

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

COMITÉ EDITORIAL

Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología, Maestría en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica) Universidad de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Dulfary Sánchez

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia. Investigadora en Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University, New Orleans, Estados Unidos.

Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario. Bogotá, D.C., Colombia.

Rodrigo Restrepo

Rodrigo Restrepo. Dermatopatólogo, docente de la Universidad CES y de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Gerzaín Rodríguez

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Omar Lupi

MSc, PhD en Dermatología. Federal University of Rio de Janeiro, Brasil.

Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of Louisville. Louisville, Kentucky. Postdoctorado en Inmunología. Departamento de Investigación Médica "Banting & Best". University of Toron, Toronto, Canada.

COMITÉ CIENTÍFICO

Carlos Serrano

Esp. en Medicina Interna, Esp. de Alergología. Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Lucy García

Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Beatriz Orozco

Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Álvaro Acosta

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

César González

Médico dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en inmunodermatología. Hospital Militar Central. Universidad Militar nueva Granada, Bogotá DC

Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología Oncológica. Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.

María Isabel Barona

Esp. en Dermatología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

Ángela María Londoño

Esp. en Dermatología. MSc Epidemiología. Docente en Dermatología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

EDITORIA

Margarita Velásquez

Esp. en Dermatología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

DIRECTORES COMERCIALES

Monica Elena Rivera

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

Elkin Omar Peñaranda

Esp. en Dermatología Oncológica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Arturo Hernández

Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia.

ASISTENTE EDITORIAL

Mónica Velásquez

Diseñadora, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

DISEÑO EDITORIAL

María Fernanda Ramírez

Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia.

ASESOR DE ÉTICA

José María Maya

Médico, Magíster en Dirección Universitaria, Magíster en Salud Pública. Universidad CES, Medellín, Colombia.

Asociación Colombiana de Dermatología.

Calle 104 No. 14A-45, Of. 603 ·
Telefax: (57-1) 6346601,
Teléfono (57-1) 6181455.
Bogotá, Colombia
CÓDIGO POSTAL BOGOTÁ, D.C.:
11001000



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma 2014-2016

Presidente Nacional

Elkin Peñaranda

Vicepresidenta

Esperanza Meléndez

Presidente Honorario

Luis Hernando Moreno

Presidente del Congreso

Alvaro Julio Correa

Secretaria general

Sol Beatriz Jimenez

Tesorera

Mónica Helena Rivera

Vocales Principales

Oscar Eduardo Mora

Martha Susana Ramírez

Sergio Alejandro Martínez

Vocales Suplentes

Ramiro Quintero

Ángela María Londoño

Joaquín Elier Berrío

Fiscal Honorario

Adriana Arrunátegui

Revisor Fiscal

Manuel Zabala

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indizada en:



Esta revista está disponible en formato digital en la dirección electrónica www.revistasocolderma.org

INFORMACIÓN GENERAL: Los editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de sus autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos

y no necesariamente compartidas por los editores o la Sociedad Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

Aunque todo el material publicitario se espera que esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es Rev Asoc Colomb Dermatol. que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, al correo electrónico revistaacd@gmail.com o a la institución editora, es decir, a la Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14-A-45, oficina 603, Bogotá, D.C., Colombia, telefax: (571) 634-6601, teléfono (571) 618-1455.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

Tipo de artículos publicados en la revista

1. ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Debe ser un trabajo original derivado de una investiga-

ción que contribuya a construir conocimiento científico al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar de tres a seis palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. ARTÍCULO DE REVISIÓN

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

3. ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Es un manuscrito que presenta resultados de investigación desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

4. REPORTE DE CASO

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una

enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave.

Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

5. HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

6. REVISIÓN DE TEMA

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

8 NOTICIAS Y EVENTOS

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

9. CARTAS AL EDITOR

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología

y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (Portable Document Format) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados

a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (copyright) del artículo a la revista. A juicio del Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito ya que constituye una violación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

ENVÍO DEL ARTÍCULO

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista (revistaacd@gmail.com). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido y nombres completos de los autores.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que

puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

EJEMPLOS DE REFERENCIAS

Se deben listar los primeros seis autores seguidos por *et al.*

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Autores. Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

ILUSTRACIONES Y CUADROS

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo puede llevar un número razonable de fotos; para

los minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial.

FOTOGRAFÍAS

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (Tagged Image File Format); el formato JPEG (Joint Photographic Experts Group) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de píxeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (dots per inch); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

Se deben numerar con cifras arábicas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (copyright).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

Photoderm MAX Aquafluide

Protección solar ^{SPF} 50+

UNA
NUEVA
Y ÚNICA
EXPERIENCIA



Agua

Mezcla suave de emulsiones

Fluidez, estabilidad, resistencia al agua, hidratación.

Fluido

Tecnología rheofluidificante

En contacto con la piel, el producto fluidificante garantiza incluso la distribución uniforme de los filtros.

Toque seco

Sinergia de 3 polvos exclusivos

Doble acción:

- Captura el exceso de sebo
- Efecto matificante.

Absorbe, dispersa y refleja
los rayos UVA y UVB
SPF50+ UVA 24 y 26

Único toque seco con

**BIOPROTECCIÓN®
CELULAR**

NUEVO

Pilopeptan Woman

GAMA COMPLETA
ANTICAÍDA
LA FÓRMULA EFICAZ
SIN RIESGOS

Excelente tolerancia estomacal



Desde el exterior



Desde el interior



MEDIVELIUS
La piel es nuestro compromiso
www.medivelius.com

Única línea anticaída del cabello diseñada para la mujer.

Instructions for authors

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica editor's email (revistaacd@gmail.com) or to the editing institution, in this case, to the Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14A-45, office 603, Bogotá, D.C., Colombia, telephone: (571) 634-6601, phone number: (571) 619-1455.

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal complies with the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

Type of articles published in the journal

RESEARCH ARTICLE

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: in-

troduction, materials and methods, results, discussion and references. It must have a structured abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

REVIEW ARTICLE

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

REFLECTIVE ARTICLE

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

CASE REPORT

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant

clinical application, contributing to the elucidation of the pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision of the editorial committee, the authors of a case report should not be more than four (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); if there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

MAKE YOUR OWN DIAGNOSIS

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

TOPIC REVIEW

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

LITERATURE REVIEW

They are short abstracts of important articles published in international journals.

NEWS AND EVENTS

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

LETTERS TO THE EDITOR

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

SCIENTIFIC PEER REVIEW OF THE MANUSCRIPTS

Each paper is presented before the editorial committee, which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

PRESENTATION OF THE PAPER

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

INFORMED CONSENT

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All papers must be sent to the journal's email address (revistaacd@gmail.com). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.

- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.
- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

EXAMPLES OF REFERENCES

The first six authors must be cited followed by et al.

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.

- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

FIGURES AND TABLES

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

PHOTOGRAPHS

The photographs must be sent in an additional file along

with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.

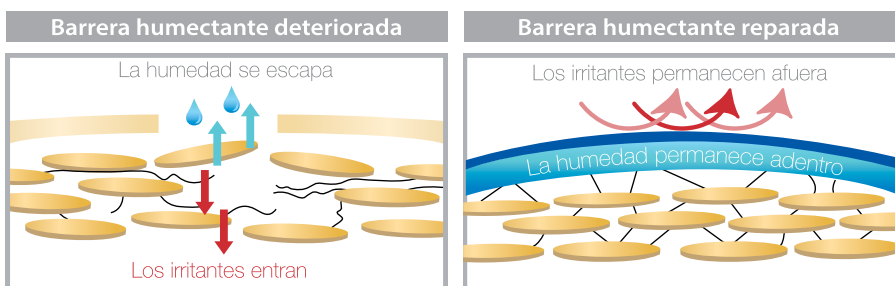
Alivio inmediato y prolongado para piel seca y sensible

Fisiogel® A.I. cuenta con Tecnología avanzada BioMimic que imita la estructura y la composición de la barrera lipídica protectora de la piel, protege contra los irritantes (externos) que pueden empeorar la piel seca y reactiva. Libre de fragancias, colorantes y conservantes. Clínicamente probada por dermatólogos.



Alivio para piel seca y reactiva

Calma y alivia rápidamente tu piel haciéndola menos sensible.



Fisiogel® A.I. 30 ml y 120 ml.

Eucerin®

CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL

Tecnología
SymSitive*

0%

Preservantes
Parabenos
Parafinas
Perfume
Alcohol
Colorantes
Emulsionantes

Confort inmediato y duradero
para pieles hipersensibles

NUEVO



EDITORIAL

242

Compromiso con el profesionalismo en Dermatología.

Margarita María Velásquez.

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO. PARTE 1.

243

Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico?

Ana María Téllez, Gerzaín Rodríguez, María Cristina Ronderos.

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

247

El profesionalismo en la práctica médica actual.

José María Maya.

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

252

Determinación espectrofotométrica del eritema en psoriasis.

Clara Inés Martínez, Elsa María Pardo, Iriana José Álvarez, Aarón Muñoz, Sandra Carlina Vivas. 252

Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular.

Alvaro Acosta, Jhon Nova, Guillermo Sánchez, Andrea Rodríguez, Xavier Rueda, Martha Valbuena, Magda Cepeda, Ana Francisca Ramirez, Guillermo Jimenez, Hugo Herrera, Ingrid Arévalo, Omar Segura. 258

ARTÍCULO DE REVISIÓN

299

Mutaciones de KIT, NRAS y BRAF en melanoma.

Luz de María Díaz-Granados, Margarita María Velásquez.

REPORTES DE CASO

308

Pénfigo vulgar grave: reporte de caso de tratamiento exitoso con plasmaféresis y rituximab.

Claudia Marcela Gaviria, Lina María Colmenares. 308

Vasculitis eosinofílica necrosante cutánea recurrente.

Claudia Juliana Mariaca, Liliana Tamayo, Rodrigo Restrepo. 315

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO. PARTE 2.

319

Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico?

Ana María Téllez, Gerzaín Rodríguez, María Cristina Ronderos.

