i>C sola</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	Estudio intraindividual, reportan 0 “eventos adversos severos”
<i>Hashim (2014)</i>	<i>C + IngMeb 0.05%</i>	<i>C sola</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	Estudio intraindividual, reportan 0 “eventos adversos severos”.
<i>Berlin (2006)</i>	<i>C + Dic 3%</i>	<i>C sola</i>	<i>48/368 (13.0%)</i>	<i>4/346 (1.1%)</i>	Se describen EA totales, no distinguen entre eventos atribuidos vs no atribuidos a la droga.
<i>Berman (2014)</i>	<i>C + IngMeb 0.015%</i>	<i>C + P</i>	<i>19/167 (11.3%)</i>	<i>1/162 (0.6%)</i>	Se describen EA relacionados a la droga
<i>Hoover (2014)</i>	<i>C + 5-FU</i>	<i>C + P</i>	<i>12/30 (40.0%)</i>	<i>10/30 (33.3%)</i>	Se describen EA totales, no distinguen entre eventos atribuidos vs no atribuidos a la droga.
<i>C: criocirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Imq: Imiquimod, Dic: Diclofenaco</i>					

Anexo 9: Reacciones locales de la piel

**Tabla: Reacciones locales (LSR) de las intervenciones**

Intervención	Jorizzo (2010)		Rigel (2010)		Berman (2014)	
	C + Imiq 3.75%	C + P	C + Imiq 5%	C sola	C + IngMeb 0.015%	C + P
Número de pacientes con LSR	44 (34.9%)*	2 (1.7%)*	26 (100%)	26 (100%)	156 (93.4%)	NR
1. Eritema	36 (28.6%)*	0	1.5 (0.7)	1.3 (0.5)	2.6 (NR)	NR
2. Formación de costras	16 (12.7%)*	0	0.2 (0.4)	0.1 (0.3)	1.58 (NR)	NR
3. Descamación/ sequedad	9 (7.1%)*	0	1.4 (0.6)	1.2 (0.6)	2.11 (NR)	NR
4. Erosión/ ulceración	2 (1.6%)*	0	0.4 (0.7)	0.1 (0.4)	0.43 (NR)	NR
5. Formación de vesículas/ exudado	4 (3.2%)*	0	0.3 (0.7)	0.0 (0.0)	0.74 (NR)	NR
6. Edema	2 (1.6%)*	0	0.2 (0.4)	0.1 (0.3)	1.03 (NR)	NR
Comentario	*Las LSR representan solo las calificadas como severas. Se describe incidencia de LSR entre semana 2 y 26.		Las LSR se evaluaron según la escala: 0 = ninguna, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severa. Se describe media máxima para este outcome entre el inicio hasta 4-8 semanas post tratamiento. Estudio intraindividual.		Las LSR se evaluaron con una escala de 0-4, mayores números representan mayor severidad. Se describen resultados de evaluación al día siguiente de última aplicación de ingenol mebutato. Resultados presentados son media de LSR score en cara y en cuero cabelludo.	

Anexo 10: Evaluación de la confianza mediante herramienta CINeMA

Tabla 1: Resultados de CINeMA para resultado cura completa

Comparaciones	Numero de estudios	Limitaciones del estudio	Sesgo de reporte	Indirectness	Imprecision	Heterogeneidad	Incoherencia	Evaluación de la confianza
C:C + Dic1 3%	1	Major concerns	Low risk	No concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + Im3.75%	1	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + Im5%	2	Major concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + ing 0.015%	1	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + ing 0.05%	1	Major concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C +5-FU -0.5%	1	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Dic1 3%:C + Im3.75%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Dic1 3%:C + Im5%	0	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Dic1 3%:C + ing 0.015%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Dic1 3%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + Dic1 3%	0	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im3.75%:C + Im5%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im3.75%:C + ing 0.015%	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im3.75%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + Im3.75%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im5%:C + ing 0.015%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im5%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + Im5%	0	Major concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + ing 0.015%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + ing 0.015%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja

C: eriocirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, Ing:Met. Ingenol Mebutato, Im:q. Imiquimod, Dic: Diclofenaco

