

Criocirugía

Cryosurgery

María Ximena Tobón¹, Victoria Eugenia Franco², Eduardo Fierro³

1. Médica dermatóloga, Universidad CES, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
3. Médico dermatólogo oncólogo, Oncoderma, Cali, Colombia

Resumen

La criocirugía dermatológica comenzó hace más de cien años y es un método ampliamente utilizado para el tratamiento de lesiones benignas y malignas de la piel. Se han desarrollado nuevas técnicas con criógenos e instrumentos distintos a los empleados en un comienzo. Son muy importantes el tipo, el tamaño y la localización de la lesión tratada, para escoger la técnica más indicada. El mecanismo de acción se basa en la disminución de la temperatura cutánea por debajo de los 0°C, la cual produce destrucción local de las células. Las complicaciones más comunes son de corta duración y no suelen ser graves. En este artículo se revisan los mecanismos de acción, las diferentes técnicas, las indicaciones y las complicaciones de la criocirugía.

PALABRAS CLAVE: criocirugía, congelación, indicaciones, mecanismo de acción, complicaciones.

Summary

Dermatologic cryosurgery began over a hundred years ago, it is a therapeutic method used for the treatment of benign and malignant skin lesions. New techniques have been developed, with different cryogens and equipments. The size, location and type of lesion to treat are very important in order to choose the most indicated technique. The mechanism of action is based in the skin temperature decrease to sub-zero levels, with cellular local destruction. The most common side effects are brief and rarely severe. In this article the action mechanisms, different techniques, indications and complications of cryosurgery will be reviewed.

KEY WORDS: Cryosurgery, freezing, indications, mechanism of action, complications.

Correspondencia:

María Ximena Tobón

Email:

ximetobon@yahoo.com

Recibido: 22 de agosto de 2014.

Aceptado: 15 de octubre de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

Introducción

La criocirugía es un método terapéutico en el que se utiliza el frío como tratamiento¹. Los efectos deletéreos del frío extremo en los tejidos y su uso como tratamiento, se conocen desde hace varios siglos².

La criocirugía dermatológica comenzó hace más de cien años. A mediados de 1800, James Arnott, un mé-

dico inglés, describió los beneficios de la aplicación del frío local en una variedad de entidades como erisipela, cáncer y otras enfermedades cutáneas. En 1885, Olszenki fluidificó el aire por primera vez y, después, von Linde comercializó el aire líquido. En los siguientes años se hizo el mismo proceso con el oxígeno, el nitrógeno y el hidrógeno³⁻⁶ (**TABLA 1**).

Es un procedimiento ambulatorio, económico, que

depende del operador y que se puede realizar en el consultorio, lo cual permite que sea empleado en una gran variedad de lesiones cutáneas.

La criocirugía se define como el método quirúrgico que permite la destrucción controlada de tejidos en un área determinada, en donde se aplican temperaturas bajo cero a una lesión para causar destrucción local con posterior desprendimiento del tejido lesionado¹. El prefijo *crio-* se deriva de la palabra griega *kruos*, que significa frío.

A menudo la palabra crioterapia se usa indiscriminadamente por criocirugía, aunque la criocirugía, cirugía criogénica, crioablación o criocoagulación, son descripciones más precisas de los tratamientos modernos de congelamiento de tejidos para conseguir reacciones terapéuticas. El término “crioterapia” hace referencia a la utilización del frío como ayuda terapéutica por sus propiedades antiinflamatorias y analgésicas, y por no destruir tejidos; por lo tanto, es un error usar crioterapia como sinónimo de criocirugía².

Mecanismo de acción

Se plantea que la criocirugía causa la muerte celular por las siguientes vías^{7,8}.

1. Cuando un tejido se expone a temperaturas por debajo de los cero grados centígrados, se forman cristales de hielo en el sistema extracelular. Como resultado del proceso osmótico, el agua tiende a salir de la célula y se produce deshidratación intracelular. Durante una congelación rápida, el movimiento osmótico de agua es más

lento, lo cual permite atrapar agua en el espacio intracelular; en este caso, la célula no puede equilibrarse osmóticamente con el espacio extracelular y, como resultado, el citoplasma se enfría excesivamente y se forman cristales de hielo en este compartimiento. Los cristales comienzan a formarse dentro de la célula, dañando los organelos, y se expande hasta romper la membrana celular^{1,8,9}.

2. En este momento, comienza el proceso de encogimiento o contracción de la membrana celular y las masas de células congeladas que están sujetas a las fuerzas de cizallamiento de la formación del hielo, alteran la estructura del tejido, independientemente de si el hielo es intracelular o extracelular⁹.

3. A medida que se congela el espacio extracelular, aumenta la cantidad de solutos en este espacio, lo cual lleva a la célula a una deshidratación osmótica. Esta deshidratación intracelular genera un aumento en la concentración de los solutos en el compartimiento intracelular, produciendo daño en la maquinaria enzimática y daño de la membrana celular.

La formación de hielo intracelular, la cual ocurre cuando el enfriamiento es suficientemente rápido, lleva a atrapar agua intracelular y la célula es incapaz de equilibrar osmóticamente el espacio intracelular con el extracelular. Como resultado del excesivo enfriamiento citoplásmico y los cristales de hielo nucleares, se produce una lesión de los organelos y la membrana celular. Además, la célula se encoge y luego se expande como respuesta a los cambios en la concentración de solutos porque, al derretirse el hielo, como el medio extracelular queda hipotónico, entra agua a la célula y se au-

1800	James Arnott	Describió los beneficios del frío.
1885	Olszenki	Logró aire líquido por primera vez.
	von Linde	Comercializó el aire y el nitrógeno líquidos.
1898	James Dewar	Inventó el termo de almacenamiento
1899	Campbell White	Fue el primer criocirujano.
1900	William Pusey	Logró el CO ₂ sólido.
1907	Whitehouse	Usó aire líquido en una botella con atomizador.
1950	Allington	Usó nitrógeno líquido con aplicador de algodón.
1960	Zacarian y Adham	Usaron discos cilíndricos de cobre sumergidos en nitrógeno líquido.
1961	Irving Cooper y A. S. Lee	Usaron nitrógeno líquido en un sistema cerrado.
1968	Douglas Torre, Setrag Zacarian y Michael Bryne	Idearon un dispositivo de mano para rociar nitrógeno líquido.

TABLA 1. Historia de la criocirugía

menta su volumen, lo cual provoca ruptura de la membrana celular^{8,9}.

