

Utilización de agentes tópicos como terapia adyuvante en cirugía dermatológica.

Ma Constanza Ramírez Rondón¹, Hilda Rojas Pizarro¹.

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago. Chile.

Resumen

La incidencia del cáncer de piel no melanoma (CPNM) continúa aumentando y la radiación ultravioleta (RUV) contribuye en su génesis por medio de múltiples mecanismos. La extirpación quirúrgica convencional y la cirugía micrográfica de Mohs constituyen los tratamientos de elección en cuanto a extirpación completa y recidiva de los CPNM. Sin embargo, las terapias tópicas pueden constituir una alternativa de tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo quirúrgico y también pueden ser útiles como citoreductores previos a la cirugía. Los más empleados son el imiquimod, 5-fluoracilo (5-FU), diclofenaco e ingenol mebutato. El objetivo es realizar una revisión en la literatura de estos agentes tópicos respecto a sus mecanismos de acción, dosificación, efectos adversos y la evidencia disponible respecto a su utilización como agentes adyuvantes a la cirugía dermatológica.

Palabras claves: cáncer de piel no melanoma, imiquimod, 5-fluoracilo, diclofenaco.

Summary

The incidence of non-melanoma skin cancer (NMSC) continues to rise and ultraviolet radiation (UVR) contributes its genesis through multiple mechanisms. The conventional surgical excision and Mohs micrographic surgery are the treatments of choice as to complete removal and recurrence of NMSC. However, topical therapy may be an alternative treatment in patients at high surgical risk and can also be useful as cell reducers before surgery. The most used are imiquimod, 5-fluorouracil (5-FU), diclofenac and ingenol mebutate. The aim is to review the literature of these topical agents regarding their mechanisms of action, dosage, adverse effects and the available evidence regarding their use as adjuvants of dermatologic surgery.

Key words: nonmelanoma skin cancer, imiquimod, 5-fluorouracil (5-FU), diclofenac.

Introducción

Se estima que se diagnostican alrededor de 2,2 millones de "cánceres de piel no melanoma" (CPNM) cada año¹. La radiación ultravioleta (RUV) contribuye a su génesis por medio del daño estructural en el DNA (dímeros de pirimidinas), formación de especies reactivas de oxígeno, pérdida de actividad de genes supresores de tumores y sobreexpresión de oncogenes. Además, se ha descrito que la RUV posee efectos inmunosupresores inhibiendo la capacidad de las células de Langerhans para presentar antígenos lo que resulta en tolerancia a desarrollar células tumorales y promoción del crecimiento tumoral². En los últimos años, han surgido múltiples agentes tópicos con mecanismos de acción diferentes que intentan frenar las distin-

tas fases patogénicas de la proliferación tumoral de los CPNM. A pesar que la extirpación quirúrgica y la cirugía micrográfica de Mohs siguen siendo la terapia *gold standard* en cuanto a extirpación completa y recidiva de los CPNM, las terapias tópicas constituirían una alternativa de tratamiento adyuvante en algunos subtipos de tumores y pacientes³.

Las indicaciones más estudiadas corresponden a³:

- Pacientes con tumores faciales de gran tamaño, como citorreducción preoperatoria, lo que permitiría a candidatos de alto riesgo quirúrgico de someterse a una cirugía.
- Áreas que funcionalmente no son apropiadas para la cirugía o los resultados pueden ser muy desfigurantes, por ejemplo la región periocular⁴.

Correspondencia: M. Constanza Ramírez

Correo electrónico: coni.ram@gmail.com

- Casos en que hay múltiples lesiones premalignas y los sitios de toma de biopsia son equívocos, ya que puede facilitar la identificación tumoral previa a la cirugía.
- Pacientes trasplantados o inmunosuprimidos con CPNM múltiples.
- Pacientes con problemas importantes cicatrización o discromía en general.
- Pacientes que rechazan la cirugía.