ÍNDICE ANUAL

323

Compromiso con el profesionalismo en Dermatología

La *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* está comprometida con la calidad académica y el mejoramiento continuo de la publicación científica en beneficio del ejercicio médico. Una función importante de la revista, es contribuir a la formación en ética y al profesionalismo en Dermatología; para esto, en los últimos meses se retomaron los temas de reflexión sobre el quehacer médico y, a partir de este número, contaremos con la colaboración permanente del doctor José María Maya, médico de la ciudad de Medellín, quien se ha desempeñado en la docencia y la administración, y es reconocido por su contribución en la formación en ética médica.

En su artículo de reflexión "El profesionalismo en la práctica médica actual", el doctor Maya nos invita a recordar los diez compromisos del médico, entre los que destaco los directamente relacionados con la revista: contribuir a las competencias profesionales, defender la confidencialidad de los pacientes en las publicaciones y contribuir al conocimiento científico en pro de una mejor calidad de atención en salud.

Los invito a participar activamente compartiendo casos de interés o preguntas de reflexión ética, al igual que artículos de reflexión.

Desde hace un año tengo el honor de ser la editora de la revista y

en este tiempo he aprendido a valorar mucho más el proceso de producción científica. Los retos para el próximo año apuntan a la implementación de un sistema de gestión de calidad, para mejorar la eficiencia de los procesos, aumentar la visibilidad internacional de la revista y concursar nuevamente ante Colciencias por la reclasificación, dado que la actual se mantiene en categoría C.

Agradezco a los autores por la dedicación en la preparación del material, al comité editorial y científico, a los revisores, al equipo de trabajo que incluye corrector de estilo, asistente editorial, diseñadora gráfica y comunicaciones, y a Asocolderma por su compromiso en la permanencia de la revista. La producción de cada ejemplar tiene detrás numerosos pasos, siendo crítica la evaluación por pares académicos, que salvaguarda la calidad científica de la publicación;

la función de los pares debe ser rigurosa y debe incluir revisión de la bibliografía y sugerir a los autores bibliografía científica pertinente, ojalá incluyendo las publicaciones nacionales o de la propia revista de Asocolderma. Otro paso importante es la corrección de estilo, a cargo del profesor Carlos Arturo Hernández, quien nos ha enseñado a conservar y pulir nuestro idioma. Son muchos los pasos, largo y cuidadoso el proceso: el producto final es una revista de contenido científico de calidad, respetuosa de los lineamientos éticos y estéticamente muy bien presentada.

Una invitación a todos a disfrutarla y a participar activamente de su construcción.

Margarita M. Velásquez

Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

"Desde hace un año tengo el honor de ser la editora de la revista y en este tiempo he aprendido a valorar mucho más el proceso de producción científica".

Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico?

A 52 years-old man with generalized and recurrent ulcers, ¿what is your diagnosis?

Ana María Téllez¹, Gerzaín Rodríguez², María Cristina Ronderos³

1. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sánitas, Bogotá, D.C., Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatopatólogo, consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
3. Médica dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.



FIGURA 1. Úlceras de bordes eritematosos e infiltrados, con costras hemáticas, melifluas y, algunas, necróticas.

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 52 años natural y procedente de Bogotá, que desde 5 años antes de la consulta presentaba lesiones recurrentes en la cara, el tronco y las extremidades, que describía como “forúnculos” dolorosos, que se ulceraban y resolvían espontáneamente. Además, refería hiporexia con pérdida de peso (5 kg en los últimos dos meses), artralgias y picos febriles no cuantificados.

En el examen físico se encontró un paciente en regular estado general, caquéctico, con palidez mucocutánea, xerodermia generalizada y adenopatías inguinales no dolorosas. En las localizaciones mencionadas presentaba numerosas úlceras de bordes eritematosos e infiltrados, con costras hemáticas, melifluas y algunas necróticas (**FIGURA 1**).

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 1 de septiembre de 2015

Aceptado: 5 de noviembre de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

En los exámenes de laboratorio se encontraron 16.000 leucocitos por mm^3 con neutrofilia del 87 %, anemia microcítica e hipocrómica (hemoglobina: 8,6 g/dl; hematocrito: 27,1 %) y trombocitosis de 602.000 por mm^3 . Los anticuerpos para VIH y el VDRL fueron negativos. El perfil hepático y renal, la radiografía de tórax y la glucemia, fueron normales. Se tomó biopsia de una de las lesiones del antebrazo derecho (**FIGURA 2**).

¿Cuál es su diagnóstico?

- A. Vasculitis necrosante sistémica
- B. Leishmaniasis cutánea
- C. Eritema nudoso leproso necrosante
- D. Ectima gangrenoso

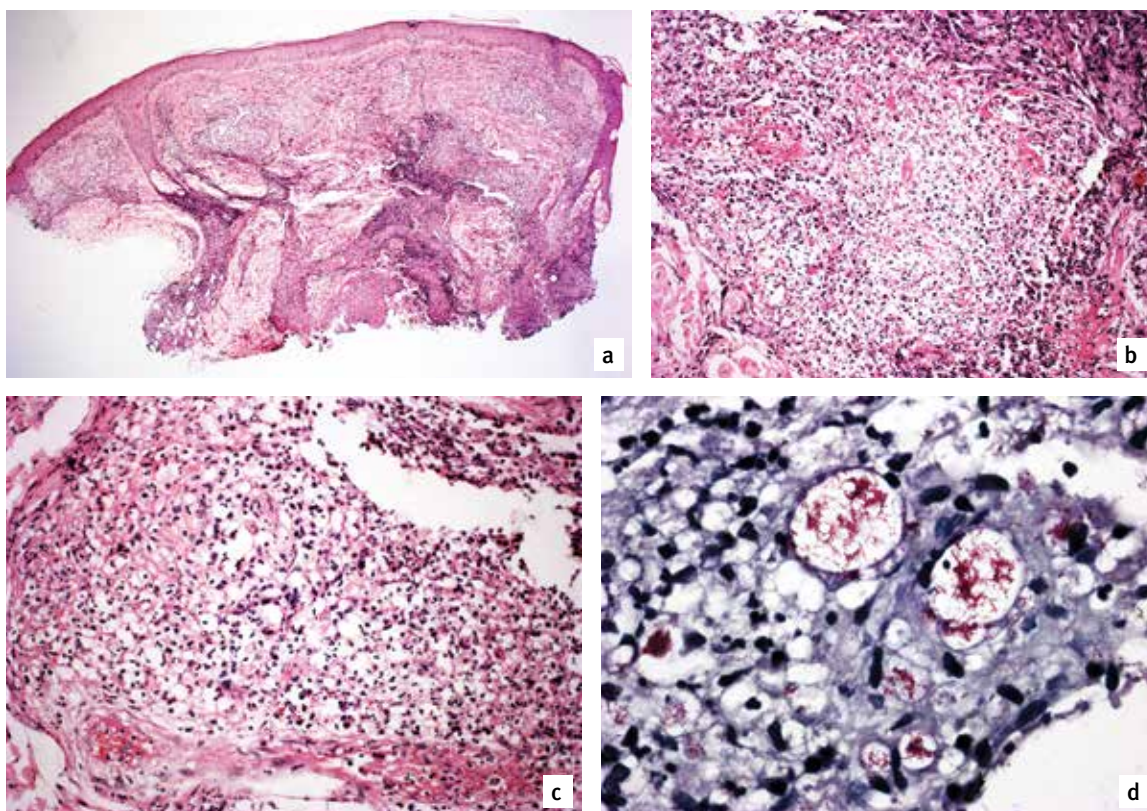


FIGURA 2. a) Hematoxilina y eosina 2,5X; b) hematoxilina y eosina 20X; c) hematoxilina y eosina 20X; d) Ziehl-Neelsen 40X.

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO CONTINÚA EN LA PÁGINA 319.

Dermolimpiadores

EFAL[®]
 LIMPIADOR LÍQUIDO
KIDS



 **SIEGFRIED**
CUIDA
SU PIEL



LÍNEA DERMATOLÓGICA
 Respaldo en terapias efectivas

www.siegfriedcuidasupiel.com

LA NUEVA GENERACIÓN DE LA PROTECCIÓN SOLAR

Por primera vez se ha logrado una línea de solares que protege la piel y, al mismo tiempo, repara el daño causado en las células. Repaskin es una nueva línea de solares que incorpora enzimas reparadoras del ADN. Con estas enzimas se consigue algo único: proteger la piel y reparar los daños en el ADN celular.

Las lesiones o alteraciones que se producen en el ADN de los queratinocitos epidérmicos por la acción de las radiaciones UV son los dímeros de pirimidina: se produce un enlace covalente formando un anillo ciclobutano entre dos bases de timina o citosina en la misma cadena de ADN.

La adición de enzimas reparadoras del ADN también es recomendable y se están realizando numerosos estudios de los beneficios de las fotoliasas y endonucleasas no sólo en fotorreparación sino también en pacientes con queratosis actínicas y cancerización de campo.



El sol es fundamental para la vida de las células. Es imprescindible para importantes procesos metabólicos (como la biotransformación de la vitamina D, necesaria para la absorción del calcio y la regulación de los ritmos circadianos), pero por otro lado, la exposición indiscriminada y sin las medidas de protección adecuadas es nociva para la salud de nuestra piel.

Fotodaño y alteraciones en el ADN



◀ **Doctor Carlos Guillén**
Jefe de Dermatología del Instituto
Valenciano de Oncología.

El sol es fuente de vida. Gracias a él podemos disfrutar de miles de formas complejas de vida en nuestro planeta. Es fuente de salud. Aporta calor y beneficios para la piel y el organismo en general. Pero paradójicamente, aquello que nos da la vida también puede dañarla, incluso arrebatarla. Si no sabemos protegernos de él, el sol puede ser la causa de muchos problemas graves. El doctor Carlos Guillén, Jefe de Dermatología del Instituto Valenciano de Oncología, es especialista en estos daños.

“Las alteraciones en el ADN son las causantes del fotoenvejecimiento”

¿Cuál es el principal daño que causa el sol en nuestra piel?

El sol es la causa principal del envejecimiento cutáneo, esto es el origen de las alteraciones de la piel, producidas por la exposición a los rayos ultravioleta, procedentes de los rayos solares.