4. Se ha considerado una lesión inmunológica estimulada por la liberación de componentes antigénicos después de la congelación. Según esta teoría, después de la criocirugía el sistema inmunitario se sensibiliza al tejido destruido y cualquier tejido que permanezca sin daño o con daño subletal es destruido por dicho sistema. Algunos estudios apoyan esta teoría, mientras que otros han encontrado que la criocirugía puede aumentar el crecimiento tumoral y las metástasis⁸.

5. Cuando la temperatura desciende, el metabolismo de las células falla progresivamente⁹.

6. La lesión vascular es un daño indirecto, resultado del congelamiento de los vasos sanguíneos alrededor de la lesión tratada¹. Hay estasis en los vasos de pequeño calibre con isquemia secundaria, así que el tejido irrigado por estos vasos se vuelve necrótico. La reacción inicial al enfriamiento del tejido es la vasoconstricción, con consecuente disminución del flujo sanguíneo. Con la congelación, la circulación cesa y, a medida que el tejido se descongela y la temperatura aumenta, la circulación se restablece con vasodilatación. La reacción hiperémica es corta y hay aumento de la permeabilidad vascular en pocos minutos, con posterior aparición de edema. El daño endotelial da como resultado aumento de la permeabilidad de las paredes capilares, edema, agregación plaquetaria y formación de microtrombos, que producen estancamiento de la circulación en 30 a 45 minutos⁹. Hay tres vías por las que puede ocurrir el daño en la pared del vaso:

A. Lesión mecánica de la pared vascular debida a la distensión vascular y la congestión por deshidratación celular perivascular; la formación de hielo en los vasos produce lesión celular directa del endotelio, provocando hendiduras endoteliales y desgarros en las paredes.

B. Daño celular directo de las células de los vasos y en su periferia.

C. Lesión posterior a la descongelación: en esta vía hay lesión por reperfusión, con propagación de radicales libres y activación de neutrófilos. Como el tejido estuvo privado de flujo sanguíneo durante la congelación, las células liberan factores vasoactivos al descongelarse, y causan vasodilatación e hiperperfusión del tejido. Una hipótesis es que esta entrega de oxígeno causa formación de radicales libres responsables del daño endotelial por peroxidación de los lípidos de la membrana. Los neutrófilos son reclutados para eliminar los detritos celulares. En este proceso se unen al endotelio para migrar al sitio de la lesión y liberan enzimas diseñadas para digerir las células muertas, lo que puede lesionar el endotelio. La activación de neutrófilos provoca, además, la liberación de radicales libres⁸.

Cuando la pared vascular se daña, se filtran fluidos y proteínas plasmáticas; además, se expone el tejido conjuntivo subyacente a la formación de trombos. Esto explicaría por qué la anticoagulación podría limitar la lesión tisular por congelación⁸.

Cuando la temperatura de congelamiento no es óptima, lo cual ocurre con velocidades bajas de congelación, solo se forma hielo en el sistema extracelular, lo cual genera distorsión o deformación y daño a la célula, lo cual tiende a ser subletal¹.

Al prolongar el intervalo entre cada ciclo de congelación-descongelación, el tejido permanece en un estado hipotérmico por algún tiempo y la microcirculación falla, disminuye el calor entregado y el segundo ciclo de congelación se vuelve más eficiente⁹.

El aumentar el tiempo en el que el tejido permanece a temperatura mínima, puede permitir que el espacio intracelular se equilibre con el extracelular, de tal forma que aumenta la deshidratación. También, se aumenta la formación de hielo intracelular y se permite la recristalización, mediante la cual los cristales pequeños se fusionan formando cristales de hielo de mayor tamaño que disminuyen el área de superficie y minimizan la energía libre, lo cual incrementa el daño en membranas y organelos^{8,9}. Un descongelamiento lento prolonga el tiempo en que el tejido se encuentra a baja temperatura bajo cero, lo cual aumenta la probabilidad de formación de hielo intracelular y, por lo tanto, el daño.

La cicatrización de la herida ocurre por segunda intención³.

Un concepto importante en la criocirugía es la interfase; esta es el área de contacto entre el extractor de calor y la lesión objetivo final. Entre más grande sea la superficie, o interfase, más pobre será la conductancia. Los tumores con gran cantidad de queratina tienen una mayor interfase y no permiten una adherencia uniforme de la probeta a la superficie, aparte de que la queratina es una pobre conductora. Por este motivo, se debe remover esta capa superior para permitir una adherencia apropiada de la probeta a la superficie de la lesión¹.

Mecanismos de lesión tisular directa

Los mecanismos de lesión tisular dependen de diversos factores que causan un impacto en la célula durante el congelamiento y son los siguientes cuatro:

1. Velocidad de congelación.
2. Temperatura final o mínima.
3. Tiempo de espera (durante el cual la temperatura es mínima).
4. Velocidad de descongelación.

Si la congelación es rápida, el agua queda atrapada dentro de la célula y como consecuencia se forma hielo intracelular; si la congelación es lenta, hay suficiente tiempo para que la célula se deshidrate y el daño es por el aumento en la concentración de solutos.

Hay diferencias en la sensibilidad de las células a la congelación; por ejemplo, las células musculares y los melanocitos son muy sensibles a la congelación, mientras que los queratinocitos son más resistentes.

Estos criterios, sumados a la naturaleza de la enfermedad que se va a tratar, son los que influyen para decidir el tiempo de congelación y el método utilizado para la criocirugía⁹⁻¹⁰ (TABLA 2)

Parámetros óptimos para el tratamiento de enfermedades cutáneas

Al tratar lesiones cutáneas benignas se recomienda una velocidad de congelación moderada a rápida con una descongelación lenta; la temperatura de la probeta debe estar entre -86 a -196°C, alcanzando una temperatura tisular de -20 a -25°C. La duración del congelamiento generalmente no excede los 30 segundos y la mayoría de las veces es suficiente realizar un solo ciclo de congelación-descongelación. Mientras que en las lesiones malignas la velocidad de congelación debe ser rápida con una descongelación lenta, la probeta debe alcanzar una temperatura más baja recomendada en -196°C, igual que la temperatura del tejido que debe llegar a -50°C o menos. La duración del congelamiento debe ser mayor (30-60 segundos o incluso mayor dependiendo del tamaño del tumor) y se debe realizar más de un ciclo de congelación-descongelación¹¹.

Sensibilidad al frío	
Melanocitos	++++
Células basales	+++
Queratinocitos	+++
Bacterias	++
Tejido conjuntivo	++
Endotelio de vasos sanguíneos	+
Virus	+

TABLA 2. Sensibilidad de los tejidos a la congelación.