En pacientes seleccionados estos agentes pueden optimizar el resultado quirúrgico e incluso evitar procedimientos quirúrgicos innecesarios, mejorando la apariencia estética general. Los agentes tópicos que se han estudiado en los CPNM son el Imiquimod, 5-fluoracilo (5-FU), Diclofenaco. Cada agente logra una eliminación de distintos tipos de CPNM a través de mecanismos diferentes. El imiquimod impide indirectamente la promoción tumoral ya que regula positivamente el sistema inmune, 5-FU inhibe directamente el crecimiento mediante la unión covalente al DNA neoplásico y el diclofenaco induce vías de apoptosis permitiendo la destrucción celular.

A continuación se revisarán los mecanismos de acción, dosificación, efectos adversos y evidencia respecto a su utilización como agentes adyuvantes a la cirugía dermatológica.

Imiquimod

El imiquimod es un tipo de imidazoquinolona que actúa como un inmunopotenciador movilizando múltiples citoquinas con propiedades antivirales y antitumorales. El reclutamiento de citoquinas, se produce debido a un proceso que involucra la respuesta inmune innata y la adquirida, a través de receptores de la superficie celular llamados receptores tipo toll (TLR). Los TLR están ubicados en los macrófagos, células de Langerhans y células dendríticas⁵.

El mecanismo antitumoral predominante del imiquimod es la unión y activación del TLR-7 con posterior activación de NFκB e inducción de la secreción de múltiples citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), interferon gamma (IFN-γ), IFN-α, interleuquina (IL) -6, IL-1a, IL-1b, IL-8, IL-10, IL-12, factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos y factor estimulante de colonias de granulocitos. Estas citoquinas a su vez, favorecen el desarrollo de una respuesta inmune celular mediada por una respuesta TH1.

Las células dendríticas (monocitos/macrófagos) son las principales responsables en generar el entorno de citoquinas TH1. Inicialmente, se creía que las células dendríticas participan

sólo en la iniciación del proceso inflamatorio, ahora se considera que son parte importante de la destrucción y de la fase efectora de la inmunidad mediada por imiquimod⁶.

También, se cree que el imiquimod induciría la apoptosis tumoral por la activación de caspasas y permite eludir los mecanismos desarrollados por los tumores malignos para resistir las señales de apoptosis⁷.

También, se ha postulado un efecto antiangiogénico ya que aumenta los niveles de IL-10 e IL-12 (ambos inhiben la angiogénesis) y disminuyen la producción de factores proangiogénicos (factor de crecimiento de fibroblastos, IL-8, activador de plasminógeno uroquinasa). Es probable que este efecto sea mediado por IFN-γ, el más importante inhibidor de la angiogénesis⁸.

Es importante recordar que el imiquimod por múltiples mecanismos genera una reacción inflamatoria que suele preceder los efectos protectores. Además, su acción principal es potenciar la propia respuesta inmune del individuo, lo que puede dictar el comportamiento clínico y el éxito del tratamiento.

Actualmente el imiquimod está aprobado por la FDA para el tratamiento del carcinoma basocelular (CBC) superficial primario, con un diámetro máximo de 2 cm, localizado en tronco, cuello o extremidades cuando los métodos quirúrgicos son poco apropiados. La dosificación aprobada es Imiquimod al 5%, cinco veces por semana durante 6 semanas.

Una revisión sistemática de CBC superficial tratado con imiquimod tópico reporta una tasa de curación de 81% en pacientes tratados al menos 5-7 días a la semana por 6 a 12 semanas¹⁰. Un estudio multicéntrico de 724 pacientes con CBC superficial, randomizado en tres grupos: imiquimod al 5% 5 días/semana, 7 días/semana y placebo, con escisión quirúrgica a las 12 semanas postratamiento mostró resolución histológica en un 82% y 79% y 3% en los grupos descritos¹¹.

Algunos estudios sugieren que los efectos del imiquimod serían perdurables en el tiempo. Un estudio de 169 sujetos con CBC superficial, demostró que un 82% era libre de enfermedad a los 2 años postratamiento¹². Otro estudio de 165 pacientes con CBC superficial encontró que entre los pacientes que presentaron resolución clínica de la enfermedad inicial 87% permanecía libre de recurrencia clínica después de 5 años¹³. Los efectos secundarios del imiquimod pueden ser locales o sistémicos. Las reacciones locales son lo más frecuentes e incluyen eritema, erosión, dolor y ulceración en casos graves.