¿Cómo producimos este fotoenvejecimiento? Muy fácil. El sol produce una alteración de los ácidos nucleicos de la superficie cutánea, es decir las alteraciones del ADN en forma de dímeros de pirimidina que son los causantes a la larga de las primeras manifestaciones del fotoenvejecimiento: cambios de textura, de color, de rugosidad de la piel. Posteriormente la exposición varias veces o varios años al sol produce quemaduras y como consecuencia a estas quemaduras a la larga puede llegar a producir hasta cáncer de piel.



Las quemaduras causadas por la exposición al sol durante años, a la larga, pueden llegar a producir hasta cáncer de piel.

Conoce mucho más de este estudio y la entrevista, visitando nuestra web: www.sesderma.com.co

Pida su formación: Tel: 6 416728 / comunicacion.co@sesderma.com

El profesionalismo en la práctica médica actual

Professionalism in current medical practice

José María Maya¹

1. Médico, Magíster en Dirección Universitaria, Magíster en Salud Pública. Rector, Universidad CES, Medellín, Colombia

RESUMEN

Se presenta la concepción moderna del profesionalismo y su aplicación al ejercicio de la medicina. A partir del proyecto de profesionalismo médico liderado por importantes asociaciones estadounidenses y europeas de medicina, se describen los principios generales y los compromisos del médico del siglo XXI, y se explicitan las exigencias que la sociedad actual le hace al médico en ejercicio, planteando los riesgos que existen actualmente para mantenerlo y, así, lograr que la sociedad apoye y fortalezca la autonomía de la profesión médica.

Se enfatiza que la autonomía que se defiende y se cree fundamental para un buen ejercicio de la medicina, es la autonomía de la profesión y no la autonomía individual del médico; de ahí que cobran importancia los protocolos y directrices que la profesión promulga para orientar a sus afiliados. Finalmente, se esbozan algunos elementos de lo que puede hacer la profesión médica actualmente para mantener su autonomía.

PALABRAS CLAVE: profesionalismo, autonomía médica, compromiso del médico.

SUMMARY

The modern concept of professionalism and its application to medical practice is presented. From the medical professionalism project led by major American and European associations of Medicine, the basic principles and commitments of physicians on the XXI century and the demands that society makes to the medical practitioner are described, considering the risks that currently exist to maintain professionalism in current medical practice in order to achieve what society supports and strengthens the autonomy of the medical profession.

It is emphasized that the autonomy that is defended and is considered essential for a good medical practice is the autonomy of the profession and not the individual physician autonomy, for that reason protocols and guidelines promulgated by the medical profession become important to guide its affiliates. Finally, some elements of what medical profession can do now to maintain its autonomy are outlined.

KEY WORDS: Professionalism, medical autonomy, physician's commitment.

INTRODUCCIÓN

El elemento central de una profesión es el trabajo basado en el dominio de un cuerpo de conocimientos y habilidades. Es una vocación en la que se utiliza el conocimiento de algún área de la ciencia al servicio de los demás. Sus miembros profesan un compromiso con la competencia científica y técnica, la integridad, la ética, el altruismo y

Correspondencia:

José María Maya

Email:

jmayam@ces.edu.co

Recibido: 5 de noviembre de 2015

Aceptado: 6 de noviembre de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

“El concepto de profesión se define por la pertenencia de sus miembros a un cuerpo especializado de conocimiento, por su vocación de servicio y por su capacidad de autorregularse, y por lo tanto, organizar el modo en que se ofrecen sus servicios”.

Richard Cruess y Sylvia Cruess¹.

la promoción de un bien público dentro de su área. Estos compromisos constituyen la base del contrato social entre la profesión y la sociedad que, a su vez, otorga la autonomía profesional en la práctica y el privilegio de la autorregulación. Las profesiones y sus miembros son responsables ante la sociedad a la que deben rendir cuentas.

El contrato entre las profesiones y la sociedad es relativamente sencillo. La sociedad les concede a las profesiones un monopolio sobre la utilización de un conjunto de conocimientos, así como considerable autonomía, prestigio y retribución financiera, a cambio de la competencia profesional, la decisión de brindar un servicio altruista y llevar a cabo sus actividades de una manera ética e íntegra. La Medicina es una profesión, lo cual implica unas condiciones especiales, no solo en el proceso de formación, sino en su ejercicio. La profesión requiere de la adquisición y la aplicación de un conjunto de conocimientos y habilidades técnicas, y de una actitud especial frente al centro de su actuación: el paciente. Los miembros de la profesión están unidos por un compromiso compartido y la sociedad les ha otorgado la posibilidad de autorregularse.

El concepto de profesionalismo médico, catalogado como una competencia general por el *Accreditation Council for Graduate Medical Education* (ACGME)², hace relación al conjunto de principios, valores, conocimientos y habilidades que sustentan la práctica médica con elevados estándares de calidad científica y ética. Es propio de la naturaleza de la Medicina y su tradición. El profesionalismo es el soporte del contrato de la medicina con la sociedad. Su base son los principios éticos, valores y conductas que sustentan el compromiso de los médicos con los pacientes y la sociedad³. Estos evolucionan y se replantean a la luz de los cambios sociales, y avalan la

confianza que la sociedad tiene en sus médicos. Implica un deber hacia los pacientes, anteponiendo sus necesidades a los intereses del médico, asumiendo la responsabilidad de mantener los máximos estándares de competencia e integridad y la provisión de asistencia de alta calidad a la sociedad en materia de salud. En la sociedad del siglo XXI, que le ha dado una gran importancia a la autonomía del paciente, aparece como exigencia profesional el respeto por esta autonomía, lo que obliga al profesional, no solo a tomar buenas decisiones clínicas basadas en la mejor evidencia científica disponible, sino también, a comunicarse y dialogar con el paciente y aplicar las decisiones consensuadas con este, de una manera profesional, que signifique de verdad ayuda integral, aceptación de su mayoría de edad como ser humano (autonomía) y que tenga en cuenta el bien común.

Uno de los atributos del profesionalismo es un juicio independiente sobre cuestiones técnicas relacionadas con los conocimientos de su profesión. Lo anterior se relaciona con un concepto importante: la autonomía de la profesión médica a la que me referiré más adelante.

Cohen destaca que el profesionalismo da prioridad a un profundo sentido de lo que debe ser el médico, más que a lo que debe saber y hacer⁴.

PROYECTO DE PROFESIONALISMO MÉDICO

El proyecto de profesionalismo médico liderado por la *American Board of Internal Medicine* (ABIM), el *American College of Physicians-American Society of Internal Medicine* (ACP-ASIM) y la *European Federation of Internal Medicine*,

tuvo como fruto la denominada Carta de Profesionalismo Médico, publicada en el 2002 en *Annals of Internal Medicine*⁵, y a la que se han adherido más de 90 asociaciones de especialistas y subespecialistas de Estados Unidos. La carta se compone de una introducción que pone sobre el tapete el riesgo actual para el profesionalismo médico, generado en los cambios en los sistemas de salud y la pérdida creciente del compromiso del médico con la primacía del bienestar del paciente. El cuerpo central de la carta son los tres principios y los diez compromisos que fundamentan el profesionalismo médico en el siglo XXI.

Los principios generales son los siguientes:

- **PRIMACÍA DEL BIENESTAR DEL PACIENTE.** Los profesionales médicos deben dedicarse a servir a los mejores intereses del paciente, con altruismo y generando un alto nivel de confianza, lo cual es fundamental en la relación entre médico y paciente.
- **RESPECTO POR LA AUTONOMÍA DEL PACIENTE.** Implica honestidad, entregar a ellos la posibilidad de tomar decisiones informadas sobre su cuidado (consentimiento informado) y orientación para evitar la atención inapropiada o innecesaria.
- **JUSTICIA SOCIAL.** La profesión debe promover la justicia en la atención de salud, evitando la discriminación de cualquier orden y contribuyendo a la distribución equitativa de los recursos destinados a la salud.

Los diez compromisos son los siguientes:

- **CON LAS COMPETENCIAS PROFESIONALES.** Implica compromiso de aprendizaje durante toda la vida laboral, y la responsabilidad de mantener el conocimiento, las habilidades clínicas y el equipo necesario para prestar una atención de calidad.
- **HONESTIDAD CON LOS PACIENTES.** Implica suministrar información completa y honesta al paciente antes del consentimiento informado, y documentar los efectos secundarios y las fallas del tratamiento, como parte de un programa de seguridad del paciente y salvaguarda de la confianza.
- **CONFIDENCIALIDAD.** Consiste en mantener el secreto profesional y solo revelarlo en los casos previstos para defender el interés público o de terceros.
- **ADECUADAS RELACIONES CON LOS PACIENTES.** Dada la vulnerabilidad y dependencia de los pacientes por la relación asimétrica generada con el profesional, hay ciertas relaciones que deben evitarse.

- **CALIDAD EN LA ATENCIÓN.** Implica el empeño por mejorar continuamente la calidad y mantener la competencia, trabajar para reducir el error médico, aumentar la seguridad del paciente, y optimizar la utilización de los recursos de salud y los resultados de la atención.
- **MEJORAR EL ACCESO A LA ATENCIÓN.** Implica trabajar para lograr la cobertura y disponibilidad de un buen estándar de atención para todos, eliminando las barreras de acceso y favoreciendo la promoción de la salud pública y preventiva.
- **DISTRIBUCIÓN JUSTA DE RECURSOS LIMITADOS.** Implica proveer servicios de salud basados en análisis de costo-efectividad de los recursos clínicos; igualmente, el desarrollo de protocolos de atención basados en la evidencia científica, evitando procedimientos y exámenes innecesarios.
- **CONOCIMIENTO CIENTÍFICO.** Conlleva el uso apropiado del conocimiento científico y la tecnología, la promoción de la investigación y la creación de nuevo conocimiento. La profesión es responsable por la integridad de este conocimiento, y que esté basado en evidencia científica y experiencia calificada.
- **MANTENER LA CONFIANZA MANEJANDO LOS CONFLICTOS DE INTERÉS.** Implica la obligación de reconocer, revelar y tratar los conflictos de interés que surgen en el curso de sus deberes y actividades profesionales, evitando poner en riesgo las responsabilidades personales o de sus organizaciones al relacionarse con industrias de insumos para la salud, compañías de seguros y otras.
- **RESPONSABILIDADES PROFESIONALES.** Se espera que los médicos trabajen en equipo para maximizar la calidad de la atención, tengan una buena relación con los colegas ('colegaje'), aceptando la corrección de los miembros que hayan fallado en el cumplimiento de los estándares profesionales, y participen en procesos de autorregulación, evaluación externa y escrutinio por terceros de su desempeño.