Desarrollo clínico de la reacción cutánea en criocirugía

El curso clínico de la criorreacción comienza con la fase de congelación blanca, seguida por eritema periférico que aparece 30 minutos después de la criocirugía, asociado al edema. Usualmente, se produce una ampolla en uno a tres días. Puede haber exudación que dura hasta 14 días, seguida por desecación de la lesión, con formación de una costra entre la segunda y la cuarta semana después del tratamiento. Después, el área tratada inicialmente queda eritematosa, plana, ligeramente atrófica, con una cicatriz cosméticamente aceptable¹².

Criógenos usados en criocirugía y sus temperaturas mínimas

Un criógeno es una sustancia que tiene la capacidad de remover el calor de un área objetivo. Por su muy baja temperatura, el nitrógeno líquido trabaja más rápido que otros métodos, por lo que es el criógeno más empleado⁷⁻⁹. El nitrógeno es un líquido incoloro e inodoro, y no es inflamable ni tóxico. No explota por impacto mecánico ni por descargas eléctricas, pero, cuando los termos se exponen a intenso calor o llamas, pueden explotar violentamente. Cuando el nitrógeno líquido entra en contacto con la temperatura y la presión normales, se gasifica rápidamente. No se ha descrito ningún efecto mutagénico, embriotóxico, ni teratogénico². Las temperaturas mínimas alcanzadas por los diferentes criógenos se muestran en la TABLA 3.

Criógeno	Temperatura
Mezcla sal-hielo	-20 °C
Hielo de dióxido de carbono	-79 °C
Dimetiléter y propano	-50 °C
Óxido nitroso	-70 a -89 °C
Nitrógeno líquido	-196 °C
Argón líquido	-186 °C
Clorodifluorometano	-41 °C
Diclorodifluorometano	-30 °C

TABLA 3. Temperaturas mínimas de los criógenos.

Unidad de criocirugía

La unidad de criocirugía consta de cinco componentes principales¹².

1. Termo
2. Criógeno
3. Calibrador de presión: es importante para conseguir un congelamiento adecuado. Si se encuentra con alta presión, refleja una presión excesiva en el cilindro que es un riesgo para la seguridad; una presión baja del gas resulta en un congelamiento ineficiente e inadecuado, mientras que una presión media indica un congelamiento adecuado¹¹.
4. Crio-pistola con tubería
5. Diferentes puntas (pulverizadores y probetas): hay diferentes puntas o boquillas para la pulverización del nitrógeno líquido, que varían desde la A hasta la F; la F representa la punta de menor apertura. Las puntas B y C son las más usadas en dermatología¹³.

¿Cuánto tiempo dura el nitrógeno líquido? El tiempo depende del tanque de almacenamiento y del sistema de entrega empleado. En los tanques de almacenamiento de larga duración, el nitrógeno líquido tiene un tiempo de permanencia estática hasta de 220 días. Cuando se necesite, el nitrógeno líquido puede transferirse segura y fácilmente del tanque de almacenamiento al termo manual. El termo puede contener el nitrógeno líquido hasta por 24 horas.

Mediciones en criocirugía

Tiempo de congelación: es el transcurrido desde el principio hasta el final del ciclo de congelación^{2,14}.

Halo de congelación: es la que se produce más allá de los márgenes clínicos de la lesión¹⁴.

Tiempo de descongelación del halo: es el que demora en descongelarse el tejido normal periférico, es decir, el tiempo transcurrido desde que se suspende la aplicación del nitrógeno hasta que se descongela el primer punto a lo largo del borde de la lesión tratada².

Tiempo total de descongelación: es el que corresponde a toda la lesión.

Fijación: es la adherencia de la masa congelada al hueso o cartílago subyacente, la cual se determina por palpación².

Ciclo congelación-descongelación: es el tiempo de congelación real de la lesión más su descongelación. Un único ciclo suele ser suficiente para las lesiones benignas y premalignas, mientras que se recomienda un doble ciclo para las malignas. Se debe esperar varios minutos antes de realizar los siguientes ciclos, para garan-

tizar una mayor eficacia en la eliminación de las células cancerosas^{13,14}. Los cristales de hielo intracelular son de mayor tamaño durante el segundo ciclo de congelación; con cada ciclo sucesivo el enfriamiento es más rápido y el volumen de tejido congelado aumenta⁹.

Temperatura en la base del tejido: se puede medir con una termosonda que se inserta en la piel desde un punto lateral a la lesión¹⁴. Las lesiones benignas requieren temperaturas finales de congelación de -20 a -30 °C, mientras que las lesiones malignas requieren temperaturas de -40 a -50 °C¹³. La medición de la temperatura tisular con termosensores es útil para garantizar que sí se alcanzó una temperatura letal en el tejido objetivo³.

Duración óptima de congelación: hay diferentes opiniones en cuanto a esta medida y depende del tipo de lesión. Algunos experimentos han demostrado que es más importante un tiempo de descongelación prolongado que una rápida congelación, para los mecanismos de muerte celular⁹.

Factores que contribuyen al tamaño y la extensión de la criolesión^{1,7,15}:

- Técnica de congelación: abierta o cerrada.
- Temperatura mínima alcanzada: depende del criógeno usado, la velocidad de congelación, la composición celular y osmolar del tejido, la vascularidad y conductividad del tejido, y la duración del tiempo de congelación.
- Número de ciclos de congelación-descongelación.

Técnicas de aplicación

Existen diferentes técnicas; su elección depende del tipo, tamaño y profundidad de la lesión, del tejido y de las preferencias del operador¹³.



FIGURA 1. Aplicador de algodón.



FIGURA 2. Pulverizador abierto.



FIGURA 3. Pulverizador delimitado.

1. *Aplicador de algodón:* consiste en el contacto sobre la lesión de un aplicador de algodón impregnado en nitrógeno líquido (**FIGURA 1**). Es útil en el tratamiento de lesiones benignas, como lentigos solares o verrugas vulgares, incluyendo las periungulares. El tiempo de congelación varía entre 20 y 60 segundos^{14,16}.

2. *Pulverizador abierto:* emplea una unidad de criocirugía, nitrógeno líquido y accesorios pulverizadores de diferentes tamaños para el terminal. Se dirige una fina pulverización de nitrógeno líquido al centro de la lesión, a una distancia de uno o dos cm (**FIGURA 2**). Una vez se alcance la congelación, debe continuarse el flujo de nitrógeno líquido para mantener la lesión congelada durante el tiempo deseado¹³. La profundidad del congelamiento depende de la distancia y el tiempo de la aplicación. El tiempo de congelación se ajusta de acuerdo con diferentes variables, como grosor de la piel, irrigación, tejido y características de las lesiones.