Además, es frecuente la hiper e hipopigmentación postinflamatorias¹⁴.

Entre los efectos sistémicos, se han descrito exacerbaciones de condiciones preexistentes como por ejemplo psoriasis, dermatitis atópica y espondiloartropatía anquilosante¹⁵. También, se han observado manifestaciones secundarias a la presencia de citoquinas proinflamatorias sistémicas, como cuadros *flu like*, malestar, fatiga, anorexia, pérdida de peso, diarrea, hipotensión postural y VHS elevada. Una respuesta sistémica excesiva puede imitar un evento vascular oclusivo en pacientes con una condición preexistente¹⁶.

El imiquimod no ha sido aprobado por la FDA para pacientes con CEC o enfermedad de Bowen (CEC *in situ*). Sin embargo, ha sido utilizado con éxito en casos de Enfermedad de Bowen. Los regímenes de tratamiento varían pero lo más frecuente es la aplicación diaria por 6-16 semanas. Algunos estudios pequeños, han mostrado tasas de curación que varían entre 73%-88%¹⁷.

5- Fluoracilo (5-FU)

El 5-FU es un análogo estructural de la timina que inhibe la síntesis de DNA a través de la unión y bloqueo de la enzima timidilato sintetasa, detiene la síntesis de proteínas lo que finalmente resulta en muerte celular. Las células que proliferan rápidamente son más sensibles a su efecto citotóxico. No se han identificado efectos inmunomoduladores, pero se cree que la intensa inflamación que produce podría contribuir a la regresión tumoral.

El 5-FU tópico está disponible en concentraciones al 0.5%, 1% y al 5%. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de las queratosis actínicas al 0.5% y 1%.

A pesar que no está aprobado por la FDA, el 5-FU tópico se ha utilizado al 5% en crema o solución en CBC superficiales en localizaciones no críticas. Algunas series han observado tasas de curación sobre el 90% en pacientes seleccionados^{18,19}.

El tratamiento de CBC no superficiales, recurrentes y de alto riesgo resulta en bajas tasas de curación, incluso en estos casos el tratamiento tópico con 5-FU puede dar la falsa impresión de cura pese a que haya persistencia de enfermedad en el dermis. Por esto, en la presencia de CBC nodular o morfeiforme se contraindica su uso.

La dosis más estudiada es la aplicación de 5-FU en crema al 5% 2 veces al día por al menos 3-6 semanas. El tratamiento puede requerir hasta 10 semanas dependiendo de la respuesta clínica.

Dentro de los efectos secundarios, el 5-FU causa inflamación intensa lo que constituiría un indicador de actividad. Se puede observar con frecuencia eritema, erosión, supuración y ulceración lo que puede llevar a discontinuación temporal de la terapia, aplicación de emolientes, disminución de la concentración o de la frecuencia de aplicación. Una vez completado el tratamiento, la cicatrización puede demorar algunas semanas. Se debe tener especial cuidado al aplicar en zonas perioculares y periorificiales por la sensibilidad de estas zonas. Además, los pacientes deben evitar la exposición solar durante el tratamiento, ya que se han reportado casos de reacciones fotosensibles.

A pesar que una de las ventajas respecto a otros tratamientos tópicos son los resultados cosméticos favorables, se ha reportado un 9%-16% de hiperpigmentación residual o defectos en la cicatrización posterior al tratamiento de CBC superficiales o CEC *in situ*¹⁸.

También, se han descrito casos esporádicos de dermatitis de contacto alérgica a 5-FU o al vehículo. Existe la posibilidad de infecciones secundarias a reacciones muy severas.

Se debe poner especial atención cuando se aplica el 5-FU en piel que ha sido irradiada anteriormente. Lambert y cols informaron un caso en que se produjo una lesión ulcerativa exagerada después de la aplicación²⁰.