EXIGENCIAS DE LA SOCIEDAD ACTUAL AL MÉDICO

Las más importantes exigencias que la sociedad del siglo XXI le hace al profesional médico, son las siguientes.

- **VOCACIÓN.** Implica preeminencia del rol social por encima del beneficio económico.
- **DISCIPLINA.** Es la subordinación individual del médico a los protocolos y reglas de la profesión.

- **COMPETENCIA.** Es poseer conocimientos actualizados, buenas habilidades, y una positiva y respetuosa actitud.
- **COMPROMISO.** Consiste en brindar asistencia calificada al paciente, preocuparse por la salud de la comunidad y gestionar en forma eficiente los recursos para la salud.

RIESGOS ACTUALES PARA MANTENER EL PROFESIONALISMO MÉDICO

En el siglo XXI, el médico y el ejercicio de la medicina enfrentan conflictos y riesgos que amenazan sus principios y deterioran las relaciones entre el médico y el paciente, y entre la medicina y la sociedad. Esta situación está poniendo en riesgo el contrato social que la medicina tiene con la sociedad. Algunas de las situaciones que están poniendo en riesgo el profesionalismo médico, son:

- Pérdida de confianza de la sociedad en los profesionales⁶.
- Evidencias de deshumanización de los médicos.
- Desequilibrio creciente entre los recursos y las necesidades de salud.
- Creciente dependencia de las fuerzas del mercado para transformar y regular la prestación de los servicios de salud.
- Falta de autorregulación en la profesión y concepto equivocado de la autonomía profesional al entenderla como autonomía individual.
- Debilidad de los organismos colegiados representativos de la profesión⁷.

Hay un elemento preocupante. La autonomía de la profesión, que es parte de la contrapartida que la sociedad le da a cambio de su profesionalismo, está en riesgo. Tres supuestos sobre los que se sustentan la autonomía y el profesionalismo (maestría técnica, altruismo y autorregulación), se han debilitado, lo cual ha generado reacciones sociales e intromisión en la autonomía. Una hipótesis aceptada es que falló la autorregulación y sin ella no hay autonomía y sin esta se pone en riesgo el profesionalismo médico.

Lo anterior se acompaña de la alteración de la armonía entre la sociedad y la profesión, por varias de las diferentes razones expresadas anteriormente. Igualmente, se ha debilitado la transmisión del profesionalismo, como un modelo de conducta profesional, a los estudiantes de medicina y a la sociedad. Esta cada vez más duda del al-

truismo de los médicos y los acusa de anteponer su propio beneficio, especialmente el económico, al de la sociedad.

¿QUÉ PUEDE HACER LA PROFESIÓN?

La única manera efectiva de mantener la fidelidad al contrato social de la profesión médica en la sociedad posmoderna, y en tiempos de crisis y cambios en los sistemas de salud, es reafirmando la observancia de los principios del profesionalismo. Si las asociaciones médicas, los profesionales y las instituciones de salud y educación médica, entendemos estos principios, los enseñamos y los cumplimos, podemos ir recuperando la autonomía de la profesión y la confianza de la sociedad.

Para que el profesionalismo médico sobreviva en la sociedad actual, es necesario y pertinente:

- Restablecer la racionalidad en el ejercicio profesional.
- Respetar el concepto de autonomía de la profesión, con lo que ello implica, y abandonar la defensa de la autonomía individual del profesional.
- Fortalecer el ejercicio profesional guiado por los valores de una ética civil.
- Redimensionar los privilegios y compensaciones que la sociedad da al médico, a cambio del cumplimiento de sus obligaciones.
- Restablecer las relaciones de la profesión con el Estado y con las otras profesiones.
- Enfatizar la enseñanza del profesionalismo en la educación médica.

En el siglo XXI, el ejercicio adecuado de la profesión se debe centrar en la autonomía del paciente, pero, sin olvidar que la profesión, y por ende los médicos, tenemos responsabilidades y deberes con la sociedad. Por esto, se requiere un gran esfuerzo para llegar a consensos que establezcan sobre qué bases operacionales prácticas se apoyarán los estándares del profesionalismo para su aplicación en el ejercicio diario, como una manera de recuperar, mantener y conservar la confianza del ciudadano en la profesión, como un todo, y en sus médicos, en forma individual. Igualmente, es necesario que todo médico comprenda claramente los orígenes y la naturaleza de su condición profesional, y las obligaciones necesarias para sostenerla. El profesionalismo debe ser enseñado⁸ en forma explícita para que, teniendo un conocimiento claro de él, sea adoptado como modelo que se debe seguir.

“Ni los incentivos económicos, ni la tecnología, ni el control administrativo, han demostrado ser sustitutos efectivos del compromiso con la integridad evocado en el ideal del profesionalismo”.

William Sullivan⁹.

Las asociaciones médicas deben adoptar unas normas de conducta a tono con los principios del profesionalismo, lo que conlleva el ser extremadamente prudentes en la forma de negociar para sus miembros. Cualquier indicio de que el bien público está siendo ignorado, es perjudicial para la credibilidad de la profesión y el resultado es la pérdida de la confianza en ella. Si no hay transparencia en su actuación y la asociación aparece como quien encubre un ejercicio inadecuado de la profesión, el precio que pagaremos será muy alto. Si la profesión lleva acciones en contra del bien común y solo nos ven defender nuestros propios intereses, es probable que perdamos la posibilidad de ejercer con base en un verdadero profesionalismo.

Igualmente, el sistema de salud debe promover activamente un comportamiento deseable de los profesionales médicos, para evitar que pongamos nuestro propio interés en primer lugar o que defendamos una autonomía individual en el ejercicio profesional, aislándonos de la profesión como colectivo autorregulador, o que ignoremos la autonomía del paciente en la relación o abandonemos el compromiso con la salud pública y el uso razonable, justo y eficiente de los recursos que el sistema ha destinado para todos los ciudadanos.

CONCLUSIÓN

Se hace necesario reconstruir el profesionalismo médico a partir de una clarificación común entre los profesionales y la sociedad, lo cual será de beneficio mutuo. Las academias y los colegios médicos deben ser el vehículo para impulsar el profesionalismo, con el apoyo de las escuelas de Medicina. El desafío está en fortalecer la profesión (el ser) como prerrequisito para mejorar la ocupación (el hacer). Es hacer lo que la sociedad espera de los profesionales médicos (altruismo, competencia, respeto por la autonomía, aceptación de la primacía del bien común) para lograr lo

que queremos, que es vivir la profesión a plenitud y como fuente de paz interior y felicidad, y no solo ocuparnos de ella. Si la profesión se guía por los valores y principios del profesionalismo, la sociedad terminará entendiendo que es bueno para ella y la apoyará.

REFERENCIAS

1. Cruess R, Cruess S. El credencialismo como garantía social en el contexto social. Relaciones con el profesionalismo médico. En: Bosh A, Alenta E, editores. La profesión médica: los retos del milenio. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004. p. 33-46.
2. Accreditation Council for Graduate Medical Education. Competencias generales. Chicago: ACGME; 1999. Fecha de consulta: 5 de octubre de 2015. Disponible en: <http://www.acgme.org/acWebsite/home/home.asp>.
3. Patiño JF. El profesionalismo médico. Rev Colomb Cir. 2004;19:146-52.
4. Cohen JJ. Teoría de las profesiones. La medicina como paradigma de profesión preeminente. En: Bosh A, Alenta E editores. La profesión médica: los retos del milenio. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004. p. 5-10.
5. Medical professionalism in the new millennium. A physician charter. Project of the ABIM Foundation, ACP Foundation, European Federation of Internal Medicine. Ann Intern Med. 2002;136:243-6.
6. Pellegrino E. Trust and distrust in professional ethics. En: Pellegrino E, Veath R, Langan J, editors. Ethics, trust and the professions: Philosophical and cultural aspects. Washington, D.C.: Georgetown University Press; 1991. p. 69-85.
7. Pellegrino E, Relman A. Professional medical associations: Ethical and practical guidelines. JAMA. 1999;282:984-6. Fecha de consulta: 2 de octubre de 2015. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/content/282/10/984.full.pdf+html>.
8. Cruess R, Cruess S. Professionalism must be taught. BMJ. 1997;315:1674-7.
9. Sullivan W. El credencialismo como garantía social en el contexto social. Relaciones con el profesionalismo médico. En: Bosh A, Alenta E editores. La profesión médica: los retos del milenio. Barcelona: Fundación Medicina y Humanidades Médicas; 2004. p. 5.

Determinación espectrofotométrica del eritema en psoriasis

Spectrophotometric determination of psoriasis erythema

Clara Inés Martínez¹, Elsa María Pardo¹, Iriana José Álvarez¹, Aarón Muñoz², Sandra Carlina Vivas³

Miembros del Grupo de Investigadores del Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo (CIMBUC)

1. Médico, residente de posgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.
2. Licenciado en Física, maestría y doctorado en Ciencias Básicas, con especialidad en Óptica; director general, Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo, CIMBUC; profesor asociado, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.
3. Médica dermatóloga; jefe, coordinadora del posgrado de Dermatología, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La psoriasis es una enfermedad eritemato-descamativa, caracterizada por tres parámetros físicos: eritema, grosor y descamación. El eritema constituye el parámetro determinante cuando se evalúa la actividad de la enfermedad y puede documentarse por medio de técnicas ópticas no invasivas.