Es particularmente útil para las lesiones superficiales, irregulares y múltiples, y también para las de superficie curva¹⁶. No es útil para las lesiones vasculares y debe usarse con mucho cuidado en cavidades, porque puede comprometer tejidos diferentes al objetivo. Cuando se trata de lesiones malignas, para asegurarse de que haya una completa conversión del nitrógeno a la fase gaseosa, es preferible una pulverización intermitente de nitrógeno líquido^{2,14,16}.

Hay variaciones de la técnica de pulverización abierta, que incluyen un patrón rotatorio o en espiral y el método en brocha de pintar. Estas técnicas son útiles en lesiones benignas de mayor tamaño, y no se usan en lesiones malignas¹³.

3. *Pulverizador delimitado:* es una variante de la técnica de pulverizador abierto, que permite una mayor profundidad. El nitrógeno líquido está dentro de conos, generalmente de neopreno, los cuales son de diversos tamaños

y se colocan sobre la piel (**FIGURA 3**). Es necesario presionar firmemente el cono para evitar fugas de nitrógeno; el humedecer los bordes del cono facilita su fijación. Este accesorio es muy útil en el manejo de tumores malignos².

4. *Cono cerrado:* limita al pulverizador en una estructura que se une directamente a la unidad criocirúrgica en un extremo y permite que el nitrógeno penetre en el cono. Se coloca sobre la piel y produce una rápida congelación de la lesión, pero el tiempo de congelación es la mitad que el de la técnica de pulverizador abierto, ya que el nitrógeno líquido se concentra en un área muy focal de la piel¹⁴.

5. *Técnica cerrada o de contacto (probetas):* en este método se utilizan probetas metálicas, en las cuales se deposita y circula el nitrógeno. Son de diversos tamaños



FIGURA 4. Técnica cerrada o de contacto.



FIGURA 5. A. Lago venoso en el labio. B. Criocirugía con probeta previamente congelada. C. Edema posterior. D. Resultado al mes.

y formas. Se logra un contacto firme con el tejido y la congelación permite una delimitación precisa de los márgenes (**FIGURA 4**).

Cuando se congela previamente la probeta, esta no se adhiere a la lesión y puede retirarse en el momento en que el operador lo considere. En caso contrario, cuando se pega la probeta al tejido sin estar congelada previamente, se mantiene adherida durante el acto criquirúrgico y no puede despegarse hasta que se haya descongelado. Los lagos venosos, hemangiomas, dermatofibromas, quistes mixoides e hiperplasias sebáceas son ejemplos de lesiones que se pueden controlar con esta técnica¹⁴.

La probeta es indispensable para tratar lesiones vasculares; en estos casos, la presión es necesaria para desocupar los vasos y lograr un contacto adecuado (**FIGURA 5**)¹³. Cuando el congelamiento se hace en niños con enfermedades vasculares, es aconsejable congelarla previamente, para retirar la probeta sin provocar trauma en caso de movimientos imprevistos. También, el congelamiento previo es aconsejable cuando se manipulan estructuras nerviosas que se romperían con la tracción².

El control durante la criocirugía se hace mediante visualización, palpación y peloteo. En otras técnicas más precisas se utilizan criómetros y termosondas. Experimentalmente, se controla con ultrasonido y microscopía

confocal¹⁰. El *Brymill Cry-Ac® Tracker®* es un dispositivo novedoso que tiene integrado un sensor infrarrojo que sirve para regular el tiempo de congelación al usar la temperatura de la superficie cutánea como una guía de la eficacia del tratamiento. Este sensor mide la temperatura de la superficie cutánea antes y durante la criocirugía, mediante un sistema de luces de colores que indican la temperatura alcanzada. Al predeterminar la temperatura deseada, se puede detener la congelación cuando esta sea alcanzada, en vez de congelar durante un tiempo fijo, lo cual se ha pensado que podría ser más específico para la destrucción de lesiones cutáneas y, además, disminuiría los efectos secundarios indeseables¹⁷.

Protección

Hay objetos y técnicas útiles para prevenir la lesión de otras estructuras. Se deben evitar los protectores de metal porque conducen el frío¹⁸. A pesar de la precisión que se puede alcanzar con el pulverizador de nitrógeno líquido, el paciente puede estar asustado y ansioso por pensar que puede caerle en los ojos. Los bajalenguas de madera encajan confortablemente sobre los ojos y sirven en estos casos¹⁹.

A menudo las lesiones están localizadas cerca a estructuras sensibles, lo cual hace necesaria su protec-

ción de la pulverización de nitrógeno líquido. Se puede hacer un campo protector sencillo doblando un pedazo de papel, y uno de los bordes libres se puede doblar formando un canal que dirija el nitrógeno líquido lejos de la mano del criocirujano²⁰. Otra forma de manejar lesiones ubicadas en zonas delicadas, es levantar la lesión con una pinza y presionar un aplicador de algodón previamente sumergido en nitrógeno líquido, hasta obtener un congelamiento durante 15 segundos. Al levantar las lesiones con las pinzas, hay menos daño colateral en la piel circundante. También, se puede elevar la lesión con las pinzas y luego pulverizar el nitrógeno líquido. Es un excelente método para queratosis seborreicas, fibromas laxos y verrugas²¹.

Cuidados después del procedimiento

Es importante darle al paciente las instrucciones por escrito para lograr mejor observancia de las indicaciones y, así, contribuir a una recuperación más rápida, minimizando los efectos secundarios. Se recomienda la limpieza con agua y jabón, puede usarse una gasa humedecida con peróxido de hidrógeno para remover las costras y antibiótico en ungüento¹⁰.

Ventajas y desventajas

Ventajas de la criocirugía^{13,14,18}:

- El tiempo de preparación es corto.- versatilidad para el tratamiento de diferentes enfermedades.
- Tratamiento en cualquier zona corporal.Tratamiento paliativo de tumores inoperables.
- Resultados cosméticos excelentes.- adecuada para consultas, cuidados ambulatorios o pacientes externos;
- Bajo costo.
- No necesita anestesia general.
- Anestesia local opcional.
- No se necesita quirófano.
- Se pueden tratar varias lesiones.
- Procedimiento seguro y relativamente sencillo, con pocas o leves complicaciones.
- No hay que dejar el trabajo o los deportes.
- Util durante el embarazo.
- Sirve en pacientes que rechazan la cirugía o con riesgo quirúrgico.
- Sin límite de edad
- Adecuada para pacientes en silla de ruedas o postrados.

Desventajas:

- Es una técnica a ciegas.
- Sin datos histológicos.
- Puede producir discromías.

Indicaciones médicas para la criocirugía

La criocirugía se indica para una gran variedad de enfermedades dermatológicas (**TABLA 4**); aquellas en las cuales su uso es más frecuente, se describen a continuación.