Otros efectos secundarios inusuales incluyen onicosis y oncodistrofia temporal, telangiectasias persistentes, cicatrización hipertrófica y casos raros de penfigoide buloso.

La absorción sistémica del 5-FU tópico es rara, pero se han descrito en individuos con deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) presentado isquemia cardíaca^{21,22}. Sin embargo, se ha observado que en individuos sin deficiencia enzimática con múltiples CPNM, la aplicación de 5-FU en cuerpo entero no aumentó los niveles de 5-FU en suero²³.

A pesar que el 5-FU no ha sido aprobado para el tratamiento de enfermedad de Bowen (CEC *in situ*) ha sido utilizado

cuando otras alternativas de tratamiento son impracticables, pacientes que rechazan la cirugía o casos en que la cicatrización postoperatoria estaría muy comprometida (tumores en extremidades inferiores con estasis venosa severa)²⁴.

También, se ha utilizado para tratar CEC in situ diseminados en arsenicismo crónico o xeroderma pigmentoso.

En la enfermedad de Bowen, el 5-FU al 5% en crema es aplicado 2 veces al día por 4-8 semanas, dependiendo de la respuesta clínica. Algunos estudios randomizados han mostrado curación clínica de 48%- 56% en cursos de 4 semanas de tratamiento^{25,26}. Tratamientos de 8 semanas han mostrado curación hasta en el 85% de los pacientes en seguimientos de 4.6 años²⁷. Se ha observado mayor eficacia con aplicación oclusiva o en conjunto con agentes queratolíticos tópicos.

La respuesta inflamatoria esperada en Enfermedad de Bowen habitualmente es más intensa respecto a las queratosis actínicas y CBC superficiales.

Diclofenaco

El diclofenaco tópico es un antiinflamatorio no esterooidal (AINE) cuyo objetivo principal es la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) la cual estaría sobreexpresada en numerosos tumores epiteliales. La COX-2 media la síntesis de prostanglandina-2, ésta última jugaría un rol en el cáncer de piel inducido por UVB. Se ha descrito que las prostanglandinas se relacionan con un ambiente protumoral, relacionado con inflamación crónica, promoción de angiogénesis tumoral, inducción de crecimiento tumoral e inhibición de la apoptosis²⁸.

Además de poseer actividad antiinflamatoria, el diclofenaco puede inhibir la proliferación de las células neoplásicas, mediante la inducción de la apoptosis. Mecanismos de apoptosis utilizadas son Bcl-2 y caspasa-8, los que son similares a la inducción de apoptosis mediada por imiquimod.

Un estudio reciente de casos y controles, encontró que los AINES por vía oral podrían ser quimioprotectores para carcinoma espinocelular y carcinoma basocelular, especialmente en tratamientos prolongados (mayor a 7 años)²⁹.

Se ha utilizado para el tratamiento de queratosis actínicas como diclofenaco al 3% en gel de ácido hialurónico al 2.5%. Un metanálisis de 3 ensayos randomizados (n=364) encontró que el gel de diclofenaco resultó en una resolución completa en

aproximadamente 40% de los pacientes con queratosis actínicas respecto al 12% del placebo. Debe ser aplicada dos veces al día por 60-90 días³⁰⁻³².

Un estudio realizado en murinos con exposición a UVB mostró un efecto quimioprotector de diclofenaco en gel al 3% por 15 semanas. Los ratones tratados con diclofenaco mostraron un 57.8% menor cantidad de cánceres de piel respecto al grupo tratado con vehículo³³.

Dentro de los efectos secundarios, se ha descrito eritema, xerosis, prurito. Hay casos de dermatitis de contacto alérgica y reacciones fotoalérgicas. Es importante sospechar estas reacciones ya que la dermatitis eczematosa puede simular las reacciones locales propias del medicamento³⁴.

Un estudio, mostró que algunos pacientes pueden ser genéticamente susceptibles a los inhibidores de las COX-2 con respuestas exageradas al diclofenaco tópico. Sin embargo, en general no produce inflamación tan intensa como lo observado con terapias tópicas de imiquimod o 5-FU³⁵.