OBJETIVO. Medir la intensidad del eritema, en lesiones de pacientes con psoriasis, con espectrofotometría de reflexión difusa.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se realizó un estudio prospectivo, observacional y cuasiexperimental, con una muestra intencional de 20 lesiones, en diversos grados, de pacientes con diagnóstico de psoriasis que acudieron al servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Venezuela. Para la toma de datos se usó un espectrofotómetro Hunterlab MiniScan® XE Plus.

RESULTADOS. Se observó una relación directamente proporcional entre el grado de eritema y la pendiente de la curva de reflectancia, en el rango espectral de 600 a 700 nm.

CONCLUSIÓN. La técnica utilizada permite cuantificar las variaciones físicas del eritema y, así, establecer una metodología para el control de los pacientes de psoriasis.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, eritema, espectrofotometría de reflexión.

Correspondencia:

Clara Inés Martínez

Email:

clainma@hotmail.com

Recibido: 29 de julio de 2015

Aceptado: 10 de octubre de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

SUMMARY

INTRODUCTION: Psoriasis is an erythematous scaly disease characterized by three physical parameters: erythema, thickness and scaling. Erythema is a determining parameter when evaluating disease activity and may be documented through non-invasive optical techniques.

OBJECTIVE: To measure the grade of erythema in lesions of patients with psoriasis, using diffuse spectrophotometry reflectance.

MATERIALS AND METHODS: We carried out a prospective observational quasiex-

perimental study with an intentional sample of 20 lesions, in varying degrees, of patients diagnosed with psoriasis who consulted the Service of Dermatology, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, Valencia, Venezuela. For data collection a Hunterlab MiniScan®XE Plus spectrophotometer was used.

RESULTS: We observed a direct relationship between the degree of erythema and the slope of the reflectance in the 600-700 nm spectral range.

CONCLUSION: The technique allows to quantify the physical variations of the erythema (color variations), allowing to establish a methodology for the control of psoriasis patients.

KEYWORDS: Psoriasis, erythema, reflection spectrophotometry.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica común que afecta a 2 a 3 % de la población mundial. Se describe como la proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos epidérmicos activados por la infiltración de linfocitos, neutrófilos, células dendríticas y otras células del sistema inmunológico, con la participación de diferentes interleucinas, entre las que se destacan las citocinas Th17¹⁻⁴. Clásicamente, se describe como una enfermedad asintomática de origen multifactorial y con base inmunogenética, caracterizada por placas eritemato-descamativas bien delimitadas, principalmente localizadas en codos, rodillas y espalda, aunque también pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo.

Es una enfermedad con trascendencia histórica, cuyo impacto social puede traducirse en alteraciones neuropsiquiátricas del individuo, como depresión, ansiedad y baja autoestima^{4,5}. Es por esto que en la última década ha sido de gran importancia el estudio de la psoriasis y la búsqueda de respuestas en la etiopatogenia y el tratamiento de esta enfermedad.

El índice de gravedad de la psoriasis, PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), es una de las herramientas para evaluar la psoriasis; fue descrito en 1978⁶ por Fredriksson y Pettersson y, desde entonces, proporciona una base para la valoración clínica de la psoriasis en placas. Con este índice se evalúan específicamente tres parámetros: eritema, grosor y descamación. El eritema constituye el parámetro determinante cuando se evalúa la actividad de la enfermedad, ya que expresa el grado de inflamación y puede documentarse por medio de técnicas ópticas no invasivas.

Se ha considerado que la valoración de la intensidad de la psoriasis es muy simple, basándose en el empleo de una escala de valoración global y subjetiva del pa-

ciente y del médico; varios sistemas de puntuación de la gravedad de la psoriasis están disponibles, entre ellos, el PASI^{6,7}, la PGA (*Physician Global Assessment*), y el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*)⁵. El PASI comenzó como un instrumento para medir la intensidad de la enfermedad en un trabajo en que se evaluaba el tratamiento de la psoriasis grave con retinoides orales. Desde entonces, se ha convertido en el método de referencia para medir la gravedad de la psoriasis, en especial, desde que la *Food and Drug Administration* (FDA) estableció el PASI₇₅ (porcentaje de pacientes que alcanzan una mejoría superior o igual al 75 % del PASI basal) como parámetro de eficacia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos biológicos^{8,9}.

La observación siempre ha sido el principio cardinal en el ejercicio de la dermatología; sin embargo, con el advenimiento de la bioingeniería y la inserción de métodos cuantitativos no invasivos de trabajo innovadores en fotobiología y la obtención de equipos para diversas mediciones de la piel, los esquemas convencionales de evaluación subjetiva son desafiados por parámetros objetivos. Esto le permite a la dermatología dilucidar innumerables incógnitas, desarrollando equipos ópticos que sustentan el avance de las pruebas de diagnóstico, terapéuticas y quirúrgicas, haciendo de esta manera aún más objetiva a la dermatología^{10,11}.

Entre las técnicas ópticas no invasivas e innovadoras, se encuentra la espectrofotometría de reflexión difusa, particularmente interesante debido a que se basa en la interacción de la luz con la piel^{11,12}, con la cual se obtiene un espectro que contiene información sobre los cromóforos de la piel así como de su morfología^{13,14}.

La espectrofotometría de reflexión difusa es una técnica que permite el estudio, el análisis y la caracterización de la piel de una manera sencilla e inocua, proporcionando información de las propiedades de ab-

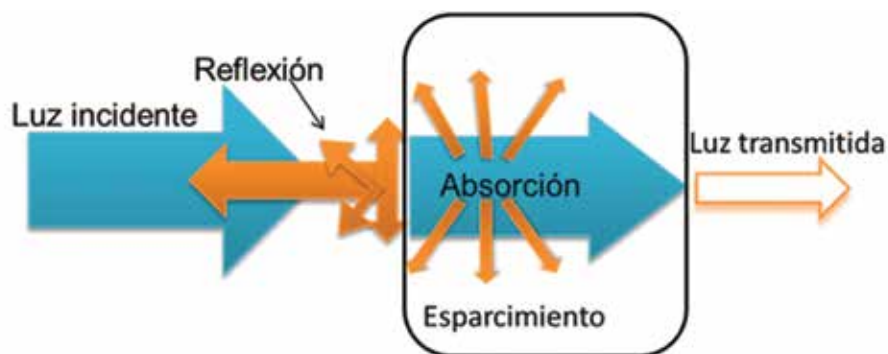


FIGURA 1. Modelo de propagación de la luz.

sorción y esparcimiento de la luz sobre los tejidos⁵, con la cual se obtiene información objetiva de los procesos que en ella ocurren.

La espectroscopia de reflexión difusa de la piel se utilizó en esta investigación para evaluar los cambios en la estructura y en las propiedades de las lesiones de psoriasis. Cuando la luz ilumina la superficie cutánea, parte de ella se refleja especularmente desde la superficie, mientras que el resto penetra a las diferentes capas de la piel. La luz reflejada brinda información solo de la superficie de la piel. Dentro de la piel, la luz interactúa con sus componentes y sus moléculas, siendo absorbida o esparcida (**FIGURA 1**); este proceso hace que la luz salga nuevamente a la superficie, proceso conocido como reflexión difusa. Las formas de la reflectancia y los espectros de absorción dependen de la composición química y física, del tamaño de las partículas que toman parte en el esparcimiento y de la naturaleza de cromóforos que causan la absorción¹⁵.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio de evaluación de pruebas diagnósticas del tipo de validación retrospectiva. La población estuvo constituida por 12 pacientes de todas las edades y de ambos sexos, con diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis, que acudieron a la consulta del Servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, en julio de 2014, a los cuales se les midieron las placas de psoriasis, en distintos grados de eritema, sin tener en cuenta el grosor y la descamación, y se obtuvieron 20 placas en total.

El tipo de muestra fue intencional, incluyó la población de los pacientes con diagnóstico de psoriasis que presentaran lesiones de la enfermedad, en el momento

de hacer las mediciones: no se tomaron muestras de placas en grado cuatro de eritema, ya que no se contó con este tipo de lesión.

Los criterios de inclusión fueron pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de psoriasis, con lesiones en el momento del estudio, que acudieron a la consulta de Dermatología y aceptaron la inclusión en el estudio mediante consentimiento informado.

Para la obtención de las curvas espectrales de las lesiones eritematosas de la psoriasis, se utilizó un sistema espectrofotométrico con rango espectral entre 400 nm y 700 nm, y resolución de 10 nm. El instrumento se encuentra constituido por una fuente de luz blanca que incide sobre la piel y recoge la luz reflejada de manera difusa, pasa a un dispositivo monocromador para la descomposición de la luz en sus diferentes longitudes de ondas y, finalmente, mide la intensidad de la luz para cada uno de estas ondas (**FIGURA 2**). En este caso, se usó un espectrofotómetro MiniScan® XE Plus, marca Hunterlab, teniendo en cuenta las siguientes condiciones: evitar el movimiento del espectrofotómetro respecto a la superficie de la piel, la presión entre el instrumento y la piel debe ser uniforme, y la temperatura ambiental debe ser constante. En el sistema experimental empleado, la señal registrada por el espectrómetro corresponde al porcentaje de luz que es reflejada en forma difusa por la piel; el equipo se encuentra en el Servicio de Dermatología de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, que cuenta con personal médico capacitado, dedicado a la atención dermatológica.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

De 12 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de psoriasis, se estudiaron 20 placas con distintos



FIGURA 2. Espectrofotómetro de reflexión difusa.