VERRUGAS VIRALES

La reacción es variable y depende del tamaño de la verruga y el grado de hiperqueratosis; generalmente son necesarias varias sesiones, con una tasa de éxito del 75%. Se ha reportado mayor tasa de curación cuando se tratan previamente con queratolíticos, como el ácido salicílico; también, puede afeitarse y luego congelar la base, con uno o varios ciclos de congelación y descongelación¹³.

La criocirugía actúa por destrucción necrótica simple de los queratinocitos infectados por virus del papiloma humano o, posiblemente, induciendo una inflamación local que lleva al desarrollo de una reacción mediada por células.

Las técnicas varían según el profesional que aplica el tratamiento (pulverizador abierto o aplicador de algodón)²⁵. Se recomienda un halo de congelación de 1 mm y un tiempo de congelación de 5 a 30 segundos, de acuerdo con el tamaño y la localización de la verruga. Las verrugas periungulares pueden complicarse con oncodistrofia²⁶.

MOLUSCO CONTAGIOSO

Se recomienda en pacientes positivos para el VIH, ya que se evita el raspado (curettage) con el sangrado secundario. No se recomienda como primera opción de tratamiento en niños, pues hay otros métodos igualmente efectivos y que consumen menos tiempo en el periodo posoperatorio. Puede usarse la técnica abierta o cerrada. En la técnica abierta se debe dirigir el chorro del pulverizador al centro de la lesión; al usar una probeta, esta debe congelarse antes para evitar que se adheriera a la superficie¹.

DERMATOFIBROMA

Se puede usar la técnica abierta o de contacto. Se recomienda un único ciclo de congelación-descongelación de 20 a 30 segundos, con un halo de uno a dos mm; puede ser necesaria una segunda sesión a las ocho semanas¹³.

Tumorales benignas	Inflamatorias	Infecciosas	Granulomatosas
<ul style="list-style-type: none"> • Tricoepitelioma. • Siringoma. • Nevo epidérmico. • Queloides. • Poroma ecrino. • Acanthoma de células claras. • Queratosis seborreica. • Pápulas perladas del pene. • Hiperplasia sebácea. • Adenoma sebáceo. • Xantomas. • Xantelasma . • Granuloma telangiectásico. • Mucocele. • Linfocitoma cutis. • Angioqueratoma. • Dermatofibroma. • Pseudoquiste mixoide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Prúrigo nodular. • Rinofima. • Acné vulgar y queloidiano. • Rosácea. • Alopecia areata. • Condromatititis nodular de la hélice. • Liquen escleroso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Condiloma acuminado. • Herpes labial. • Orf. • Leishmaniasis. • Granuloma facial. • Verrugas vulgares, planas, filiformes, plantares. • Molusco contagioso. • Cromoblastomicosis. 	<ul style="list-style-type: none"> • Granuloma anular • Sarcoidosis

Melanocíticas	Vasculares	Otras
<ul style="list-style-type: none"> • Efélides • Lentigo solar • Fotoenvejecimiento • Melasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Várices • Hemangioma • Lagos venosos • Linfangiomas 	<ul style="list-style-type: none"> • Prurito anal • Poroqueratosis • Elastosis perforante serpiginosa • Procesos perforantes adquiridos

TABLA 4. Enfermedades benignas en las que se puede aplicar criocirugía^{14,15,22-24}

LENTIGOS SOLARES

Las lesiones pigmentadas, como lentigos solares y efélides, son muy sensibles al frío. En la mayoría de los casos se obtiene una adecuada reacción en personas de piel clara aplicando un solo ciclo de 1 a 5 segundos con la técnica de pulverización abierta, con la punta B o C^{1,15,27}.

LARVA MIGRANS CUTÁNEA

Aunque no es el tratamiento de elección, puede ser útil en los casos resistentes, congelando los extremos del trayecto con una probeta de punta fina durante cinco a siete segundos^{1,22}.

RINOFIMA

Se han reportado varios casos de rinofima manejados con criocirugía, con reacción exitosa, sin recurrencia. Uno fue el caso de un hombre de 65 años de edad, tratado con siete sesiones de criocirugía con dos o tres ciclos de 15 a 30 segundos, con la técnica de pulverización, cada dos semanas²³. Otro método es remover el exceso de tejido con electrodesecación y después practicar pulveri-

zación intermitente de nitrógeno líquido con una punta C. Se debe evitar un tratamiento excesivo; es mejor realizar varias sesiones de criocirugía, que destruir el tejido subyacente¹.

QUELOIDES

Se recomienda usar probetas. Los tratamientos combinados de criocirugía con láser o escisión quirúrgica asociados a infiltración de corticoides, dan un mejor resultado¹⁵.

TATUAJES

Se prefieren otras técnicas diferentes a la criocirugía, con mejores resultados, como el láser¹⁵.

ALOPECIA AREATA

Se piensa que la crioterapia mejora la circulación sanguínea en los folículos pilosos y esto promueve nuevo crecimiento de pelo. Las personas que mejor reaccionan son aquellas con una enfermedad de corta evolución o

con zonas alopécicas pequeñas. Se ha descrito tanto la técnica con aplicador de algodón como la pulverización durante dos o tres segundos²⁸. Es especialmente útil en los niños, quienes son más vulnerables al dolor y otros efectos secundarios²⁹.

PSEUDOQUISTE MIXOIDE

Generalmente se trata con escisión quirúrgica con altas tasas de curación; otros tratamientos son infiltraciones intralesionales de corticosteroides, electrocoagulación y láser CO₂. Se han reportado diferentes técnicas de criocirugía con pulverización abierta y probeta, con una tasa de curación entre 61 y 86,7 %⁴.

QUERATOSIS SEBORREICAS

Después de una sesión de criocirugía, estas lesiones reaccionan con edema, formación de una ampolla, costra y erosión, con reepitelización completa, aproximadamente, al mes³⁰.

ACNÉ

Aunque el frío tiene un efecto inicial inflamatorio, a las 24 a 48 horas las pústulas y quistes tienden a desaparecer más rápidamente con la criocirugía que sin ningún tratamiento. Se recomienda un ciclo de tres a siete segundos sin necesidad de formar un halo y un mayor tiempo de congelación (10 a 15 segundos) en las lesiones quísticas¹⁵. Es una alternativa durante el embarazo, cuando están contraindicados los tratamientos sistémicos¹.

HEMANGIOMAS

Se pueden congelar con la técnica de contacto directo mediante la utilización de probetas del tamaño del hemangioma, o por sectores cuando el tamaño del tumor es mayor que el de la probeta. En niños, la probeta se debe pre congelar para evitar que se adhiera al hemangioma y prevenir accidentes si el paciente se mueve bruscamente. Se debe presionar el tumor para comprimirlo y desocuparlo^{23,31}.