*Tabla 2: Resultado de CINeMA para resulta cura completa (análisis de sensibilidad)*

Comparaciones	Numero de estudios	Limitaciones del estudio	Sesgo de reporte	Indirectness	Imprecision	Heterogeneidad	Incoherencia	Evaluacion de la confianza
C:C + Im3.75%	1	No concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + Im5%	1	Some concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + ing 0.015%	1	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C +5-FU -0.5%	1	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im3.75%:C + Im5%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im3.75%:C + ing 0.015%	0	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + Im3.75%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + Im5%:C + ing 0.015%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + Im5%	0	Some concerns	Low risk	No concerns	Major concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + ing 0.015%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja

C: cirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Im q: Imiquimod, Dic: Diclofenaco

*Tabla 3: Resultado de CINeMA para resulta cura parcial*

Comparaciones	Numero de estudios	Limitaciones del estudio	Sesgo de reporte	Indirectness	Imprecision	Heterogeneidad	Incoherencia	Evaluacion de la confianza
C:C + ing 0.015%	1	No concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C + ing 0.05%	1	Major concerns	Some concerns	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C:C +5-FU -0.5%	1	Some concerns	Some concerns	No concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C + ing 0.015%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	No concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + ing 0.015%	0	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja
C +5-FU -0.5%:C + ing 0.05%	0	Major concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns	Major concerns	Major concerns	Muy baja

C: cirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Im q: Imiquimod, Dic: Diclofenaco

Anexo 11: Tabla resumen de estimados de efecto y certeza de evidencia para los resultados de cura completa y cura parcial

**Tabla 1: Resultados cura completa de lesiones**

Comparaciones	Número de comparaciones	Evidencia directa		Evidencia indirecta		Evidencia mixta	
		RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia
C vs C + 5-FU 0.5%	1	3.00 (1.09-8.25)	Muy bajo	NA	NA	3.0 (1.09-8.25)	Muy bajo
C vs C + Diel 3%	1	1.82 (1.37-2.40)	Muy bajo	NA	NA	1.82 (1.37-2.40)	Muy bajo
C vs C + Imiq 3.75%	1	9.12 (3.36-24.79)	Muy bajo	NA	NA	9.12 (3.35-24.78)	Muy bajo
C vs C + Imiq 5%	2	1.82 (0.84-3.96)	Muy bajo	NA	NA	1.82 (0.84-3.95)	Muy bajo
C vs C + IngMeb 0.015%	1	1.22 (1.00-1.49)	Muy bajo	NA	NA	1.22 (1.00-1.49)	Muy bajo
C vs C + IngMeb 0.05%	1	19.00 (1.20-300.42)	Muy bajo	NA	NA	18.99 (1.20-300.42)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + Diel 3%	0	NA	NA	0.60 (0.21-1.73)	Muy bajo	0.60 (0.21-1.73)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + Imiq 3.75%	0	NA	NA	3.04 (0.73-12.61)	Muy bajo	3.04 (0.73-12.61)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + Imiq 5%	0	NA	NA	0.60 (0.17-2.17)	Muy bajo	0.60 (0.17-2.17)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.40 (0.14-1.14)	Muy bajo	0.40 (0.14-1.14)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	6.33 (0.33-119.84)	Muy bajo	6.33 (0.33-119.84)	Muy bajo
C + Diel 3% vs C + Imiq 3.75%	0	NA	NA	5.02 (1.77-14.19)	Muy bajo	5.02 (1.77-14.19)	Muy bajo
C + Diel 3% vs C + Imiq 5%	0	NA	NA	1.00 (0.44-2.29)	Muy bajo	1.00 (0.44-2.29)	Muy bajo
C + Diel 3% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.67 (0.47-0.95)	Muy bajo	0.67 (0.47-0.95)	Muy bajo
C + Diel 3% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	10.46 (0.65-167.83)	Muy bajo	10.46 (0.65-167.83)	Muy bajo
C + Imiq 3.75% vs C + Imiq 5%	0	NA	NA	0.20 (0.05-0.70)	Muy bajo	0.20 (0.05-0.70)	Muy bajo
C + Imiq 3.75% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.13 (0.04-0.37)	Muy bajo	0.13 (0.04-0.37)	Muy bajo
C + Imiq 3.75% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	2.08 (0.11-39.24)	Muy bajo	2.08 (0.11-39.24)	Muy bajo
C + Imiq 5% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.67 (0.30-1.49)	Muy bajo	0.67 (0.30-1.49)	Muy bajo