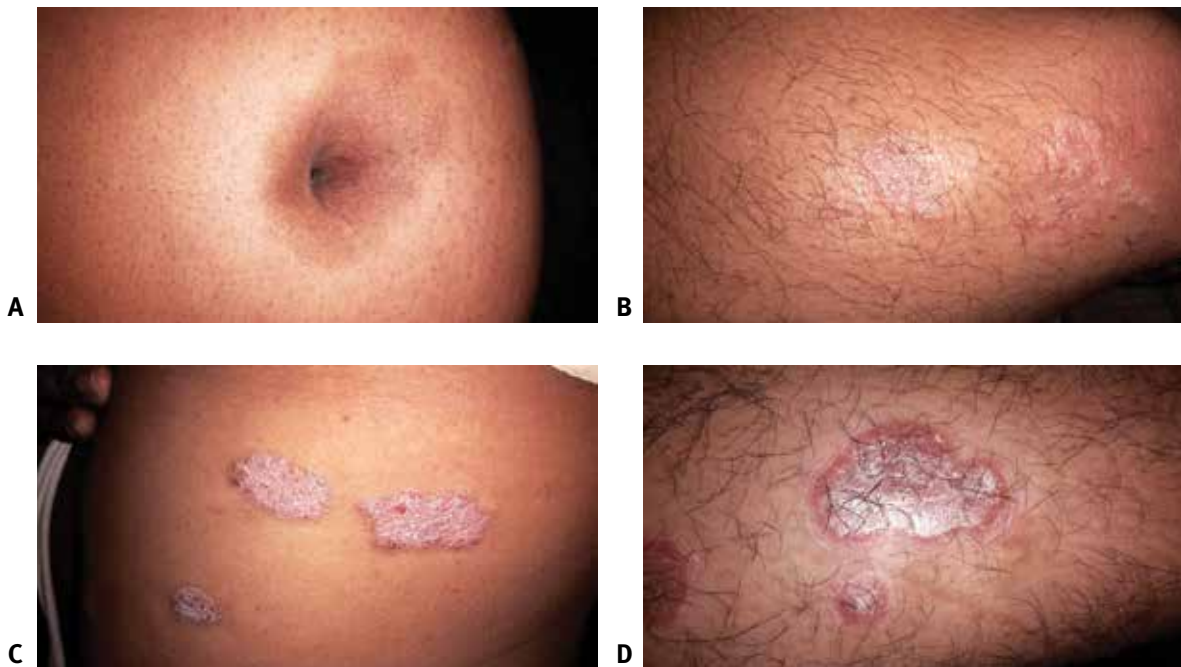


FIGURA 3. Lesiones de psoriasis con diferentes grados de eritema: A. grado 0, B. grado 1, C. grado 2, y D. grado 3

grados de eritema, desde el grado 1 hasta el 3 (**FIGURA 3**). Las placas se agruparon según el grado de eritema de acuerdo con el PASI (**FIGURA 4**). De las 20 placas, el eritema correspondió al grado 0 en 3, al grado 1 en 7, al grado 2 en 8 y al grado 3 en 2; en ningún caso se observó el grado 4.

En la **FIGURA 5** se presentan las curvas espectrales de la reflectancia de las lesiones de psoriasis, para el eritema de grado 0 y 1 según el PASI, con picos relativos entre 410 y 430 nm. Se observa aumento en la reflectancia entre los 600 nm y los 700 nm, a medida que el eritema aumenta, en comparación con la curva de reflectancia de la piel sana (**FIGURA 6**).

En las **FIGURAS 7 Y 8** se presentan las curvas espectrales para pacientes con eritema de grado 1 y grado 2,

respectivamente. Se observa un aumento en las pendientes y en los valores de la reflectancia, en el rango espectral de 600 y 700 nm. El mismo comportamiento se observa en la **FIGURA 9**, en la curva espectral de los pacientes con eritema de grado 3 (PASI), donde se evidencia aún más el aumento de la pendiente de la curva.

Además, al examinar las curvas espectrales de las lesiones de psoriasis se encuentran semejanzas entre ellas: en el área de absorción para la hemoglobina entre 400 nm y 450 nm, se aprecia un doble pico; entre 500 nm y 550 nm, hay un valle en la curva, lo que explicaría un pico de absorción en este rango de onda; a medida que el grado de eritema aumenta, la pendiente entre los 600 nm y 700 nm muestra mayor inclinación, sitio donde se



FIGURA 4. Distribución de las placas según el grado de eritema (PASI).

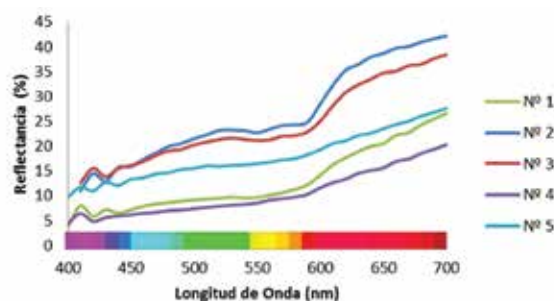


FIGURA 5. Curvas espectrales de reflectancia: números 1, 2 y 3, eritema de grado 0 (PASI); números 4 y 5, eritema de grado 1 (PASI).

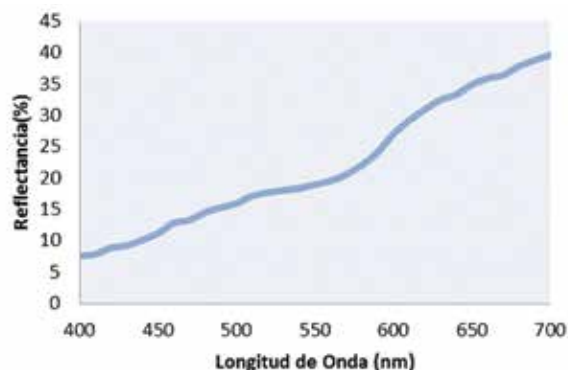


FIGURA 6. Curva espectral de reflectancia difusa de la piel sana.

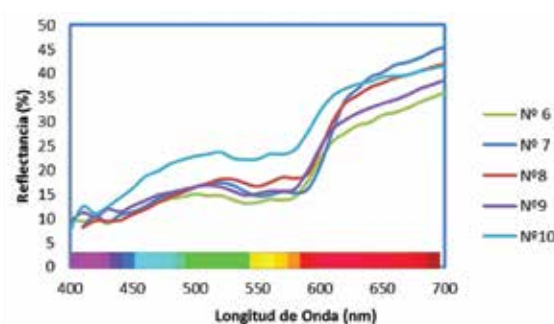


FIGURA 7. Curvas espectrales de reflectancia números 6 a 10, en eritema de grado 1 (PASI).

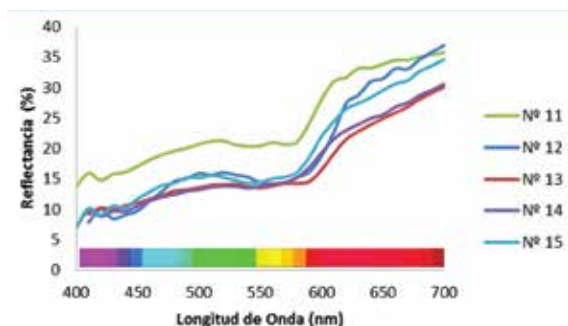


FIGURA 8. Curvas espectrales de reflectancia números 11 a 15, en eritema de grado 2 (PASI).

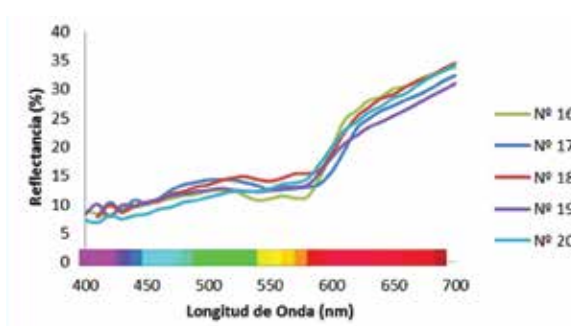


FIGURA 9. Curvas espectrales de reflectancia: números 16, 17 y 18, eritema de grado 2 (PASI); números 19 y 20, eritema de grado 3 (PASI).

refleja el rojo. Igualmente, se observa pérdida de la linealidad en la curva, a medida que el eritema, el grosor y la descamación son mayores.

En la **FIGURA 10**, se observa la variación de la pendiente (**TABLA 1**) en el rango de 600 nm a 700 nm, en la

curva de reflectancia difusa de las lesiones de psoriasis con diferentes grados de eritema; existe una relación directamente proporcional entre el grado de eritema y la pendiente de la curva, lo cual demuestra que la gravedad de las lesiones se puede medir objetivamente ^{7, 16, 17}.

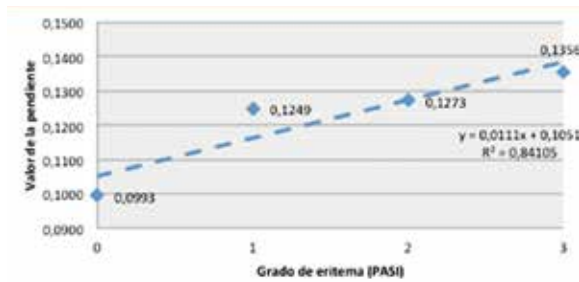


FIGURA 10. Grado de eritema vs. pendiente de la curva de reflectancia espectral (600 a 700 nm).

ERITEMA	PENDIENTE DE ERITEMA
0	0,0993
1	0,1249
2	0,1273
3	0,1356

TABLA 1. Valor de la pendiente de la curva espectral en el rango de 600 a 700 nm.

CONCLUSIÓN

En el presente trabajo se analizaron los espectros de reflexión en lesiones de psoriasis. Las curvas espectrales de las lesiones de la psoriasis fueron distintas a la de la piel sana, obteniéndose la firma espectral de dichas lesiones. Las curvas muestran diferencias a medida que varía el grado del eritema, lo que demuestra que el equipo es sensible a la variación de este parámetro. Hay una relación directamente proporcional entre el grado de eritema y la pendiente de la curva, en el rango espectral de 600 a 700 nm. La espectrofotometría de reflexión difusa es una técnica que promete grandes resultados para el seguimiento de los pacientes en el futuro, en casos de psoriasis y otras enfermedades¹⁰⁻¹⁷. Se sugiere realizar estudios con un número más amplio de pacientes, que permitan demostrar la sensibilidad y la especificidad de la técnica.