El sangrado en la criocirugía de los hemangiomas ocurre generalmente en el descongelamiento inmediato por la vasodilatación refleja, la cual es un mecanismo fisiológico de defensa contra la necrosis, o después del descongelamiento tardío por el desprendimiento accidental de la costra. Si hay sangrado en el descongelamiento inmediato, será pasajero y fácilmente controlado; si ocurre en forma tardía por desprendimiento de la costra, la forma de controlarlo es mediante presión con un apósito durante 10 minutos seguidos. Se recomienda usar anestesia previa regional o local, sin tumefacción².

HEMANGIOMA LOBULAR CAPILAR (GRANULOMA TELANGIECTÁSICO)

Entre las diferentes opciones de tratamiento se encuentran: corticoides tópicos y sistémicos, escisión, raspado, criocirugía, escleroterapia, radioterapia y láser. Al comparar la criocirugía con el raspado, se encuentran ventajas en este último, como necesidad de menos sesiones para alcanzar la resolución de la lesión, mejores resultados cosméticos y la posibilidad de tener una confirmación histológica³².

ENFERMEDADES MALIGNAS DE LA PIEL

Generalmente se obtienen buenos resultados después de la destrucción del cáncer de piel con criocirugía, ya que los componentes celulares son más sensibles a la lesión por el frío que los componentes del estroma; además, el estroma que rodea los tumores brinda una estructura para la reparación de la herida (**TABLA 5**). La relativa resistencia de las fibras de colágeno y el cartílago a la lesión por congelación, es una de las razones para una curación favorable; esto permite una destrucción selectiva de los tumores sobre hueso o cartílago⁶.

Se recomienda en el carcinoma basocelular nodular y superficial, palpable, con bordes claramente visibles, de menos de dos cm de diámetro y sin tratamiento previo. Es especialmente útil en aquellos tumores que se asientan sobre áreas de contornos complicados, sobre el hueso o el cartílago, y en los pacientes seniles o con

Lesiones premalignas	Lesiones malignas
<ul style="list-style-type: none"> • Queilitis actínica. • Queratosis actínica. • Leucoplasia. 	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular. • Enfermedad de Bowen. • Sarcoma de Kaposi. • Carcinoma escamocelular. • Melanoma maligno metastásico (paliativo).

TABLA 5. Enfermedades malignas en las que se puede aplicar criocirugía².

enfermedades concomitantes. La principal desventaja es no poder evaluar los márgenes del tumor mediante histopatología. Los porcentajes de curación del carcinoma basocelular con esta técnica, se sitúan entre 85 y 97%^{33,34}. Algunos dermatólogos recomiendan devastar (*debulking*) el tumor mediante raspado o electrodesecación, antes de la criocirugía.

SARCOMA DE KAPOSÍ

La criocirugía es una excelente alternativa de tratamiento por la gran sensibilidad al frío que tienen las lesiones vasculares. La técnica de elección es con una probeta que se ajuste a las medidas de la lesión, con un halo de pocos milímetros y un solo ciclo de congelación-descongelación¹.

Parámetros de tratamiento recomendados para la criocirugía del cáncer de piel

En el cáncer de piel el tiempo de congelación sugerido es de 1-2 minutos, este puede variar dependiendo del tamaño del tumor. El tamaño del halo debe ser el mismo de los márgenes laterales que se utilizarían si se tratara de una resección quirúrgica. Se deben realizar dos ciclos de congelación y el descongelamiento completo entre estos ciclos debe ser de 1 a 5 minutos¹⁰.

Para los tumores malignos localizados en los párpados, se puede usar la técnica abierta o de contacto. Las probetas son muy útiles en las lesiones de los párpados, porque es más fácil evitar el daño de estructuras vecinas que ocurriría con la técnica abierta. Algunos prefieren reservar la técnica de pulverizador abierto para los tumores de crecimiento superficial y, la técnica de contacto, para todos los demás. Para los tumores de bajo riesgo, como el carcinoma basocelular nodular pequeño y superficial, puede ser adecuado un único ciclo de congelación-descongelación, sobre todo si el tiempo de congelación es de más de un minuto con un halo de más de 5 mm. Para los tumores con alto riesgo de recidiva, se prefiere usar probetas y varios ciclos de congelación-descongelación. Las tasas de curación a cinco años en el carcinoma basocelular y el escamocelular en manos de criocirujanos expertos, se han reportado por encima del 90 %, por lo que puede ser una excelente alternativa en el manejo de carcinomas basocelulares y escamocelulares seleccionados³⁴.

QUERATOSIS ACTÍNICAS

No hay un protocolo estándar sobre el tiempo de con-

gelación, número de ciclos o frecuencia de tratamiento; se considera que el resultado depende del operador. Se recomienda el tratamiento con nitrógeno líquido mediante técnica de pulverización abierta, con un halo de 1 mm, y un ciclo de 10 a 15 segundos³⁵.

CRIOEXFOLIACIÓN

Es una criocirugía extensa útil para el tratamiento de queratosis actínicas, que promueve la descamación y la renovación celular, con una tasa de recurrencia menor que las de la quimioexfoliación y el 5-fluorouracilo³⁶. Una forma de crioxfoliación en queratosis actínicas es delimitar las lesiones con violeta de genciana y hacer una primera pulverización de nitrógeno líquido en las lesiones, y después, pulverizar toda la zona volviendo a pasar por las queratosis actínicas previamente tratadas³⁶.

Esta técnica tiene la ventaja de que permite tratar lesiones que no se evidencian fácilmente a simple vista, como la zona propensa al cáncer, que se define como toda aquella dañada por la luz que, aunque no tenga lesiones clínicas evidentes, presenta cambios precancerosos y mutaciones genéticas que preceden el desarrollo de un tumor.

A este tratamiento también responde la piel dañada por la luz, con pigmentación y arrugas finas. En este caso, se recomienda usar la punta pulverizadora “pico de pato” o con ranuras y aplicar la pulverización de nitrógeno líquido por zonas, desde el centro de la cara hacia la periferia, efectuando dos ciclos de congelación-descongelación con un intervalo de cinco minutos entre ambos. En la frente y en la región periorbitaria se aplican entre 5 y 10 segundos de congelación, y en mejillas, zona peribucal y el resto de la cara, 10 a 15 segundos³⁵.