C + Imiq 5% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	10.42 (0.59-183.31)	Muy bajo	10.42 (0.59-183.31)	Muy bajo
C + IngMeb 0.015% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	15.51 (0.97-247.05)	Muy bajo	15.51 (0.97-247.05)	Muy bajo

C: criciorugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Imq: Imiquimod, Dic: Diclofenaco, CI: confidence interval, NA: not available, RR: Risk Ratio

**Tabla 2 : Resultados del análisis de sensibilidad para cura completa de lesiones**

Comparaciones	Número de comparaciones	Evidencia directa		Evidencia indirecta		Evidencia mixta	
		RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia
C vs C + 5-FU 0.5%	1	3.0 (1.09-8.25)	Muy bajo	NA	NA	3.0 (1.09-8.25)	Muy bajo
C vs C + Imiq 3.75%	1	9.12 (3.35-24.78)	Muy bajo	NA	NA	9.12 (3.35-24.78)	Muy bajo
C vs C + Imiq 5%	1	2.26 (0.64, 7.99)	Muy bajo	NA	NA	2.26 (0.64, 7.99)	Muy bajo
C vs C + IngMeb 0.015%	1	1.22 (1.00-1.49)	Muy bajo	NA	NA	1.22 (1.00-1.49)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + Imiq 3.75%	0	NA	NA	3.04 (0.73-12.61)	Muy bajo	3.04 (0.73-12.61)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + Imiq 5%	0	NA	NA	0.75 (0.15, 3.80)	Muy bajo	0.75 (0.15, 3.80)	Muy bajo
C + 5 -FU 0.5% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.40 (0.14-1.14)	Muy bajo	0.40 (0.14-1.14)	Muy bajo
C + Imiq 3.75% vs C + Imiq 5%	0	NA	NA	0.24 (0.05, 1.24)	Muy bajo	0.24 (0.05, 1.24)	Muy bajo
C + Imiq 3.75% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.13 (0.04, 0.37)	Muy bajo	0.13 (0.04, 0.37)	Muy bajo
C + Imiq 5% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.54 (0.15, 1.94)	Muy bajo	0.54 (0.15, 1.94)	Muy bajo

C: criciorugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Imq: Imiquimod, Dic: Diclofenaco, CI: confidence interval, NA: not available, RR: Risk ratio

**Tabla 3 : Resultados cura parcial de lesiones**

Comparaciones	Número de comparaciones	Evidencia directa		Evidencia indirecta		Evidencia mixta	
		RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia	RR (95% CI)	Certeza de evidencia
C vs C + 5-FU 0.5%	1	1.69 (1.06, 2.68)	Muy baja	NA	NA	1.69 (1.06, 2.68)	Muy baja
C vs C + IngMeb 0.015%	1	1.16 (1.01, 1.32)	Muy baja	NA	NA	1.15 (1.01, 1.32)	Muy baja



C vs C + IngMeb 0.05%	1	11.00 (1.60, 75.50)	Muy baja	NA	NA	11.00 (1.60, 75.50)	Muy baja
C + 5 -FU 0.5% vs C + IngMeb 0.015%	0	NA	NA	0.68 (0.42, 1.10)	Muy baja	0.68 (0.42, 1.10)	Muy baja
C + 5 -FU 0.5% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	6.50 (0.89, 47.12)	Muy baja	6.50 (0.89, 47.12)	Muy baja
C + IngMeb 0.015% vs C + IngMeb 0.05%	0	NA	NA	9.50 (1.37, 65.56)	Muy baja	9.50 (1.37, 65.56)	Muy baja
C: criocirugía, P: placebo, 5-FU: 5-Fluorouracilo, IngMeb: Ingenol Mebutato, Imq: Imiquimod, Dic: Diclofenaco, CI: confidence interval, NA: not available, RR: risk ratio,							