REFERENCIAS

- Laws P, Young H. Update of the management of chronic psoriasis: New approaches and emerging treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2010;3:25-37.
- Wippel-Slupetzky K, Stingl G. Future perspectives in the treatment of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:172-89.
- Vivas S, Lizama D, Nizar R, Rivas D, Figueredo F. Calidad de vida en pacientes con diagnóstico de psoriasis. *Comunidad y Salud*. 2012;11:29-34.
- Fonseca D, Aristizábal L, Cruz C, Herrera L, Prada J, De la Cruz G, et al. Inmunología y terapia biológica en psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2007;15:208-18.
- Lewis V, Finlay A. Ten years experiences of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:169-80.
- Asher B, Pearce D, Lang W, Feldman S. A simplified psoriasis area severity index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. *Dermatol Online J*. 2004;10:7.
- Choi JW, Kwon SH, Youn JI, Youn SW. Objective measurements of erythema, elasticity and scale could overcome the inter- and intra-observer variations of subjective. *Eur J Dermatol*. 2013;23:224-9.
- van der Kerkhof P. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assessment of severity: Persisting areas of confusion. *Br J Dermatol*. 1997;137:661-2.
- Ashcroft D, Wan Po AL, Williams H, Griffiths C. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: A critical appraisal of their quality. *Br J Dermatol*. 1999;141:185-91.
- Vivas S, Pardo E, Martínez C, Álvarez I, Muñoz A. Método diagnóstico no invasivo en dermatología: espectrofotometría de reflexión difusa. *Informe Médico*. 2015;17:49-54.
- Baranoski GV, Krishnaswamy A. An introduction to light interaction with human skin. *RITA*. 2004;11:33-62.
- Everett M, Yeagers E, Sayre R. Penetration of epidermis by ultraviolet rays. *Photochem Photobiology*. 1966;5:533-7.
- Anderson R, Parrish J. The optics of human skin. *J Invest Dermatol*. 1981;77:13-9.
- Peters VG, Wyman DR, Patterson MS, Frank GL. Optical properties of normal and diseased human breast tissues in the visible and near infrared. *Phys Med Biol*. 1990;35:1317.
- Randeberg LL. Diagnostic applications of diffuse reflectance spectroscopy (tesis). Trondheim, Noruega: Norwegian University of Science and Technology; 2005.
- Bartosova V. Skin effects and UV dosimetry of climate therapy in patients with psoriasis (tesis). Trondheim, Noruega: Norwegian University of Science and Technology; 2010.
- Kim J, Kim B, Choi J, Kim S, Lee H, Park K, et al. The objective evaluation of the severity of psoriatic scales with desquamation collecting tapes and image analysis. *Skin Res Technol*. 2012;18:143-50.

Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular

Comprehensive Guide, with economic assessment, for the prevention, diagnosis, treatment and monitoring of non melanoma skin cancer: basal cell carcinoma.

Alvaro Acosta¹, Jhon Nova², Guillermo Sánchez³, Andrea Rodríguez⁴, Xavier Rueda⁵, Martha Valbuena⁶, Magda Cepeda⁷, Ana Francisca Ramirez⁸, Guillermo Jimenez⁹, Hugo Herrera¹⁰, Ingrid Arévalo¹¹, Omar Segura¹²

1. Dermatólogo oncólogo; coordinador, Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología; profesor titular, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Especialista en Dermatología, magíster en Epidemiología Clínica, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta Bogotá, D.C., Colombia.
3. Especialista en Epidemiología General, magíster en Epidemiología Clínica, doctor en Salud Pública, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
4. Especialista en Estadística Aplicada, magíster en Epidemiología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
5. Dermatólogo oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología Bogotá, D.C., Colombia.
6. Especialista en Dermatología y Fotodermatología, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia.
7. Magíster en Epidemiología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
8. Especialista en Dermatología y Dermatología Oncológica, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bogotá, D.C., Colombia.
9. Especialista en Dermatología, Dermatología Oncológica y Cirugía Dermatológica, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Bogotá, D.C., Colombia.
10. Especialista en Dermatología, Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y Universidad El Bosque Bogotá, D.C., Colombia.
11. Magíster en Epidemiología Clínica y PhD (c) en Medicina Preventiva y Salud Pública, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
12. Magíster en Epidemiología Clínica, Epidemiólogo de Campo, PhD (c) en Salud Pública, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.

RESUMEN

OBJETIVO: Generar recomendaciones para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular, con el fin de apoyar al personal de salud en los diferentes servicios encargados de la atención, buscando garantizar una atención integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia, para los pacientes con esta enfermedad; además, generar indicadores de seguimiento a las recomendaciones de la guía, acordes con el contexto nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se conformó el Grupo Desarrollador de la Guía con un grupo interdisciplinario de profesionales y representantes de pacientes. Se establecieron el alcance, los objetivos, las preguntas y los resultados de la guía. Se hizo una búsqueda de guías sobre manejo del carcinoma basocelular, pero ninguna de

Correspondencia:

Álvaro Acosta

Email:

aeacostam@unal.edu.co

Recibido: 1 de abril de 2015

Aceptado: 5 de mayo de 2015

las encontradas podía adaptarse, por lo que se decidió elaborar una nueva guía. Se hizo una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas o metaanálisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte y estudios de casos y controles, en las bases de datos Medline (vía Pubmed y Ovid), Embase y Central (vía Ovid). Se evaluó la calidad metodológica de los artículos seleccionados. Posteriormente, se elaboraron las tablas de evidencia por medio del software GRADEpro® 3.6 y se generaron las recomendaciones bajo la metodología GRADE por medio de consensos de expertos.

RESULTADOS: Se presentan las recomendaciones de prevención primaria y secundaria, tratamiento (quirúrgico y no quirúrgico) y seguimiento del carcinoma basocelular. Además, se presentan varias preguntas generales que sirven al lector para contextualizarse en el tema de la guía de práctica clínica, pero que no generan recomendaciones.

CONCLUSIONES: Se considera que las recomendaciones relacionadas con prevención son prioritarias en el proceso de implementación de la guía. Se presentan cuatro indicadores de auditoría para la guía de práctica clínica relacionados con prevención, diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: guía de práctica clínica, neoplasias cutáneas, carcinoma basocelular.

SUMMARY

OBJECTIVE: To generate recommendations for the prevention, diagnosis, treatment and follow-up for the non-melanoma skin cancer basal cell carcinoma, with the aim of providing support for the health professionals in the different services in charge of its attention, looking to guarantee integral, homogeneous attention, with quality, equity and efficiency for the patients with this pathology; as well as generating follow-up indicators to the guide's recommendation in accordance with the national context.

MATERIALS AND METHODS: The Guide Development Group was formed by an interdisciplinary group of professionals and patient representatives. Reach, objectives, questions, and outcomes for the guide were defined. A guide search about handling basal cell carcinoma was performed, but none of the guides found was found to be adaptable, therefore writing a guide de novo was decided. A literature search was performed, including systematic reviews-meta-analyses, clinical trials, cohort studies, and case-control studies in the Medline (via Pubmed and Ovid), Embase and Central (via Ovid) databases. The methodological quality of the selected articles was evaluated. Subsequently, evidence tables were made through the GRADEpro® 3.6 software and recommendations were generated under the GRADE technology through experts' consensus.

RESULTS: Primary prevention, secondary prevention, treatment (surgical and non-surgical) as well as basal cell carcinoma follow-up recommendations are presented. Additionally, several general questions are presented which serve the reader to be contextualized in the subject of clinical practice guides, but which do not generate recommendations.

CONCLUSIONS: It is considered that the recommendations relating to prevention are a priority in the guide's implementation process. Four auditing indicators for the clinical practice guide are presented relating to prevention, diagnosis, and treatment.

KEYWORDS: Clinical practice guide, skin neoplasia, basal cell carcinoma.

Conflictos de interés:

A partir del momento en el que se estructuró la propuesta y se conformó el Grupo Desarrollador de la Guía, se declararon y evaluaron los posibles conflictos de intereses. Una vez la propuesta fue aprobada para su ejecución, nuevamente, y basados en lo planteado por la "Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano" del Ministerio de Salud y Protección Social, el grupo de expertos clínicos, expertos en metodología y el equipo de evaluación económica revisaron y declararon sus posibles conflictos de intereses. Un comité ad hoc revisó cada caso y se pronunció frente al particular. Los detalles se presentan en la versión completa de la presente guía.

Agradecimiento especial a los Doctores:

Mariam Carolina Rolón

Especialista en Dermatopatología y Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Enrique Cadena

Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia.

Victoria Eugenia Franco

Especialista en Dermatología, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C., Colombia.

PROPÓSITO Y ALCANCE

La presente guía está dirigida al personal clínico-asistencial que brinda cuidados a pacientes en la prevención, la detección temprana y la atención del carcinoma basocelular, en los diferentes grados de complejidad de los servicios involucrados en el manejo de dicha enfermedad (médicos familiares, médicos generales, médicos rurales, médicos especialistas en dermatología, oncólogos, cirujanos plásticos, patólogos, radioterapeutas, cirujanos de cabeza y cuello, profesionales de enfermería, y otros médicos y profesionales de la salud relacionados con el manejo del carcinoma basocelular). Los manejos de condiciones específicas por parte de subespecialistas, ameritan recomendaciones que exceden el alcance del presente documento. También se dirige, indirectamente, a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto en la salud y en la generación de políticas de salud. Esta guía establece recomendaciones que pueden ser utilizadas en los diferentes grados de complejidad de los servicios encargados de la atención dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano.

La guía aborda los aspectos de prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del carcinoma basocelular. Trata sobre los siguientes aspectos del manejo clínico: factores de riesgo, prevención primaria y secundaria, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del carcinoma basocelular. La guía no incluye el manejo del carcinoma basocelular en pacientes con genodermatosis o inmunosuprimidos, ni en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Tampoco aborda las complicaciones derivadas del manejo del carcinoma basocelular, ni el manejo estético o reconstructivo de las lesiones asociadas al carcinoma basocelular.

La presente guía tiene como objetivo generar recomendaciones para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular, con el fin de apoyar al personal de salud en los diferentes servicios encargados de la atención, buscando garantizar una atención integral, homogénea, con calidad, equidad y eficiencia para los pacientes con esta enfermedad; además, generar indicadores de seguimiento a las recomendaciones de la guía, acordes al contexto nacional.