ENFERMEDAD DE BOWEN

Existen varias modalidades de tratamiento, como escisión quirúrgica, electrodesecación y raspado, criocirugía y aplicación tópica de 5-fluorouracilo. Se reportó el caso de un paciente de 81 años con una lesión de 22 x 12 cm en la cara anterior del tórax, de 20 años de evolución, tratada con criocirugía con nitrógeno líquido sin evidencia de recidiva a los ocho años de seguimiento³⁷.

PALIACIÓN CRIOQUIRÚRGICA

Puede disminuir el sangrado, la infección, el mal olor y dolor asociados con tumores de gran tamaño, con mejoría de la calidad de vida²². La técnica más usada es la pulverización abierta, ya que generalmente los tumores tienden a ser muy grandes, sólidos, protuberantes y sangran fácilmente. La criocirugía fraccional es una excelente alternativa; se reduce gradualmente el tamaño del tumor al tratar una pequeña área central de la lesión y se permite que la contracción de la cicatriz reduzca el tumor¹.

La criocirugía paliativa se considera cuando¹:

- El tumor no responde al tratamiento convencional (quimioterapia, radioterapia o resección quirúrgica);
- El paciente no tolera los efectos secundarios de los tratamientos convencionales.
- Existen enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo del tratamiento de primera línea.
- El tratamiento quirúrgico es tan desfigurante que el paciente lo rechaza.

Perlas en criocirugía

- Una técnica rápida y poco dolorosa para el tratamiento de fibromas laxos pequeños y verrugas filiformes, es introducir una pinza hemostática, una pinza sin garra o un portaagujas en nitrógeno líquido durante 15 segundos, y luego usar este instrumento para comprimir el tallo de la lesión durante 10 segundos. El paciente sólo experimenta una mínima sensación de ardor, sin presentar lesiones en la piel alrededor; además, no se necesita aplicar hemostasia³⁸.
- La criexplosión es una técnica útil en el tratamiento de queratosis actínicas y seborreicas gruesas y de verrugas. Se remueve la punta del pulverizador del termo de criocirugía, dejando la apertura original expuesta; esto permite un chorro más grande y grueso de nitrógeno líquido que se concentra en la lesión tratada. Se pulveriza el nitrógeno líquido en pulsos cortos de uno a dos segundos, hasta que se obtenga el congelamiento deseado. Esta técnica permite alcanzar una congelación rápida con una descongelación lenta necesaria para la destrucción de lesiones gruesas³⁹.
- Para proteger estructuras subyacentes, la anestesia que causa hinchazón crea “un tercer espacio” debajo de la lesión.

Complicaciones^{13,40}

I. INMEDIATAS

- Dolor.
- Cefalea: al practicar criocirugía en la frente, la región temporal, el cuero cabelludo o el cuello.⁵
- Hemorragia intradérmica.
- Edema.
- Síncope: no se sabe si se induce por miedo, factores iatrogénicos o un choque por histamina.
- Formación de vesículas y ampollas: se deben drenar las ampollas hemorrágicas (**FIGURA 6**).



FIGURA 6. Formación de ampollas hemorrágicas después de realizar criocirugía de verrugas virales

II. RETARDADAS

- Infección posoperatoria: es rara, no se indican antibióticos profilácticos.
- Reacción febril sistémica: ocurre en las primeras 24 horas después de la criocirugía y desaparece rápidamente. Es un hallazgo muy raro, pero sucede.
- Hemorragia en el sitio de la herida: rara.
- Granuloma telangiectásico: raro.
- Hiperplasia pseudoepiteliomatosa: cuatro a seis semanas después de la criocirugía.

III. PROLONGADAS

- Hiperpigmentación: es común, generalmente transitoria y se resuelve en meses a un año.
- Desarrollo de milia: cuando el congelamiento ha sido intenso y se ha usado una técnica de pulverización con cono⁵.
- Cicatrices hipertróficas: aparecen cuatro a seis semanas después del congelamiento. Los sitios más comunes son ala nasal, punta de la nariz, labio superior, frente, pecho y espalda. Persisten por varios meses y luego involucionan espontáneamente.
- Neuropatía: es rara, puede persistir por meses e incluso más de un año. El tejido nervioso es sensible a la temperatura bajocero, pero la vaina nerviosa es razonablemente resistente. Los sitios críticos son las zonas en donde los nervios se encuentran superficiales.

IV. PERMANENTES

- Hipopigmentación.
- Ectropión y muescas de los párpados.

Absolutas	Relativas
Intolerancia al frío	Falta de experiencia clínica y habilidad del médico
Crioglobulinemia, criofibrinogenemia	Neoplasias del cuero cabelludo
Enfermedad de Raynaud	Lesiones en el borde libre del párpado
Urticaria por frío	Carcinomas que se hayan fijado al cartílago o periostio subyacentes
Pioderma gangrenoso	Neoplasias del ala nasal, pliegue nasolabial o trago anterior
Tratamiento con diálisis renal	Enfermedades autoinmunitarias y del colágeno
Tratamiento inmunosupresor	Lesiones nodulares y ulceradas de más de 3 cm de diámetro (excepto cuando sea una medida paliativa)
Discrasias sanguíneas de origen desconocido	Tumores en el labio superior cerca del bermellón
Lesiones en las que la identificación histopatológica es necesaria y haya dudas diagnósticas	Tumores en la cara anterior de las piernas, caras laterales de los dedos y fosa cubital del codo
Mieloma múltiple	
Carcinomas recurrentes	
Carcinoma basocelular morfeiforme o esclerosante	
Deficiencia plaquetaria	
Agammaglobulinemia	

TABLA 6. Contraindicaciones ^{5,17,40}.

- Muecas y atrofia en los tumores sobre el cartílago.
- Elevación o muecas del bermellón del labio superior.
- Atrofia: se presenta cuando el tumor afecta el tejido subcutáneo. Es una complicación poco común. Los sitios más propensos son la frente, la punta de la nariz, el pecho, la espalda y las orejas.
- Alopecia.

Las áreas donde no se recomienda la criocirugía, son: surco nasolabial y área preauricular o periorbitaria. Las áreas donde la pérdida de pelo puede ser importante para el paciente, son: pies, tobillos y piernas, donde el compromiso circulatorio puede ser delicado (diabéticos, claudicación intermitente) (TABLA 6)¹⁷.

Se debe tener cuidado al usarla en placas de psoriasis o de liquen plano, porque puede producir el fenómeno de Koebner¹⁷.

Conclusiones

Es importante tener un diagnóstico clínico preciso y seleccionar adecuadamente las lesiones por tratar, la técnica y la duración de la criocirugía, para obtener resultados favorables¹³.

Para hacer una buena práctica crioquirúrgica hay varios factores que deben tenerse en cuenta: la naturaleza de la lesión, el efecto del frío sobre la población celular tratada, los límites de la lesión y selección adecuada del método crioquirúrgico.