Ingenol Mebutato

El Ingenol mebutate es un éster de diterpeno extraído y purificado a partir de una fracción activa de la savia de la planta *Euphorbia peplus*.

El ingenol mebutato en gel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de las queratosis actínicas, en dosis de 0.015% para cara/cuero cabelludo y 0.05% en tronco/ extremidades en aplicación una vez al día por 2- 3 días consecutivos.

Su eficacia involucraría múltiples mecanismos de acción como muerte celular directa de las células tumorales (en dosis altas) y una respuesta inflamatoria (en dosis más bajas) donde tendría un rol la activación de la proteína quinasa C (PKC).

A pesar, que no ha sido aprobado por la FDA, hay estudios murinos con inducción de CEC por UVB tratados con ingenol mebutate gel al 0.25% diariamente por 2 días que mostraron una tasa de curación de 70%, respecto a 0% de curación en grupo placebo³⁶.

Un estudio pequeño de pacientes con CBC superficiales tratados con ingenol mebutato en gel al 0.05% demostró resolución histológica en 5 de 8 pacientes (63%)³⁷.

Conclusión

Las terapias tópicas constituyen una alternativa prometedora en cánceres de piel de bajo riesgo en subgrupos seleccionados de pacientes. Para validarlos como terapias aún hacen falta estudios prospectivos con mayor número de pacientes, doble ciego con seguimiento a largo plazo y con confirmación histológica de la respuesta clínica. Se requerirá mayor investigación para validar estas alternativas tópicas como terapias adyuvantes.

Referencias bibliográficas

1. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, Hinckley MR, Feldman SR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol.* 2010;146(3): 283-287.
2. Marrot L, Meunier JR. Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(Suppl 2): 139-148.
3. Desai T, Chen CL, Desai A, Kirby W. Basic Pharmacology of Topical Imiquimod, 5-Fluorouracil, and Diclofenac for the Dermatologic Surgeon. *Dermatol Surg.* 2012;38(1):97-103.
4. Attili S, Ibbotson S, Fleming C. Role of non-surgical therapies in the management of periocular basal cell carcinoma and squamous intraepidermal carcinoma: a case series and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012 Apr;28(2):68-79.
5. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27(7):571-577.
6. Urošević M, Dummer R, Conrad C, Beyeler M, Laine E, et al. Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(15):1143-1153.
7. Schön M, Bong AB, Drewniak C, Herz J, Geilen CC, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(15): 1138-1149.
8. Majewski S, Marczak M, Mlymarczyk B, Benninghoff B, Jablonska S. Imiquimod is a strong inhibitor of tumor cell-induced angiogenesis. *Int J Dermatol.* 2005;44(1):14-19.
9. Sidky YA, Borden EC, Weeks CE, Reiter MJ, Hatcher JF, et al. Inhibition of murine tumour growth by an interferon inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res.* 1992;52(13):3528-3533.
10. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009; 145(12):1431-1438.
11. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(5):722-733.
12. Quirk C, Gebauer K, Owens M, Stampone P. Two-year interim results from a 5-year study evaluating clinical recurrence of superficial basal cell carcinoma after treatment with imiquimod 5% cream daily for 6 weeks. *Australas J Dermatol.* 2006;47(4):258-265.
13. Gollnick H, Barona C, Frank R, Ruzicka T, Megahed M, et al. Recurrence rate of superficial basal cell carcinoma following treatment with imiquimod 5% cream: conclusion of a 5-year long-term follow-up study in Europe. *Eur J Dermatol.* 2008;18(6):677-682.
14. Medonca CO, Yates VM. Permanent facial hypopigmentation following treatment with imiquimod cream. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(5):721-722.
15. Taylor CL, Maslen M, Kapembwa M. A case of severe eczema following use of imiquimod 5% cream. *Sex Transm Infect.* 2006;82(3):227-228.
16. Hanger C, Dalrymple J, Hepburn D. Systemic side effects from topical imiquimod. *N Z Med J.* 2005;118(1223):U1682.
17. Patel GK, Goodwin R, Chawla M, Laidler P, Price P, et al. Imiquimod 5% cream monotherapy for cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6):1025-1032.
18. Love WE, Bernhard JD, Bordeaux JS. Topical imiquimod or fluorouracil therapy for basal and squamous cell carcinoma: a systematic review. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1431-1438.
19. Romagosa R, Saap L, Givens M, Salvarrey A, He J, et al. A pilot study to evaluate the treatment of basal cell carcinoma with 5-fluorouracil using phosphatidyl choline as a transepidermal carrier. *Dermatol Surg.* 2000;26(4):338-340.
20. Lambert T, Mullinax K, Smith J. A case of an adverse reaction to topical 5-fluorouracil in irradiated skin. *J Drugs Dermatol.* 2006;5(3):282-283.
21. Rozenman Y, Gurewich J, Gotsman MS. Myocardial ischemia induced by topical use of 5-fluorouracil. *Int J Cardiol.* 1995;49(3):282-283.
22. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, et al. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999;5(8):2006-2011.
23. Van Ruth S, Jansman FG, Sanders CJ. Total body topical 5-fluorouracil for extensive nonmelanoma skin cancer. *Pharm World Sci.* 2006;28:159-162.
24. Sturm HM. Bowen's disease and 5-fluorouracil. *J Am Acad Dermatol.* 1979;1(6):513-522.
25. Salim A, Leman JA, McColl JH, Chapman R, Morton CA. Randomized comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):539-543.
26. Morton C, Horn M, Leman J, Tack B, Bedane C, et al. Comparison of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy with cryotherapy or fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma in situ: Results of a multicenter randomized trial. *Arch Dermatol.* 2006;142(6):729-735.
27. Bargman H, Hochman J. Topical treatment of Bowen's disease with 5-Fluorouracil. *J Cutan Med Surg.* 2003;7(2):101-105.
28. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, et al. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol.* 2007;156(Suppl 3):25-33.
29. Johannesdottir SA, Chang ET, Mehnert F, Schmidt M, Olesen AB, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of skin cancer: a population-based case-control study. *Cancer.* 2012;118(19):4768-4776.
30. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD004415.

31. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. Br J Dermatol. 2002;146(1):94-100.
32. Pirard D, Vereecken P, Mélot C, Heenen M. 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.
33. Burns EM, Tober KL, Riggenbach JA, Schick JS, Lamping KN, et al. Preventative topical diclofenac treatment differentially decreases tumor burden in male and female Skh-1 mice in a model of UVB-induced cutaneous squamous cell carcinoma. Carcinogenesis. 2013 Feb;34(2):370-377.
34. Kerr OA, Kavanagh G, Horn H. Allergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. Contact Dermatitis. 2002;47(3):175.
35. Patel MJ, Ulrich C, Forscher T. Genetically determined susceptibility to COX-2 inhibitors: a report of exaggerated responders to diclofenac 3% gel in the treatment of actinic keratoses. Br J Dermatol 2007;156(Suppl 3):57-61.
36. Cozzi SJ, Le TT, Ogbourne SM, James C, Suhrbier A. Effective treatment of squamous cell carcinomas with ingenol mebutate gel in immunologically intact SKH1 mice. Arch Dermatol Res. 2013;305(1):79-83.
37. Siller G, Rosen R, Freeman M, Welburn P, Katsamas J, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel for the topical treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a randomized phase IIa trial. Australas J Dermatol. 2010;51(2):99-105.

CG 210



¿PÉRDIDA DE CABELLO?

Estimula el crecimiento natural, CABELLO

14

días. Se reduce la pérdida del cabello

37

% Mayor calidad de cabello, espesor y suavidad al año de uso

44

días. El ciclo de vida del cabello se normaliza, relación Anágena v/s Telógena

67

% Aumento de colágeno, reduce los poros y mejor retención del cabello al 4º mes de uso

8²⁰⁰

Nuevos cabellos en menos de 3 meses

HIPOALERGÉNICO

Fácil de usar, libre de parabenos, sin contraindicaciones y sin efectos secundarios

ANDRÓMACO