En las lesiones benignas no se debe congelar el tejido sano. En las lesiones malignas se debe congelar con un margen de seguridad.

Hay que saber que la destrucción tisular aumenta con la repetición de los ciclos de congelación-descongelación. Se debe permitir un descongelamiento completo antes de administrar un nuevo ciclo. La congelación rápida es más destructiva, la descongelación lenta es más letal. Cuando la cicatrización sea incompleta, se debe tomar una biopsia para descartar lesión residual².

Referencias

1. Castro-Ron G, Pasquali P. Cryosurgery. En: Robinson JK, Hanke CW, Sengelmann RD, Siegel DM, editors. *Surgery of the skin (procedural dermatology)*. China: Elsevier Mosby; 2005. p. 191-202.
2. Larrey DJ. *Memoires de chirurgie militaire et compagnies*. Philadelphia: Carey & Lea; 1832. p. 1812-7.
3. Kuflik EG, Gage AA, Lubritz RR, Graham GF. History of dermatologic cryosurgery. *Dermatol Surg*. 2000;26:715-22.
4. Minami S, Nakagawa N, Ito T, Sadanobu N, Lin Y, Natsuaki M, et al. A simple and effective technique for the cryotherapy of digital mucous cysts. *Dermatol Surg*. 2007;33:1280-2.
5. Graham GF. Cryosurgery for benign, premalignant, and malignant lesions. En: Wheeland RG. *Cutaneous surgery*. Philadelphia: W. B. Saunders; 1994. p. 835-69.
6. Kuflik EG. Cryosurgery for cutaneous malignancy. An update. *Dermatol Surg*. 1997;23:1081-7.
7. Lawrence CM, Telfer NR. Dermatological surgery. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology*. Eight edition. Singapore: Wiley-Blackwell; 2010. p.
8. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*. 2002;60:40-9.
9. Liu J, Deng ZS. Nano-cryosurgery: Advances and challenges. *J Nanosci Nanotechnol*. 2009;9:4521-42.
10. Abramovits W, Losornio M, Marais G, Perlmutter A. Cutaneous cryosurgery. *Dermatol Nurs*. 2006;18:456-9.
11. Zouboulis CC. Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology*. 1999;198:111-7.
12. Zouboulis CC. Cryosurgery in dermatology. *Eur J Dermatol*. 1998;8:466-74.
13. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician*. 2004;69:2365-72.
14. Kuflik EG. Criocirugía. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatología*. 1ª edición. China: Elsevier Limited; 2004. p. 2177-83.
15. Sandoval B, Santillán T, López L. Criocirugía en el tratamiento de lesiones cosméticas de la piel. *Folia Dermatol*. 2005;16:38-41.
16. Kuflik EG. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:925-46.
17. Goldberg LH, Kaplan B, Vergilis-Kalner I, Landau J. Liquid nitrogen: Temperature control in the treatment of actinic keratosis. *Dermatol Surg*. 2010;36:1956-61.
18. Castillo R, Morales AM, Carrasco A. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. *Medicina de Familia (And)*. 2002;2:114-22.
19. Parker SRS, Chung VQ. Cryosurgery pearl: Use of tongue depressor for eye protection. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:226.
20. Abide JM. Surgical pearl: Readily available cryosurgery shield. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:809.
21. Kuwahara RT, Craig SR, Amonette RA. Forceps and cotton applicator method freezing benign lesions. *Dermatol Surg*. 2001;27:183-4.
22. Pasquali P. The cryosurgery alternative. *Int J Dermatol*. 2007;46:511-3.
23. Kempiak ST, Lee PW, Pelle MT. Rhinophyma treated with cryosurgery. *Dermatol Surg*. 2009;35:543-5.
24. Najarian DJ, Rao BK, Pappert AS. A case of mucous membrane plasmacytosis successfully treated with cryotherapy. *Dermatol Online J*. 2008;14:6.
25. Ahmed I, Agarwal S, Ilchishyn A, Charles-Holmes S, Berth-Jones J. Liquid nitrogen cryotherapy of common warts: Cryospray vs. cotton wool bud. *Br J Dermatol*. 2001;144:1006-9.
26. Sterling JC, Handfield-Jones S, Hudson PM. Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br J Dermatol*. 2001;144:4-11.
27. Lugo-Janer A, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Comparison of trichloroacetic acid solution and cryosurgery in the treatment of solar lentigines. *Int J Dermatol*. 2003;42:829-31.
28. Lei Y, Nie YF, Zhang JM, Liao DY, Li HY, Man MQ. Effect of superficial hypothermic cryotherapy with liquid nitrogen on alopecia areata. *Arch Dermatol*. 1991;127:1851-2.
29. Hong SP, Jeon SY, Oh TH, Lee WS. A retrospective study of the effect of superficial cryotherapy on alopecia areata. *Korean J Dermatol*. 2006;44:274-80.
30. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: A study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene and topical imiquimod. *Int J Dermatol*. 2004;43:300-2.
31. Fernández-Vozmediano J, Echeverría C, Armario JC. Criocirugía en el tratamiento de los hemangiomas. *Folia Dermatol*. 2004;15:111-4.
32. Ghodsi SZ, Razieli M, Taheri A, Mansoori P, Farnaghi F. Comparison of cryotherapy and curettage for the treatment of pyogenic granuloma: A randomized trial. *Br J Dermatol*. 2006;154:671-5.
33. Aguayo-Leiva IR, Ríos-Buceta L, Jaén-Olasolo P. Tratamiento quirúrgico Vs. no quirúrgico en el carcinoma basocelular. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:683-92.
34. Murchison AP, Walrath JD, Washington CV. Non-surgical treatment of primary, non-melanoma eyelid malignancies: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39:65-83.
35. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43:687-92.
36. Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: An update and comparison. *Dermatol Surg*. 2000;26:728-32.
37. Cortés-Lozano N, Seijo-Cortés JA, Ramos-Garibay JA. Enfermedad de Bowen gigante tratada con criocirugía. *Act Terap Dermatol*. 2004;27:324.
38. Goodheat HP. Surgical pearl: A rapid technique for destroying small skin tags and filiform warts. *Dermatol Online J*. 2003;9:34.
39. Callaway SR, Ratz JL. Surgical pearl: Cryoblast, a modified cryosurgical technique for thick lesions. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:458-9.
40. Zacarian SA. Complications, indications, and contraindications in cryosurgery. En: Zacarian SA, editor. *Cryosurgery for skin cancer and cutaneous disorders*. St. Louis: The C. V. Mosby Company; 1985. p. 283-97.