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA

El cáncer de piel es el más frecuente en el ser humano. El término cáncer de piel abarca una serie de neoplasias malignas que se originan de diferentes tipos celulares y, por lo tanto, tienen comportamiento y pronóstico diferentes.

La expresión 'cáncer de piel no melanoma' incluye los

dos subtipos de cáncer más comunes, el carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular¹.

El carcinoma basocelular es el más frecuente de la piel^{2,3}; aunque las tasas varían, su incidencia ha venido aumentando en las últimas cuatro décadas en diferentes partes del mundo⁴. El país con mayor incidencia es Australia (0,9 por 100.000 habitantes por año)⁴. En Latinoamérica, no hay mucha información respecto a esta neoplasia. En Colombia, se estimó que el cáncer de piel no melanoma aumentó de 23 a 41 por 100.000 habitantes entre los años 2003 y 2007, de tal forma que, si esta tendencia persiste, podríamos esperar una incidencia de cáncer de piel no melanoma en el país de 102 por 100.000 habitantes para el año 2020⁵. La alta incidencia podría explicar la gran carga económica que representa el carcinoma basocelular para los servicios de salud; de hecho, en el año 2000, el *Health Department* de los Estados Unidos clasificó al cáncer de piel en el puesto número 8 en términos de prioridades de salud para la década⁶. Por otra parte, para Medicare, esta neoplasia está incluida dentro de los cinco tipos de cáncer que generan el gasto más alto, incurriendo en costos superiores a los USD\$ 426 millones por año⁷.

Por todo lo anterior, se han hecho grandes esfuerzos para identificar la etiología del carcinoma basocelular y las causas del aumento de la enfermedad en los últimos años. Los estudios concluyen que la principal causa es la radiación ultravioleta emitida por el sol⁸. La radiación ultravioleta induce daño directo e indirecto en el ADN; estas alteraciones deben ser reparadas para evitar el inicio de eventos carcinogénicos⁸. A medida que disminuye la latitud, como en el caso de Colombia que se encuentra sobre la línea del Ecuador, la intensidad de la radiación ultravioleta es mayor. Asimismo, con cada 1.000 metros de incremento de la altitud, la intensidad de la radiación ultravioleta aumenta de 10 a 12 %⁹. Por esta razón, gran parte de la población colombiana que vive en zonas altas, tendría mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los cambios de hábitos de las últimas generaciones también estarían implicados en el aumento de la enfermedad; estos cambios incluyen el cambio en la vestimenta. Actualmente, las personas no usan sombrero ni paraguas con la misma frecuencia que antes; asimismo usan faldas más cortas, escotes y ropa de manga corta, lo que permite que haya más piel expuesta al sol. Otros factores que también han influido son el mayor número de trabajos que requieren exposición al sol (vendedores, fuerzas militares, deportes) y el uso recreativo de la radiación ultravioleta (bronceado, ya sea con luz solar o artificial, -cámaras bronceadoras-) ^{3,10-12}. En una investigación en la población local, se encontró que trabajar en labores del campo y vivir en zona rural toda la vida, aumentaban el riesgo de desarrollar cáncer de piel. En este punto hay que aclarar que la exposición al sol en la

“Los cambios de hábitos de las últimas generaciones también estarían implicados en el aumento de la enfermedad; estos cambios incluyen el cambio en la vestimenta”.

infancia, favorece el desarrollo de carcinoma basocelular en la vida adulta. Otros factores incluyen tener familiares con cáncer de piel y tener signos de daño solar en el examen físico¹¹.

La prevención de los factores identificados se vuelve, entonces, la herramienta fundamental para frenarlo y, a largo plazo, para disminuir la incidencia y la carga de la enfermedad^{13,14}. La prevención incluye la educación de las poblaciones en riesgo y, especialmente, la educación de los niños; dicha educación –impartida a través de los colegios y de los padres– debe informar sobre los riesgos de exponerse al sol y las medidas de protección que se deben usar desde la infancia. En el caso de Australia, por ejemplo, se ha demostrado que la prevención no solo es efectiva sino costo-efectiva para el manejo del cáncer de piel¹⁵.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diversas y en algunos casos el tumor crece de una manera lenta pero insidiosa, por lo que el paciente no consulta tempranamente o la enfermedad no es diagnosticada por el médico de atención primaria. En este sentido, el personal de salud también debe educarse. Por otra parte, el pronóstico de la enfermedad depende, especialmente, de las características clínicas e histológicas del carcinoma basocelular; con base en estos factores, el médico decidirá cuál es el tratamiento de elección, buscando siempre la cura histológica, pero teniendo presente la preservación, en la medida de lo posible, de lo funcional y lo estético. Aunque en la actualidad existe un abanico amplio de opciones terapéuticas, se espera que el médico y el paciente decidan el tratamiento de elección tomando como base la mejor ‘evidencia’ disponible.

La presente guía busca ser una herramienta de ayuda para el personal de salud, los pacientes y las demás partes involucradas en la prestación de los servicios de salud. En ella se incluyen temas que abarcan desde las manifestaciones clínicas de la enfermedad hasta los tratamientos y seguimientos recomendados según la información dis-

ponible al momento de elaborar la guía, haciéndose énfasis especial en la prevención de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

El grupo desarrollador de la guía para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel: carcinoma basocelular, siguió los lineamientos presentados por la guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica del Sistema de General de Seguridad Social en Salud colombiano, elaborada por el Ministerio de Salud y Protección Social junto con Colciencias, el Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá y la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard^{16,17}.

La guía de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular, se desarrolló en el marco de la alianza entre la Fundación Universitaria de las Ciencias de la Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta.

El grupo desarrollador de la guía fue conformado por expertos temáticos adscritos a sociedades científicas, que incluyeron dermatólogos, dermatooncólogos, dermatopatólogos, enfermeras, epidemiólogos clínicos, salubristas y representantes de pacientes, así como expertos en economía de la salud para desarrollar las evaluaciones económicas de la guía de práctica clínica que no se incluyen en la presente publicación. Todos los profesionales incluidos realizaron la declaración de conflicto de intereses. Los representantes de los pacientes participaron en diferentes fases del proceso de la construcción de la guía de práctica clínica.

Se establecieron el alcance y los objetivos de la guía, y posteriormente, las preguntas por desarrollar en la guía de práctica clínica, con sus respectivos resultados priorizados. Una vez formuladas las preguntas clínicas, el grupo desarrollador de la guía procedió a hacer una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica, orientada a identificar las guías nacionales e internacionales disponibles entre 2000 y 2013, de acuerdo con lo sugerido por el Manual Metodológico del Sistema Nacional de Salud de España¹⁸. Los sitios consultados fueron, *AHRQ National Guidelines Clearinghouse, NHS National Library of Guidelines, GuiaSalud, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Institute for Clinical Excellence, Australian National Health and Medical Research Council, New Zealand Guidelines Group, Geneva Foundation for Medical Education and Research, Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), ICSI Health Care Guidelines, Singapore*

MoH Guidelines Project, TRIP database, Excelencia Clínica, Medline a través de PubMed, Embase a través de Ovid y Lilacs a través de BVS.

En el caso de la presente guía de práctica clínica, si bien el grupo desarrollador identificó referencias en la búsqueda bibliográfica de guías, estas no proporcionaban evidencia bajo un proceso de búsquedas sistemáticas de la literatura, ni presentaban información de la valoración de la información por medio de un método sistemático que permitiese la generación transparente de recomendaciones. En este caso, el grupo desarrollador de la guía decidió no adaptar la evidencia de dichas referencias, sino desarrollar una nueva guía de práctica clínica.

Se procedió a la revisión bibliográfica sobre los aspectos clínicos incluidos dentro de la guía, acorde con los lineamientos sugeridos por la guía metodológica del Ministerio de Salud y Protección Social^{16,17}. Se buscaron revisiones sistemáticas y metaanálisis para las preguntas

NIVELES DE EVIDENCIA - CALIDAD DE LA EVIDENCIA GRADE

CALIFICACIÓN	JUICIO	CARACTERÍSTICAS
A	Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
B	Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
C	Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
D	Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN GRADE






FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	SIGNIFICADO
 Fuerte, a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO.
 Débil, a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO.
 Débil, en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO.
 Fuerte, en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO.
 Punto de buena práctica	Recomendación considerada como incuestionable o irrefutable por ser obvia en la práctica clínica.

TABLA 1. Niveles de evidencia y fuerza de la recomendación según la metodología GRADE.

“Para la formulación de recomendaciones, se tomaron como insumo las tablas de evidencia junto con el material bibliográfico consultado y la experiencia clínica de los miembros del grupo desarrollador de la guía”.

de la guía; las bases de datos seleccionadas para la búsqueda de evidencia, fueron Medline (vía Pubmed y Ovid), Embase y Central (vía Ovid). La calidad de dichas revisiones fue evaluada por medio del instrumento AMSTAR. Para algunas revisiones sistemáticas evaluadas fue necesario actualizar la evidencia con búsqueda de estudios primarios recientes. Cuando no se encontraron revisiones sistemáticas, se procedió a buscar artículos primarios comenzando por ensayos clínicos, y siguiendo por estudios de cohorte, casos y controles y estudios descriptivos.

Para la selección de los artículos, dos miembros del grupo desarrollador de la guía seleccionaron los títulos y resúmenes resultantes de la búsqueda sistemática de la literatura. Después de esta selección, se obtuvieron y revisaron los textos completos de los artículos seleccionados. Cualquier discrepancia entre evaluadores fue resuelta por consenso. Los resultados de la búsqueda definitiva se almacenaron en el programa de manejo de referencias ENDNOTE X5™.

Para la evaluación del riesgo de sesgo asociado a dichos estudios, se emplearon las escalas de evaluación sugeridas por el *Scottish International Guidelines Network* (SIGN) para los temas de estudios de intervenciones y observacionales, así como el QUADAS-II para los temas de estudios diagnósticos.

Los resultados de esta revisión se consignaron en tablas de evidencia elaboradas por medio del *software* GRADEpro-filer, versión 3.6, que resumieron los datos de la evidencia valorada. Dichas tablas incluyeron información referente a: datos de identificación del estudio evaluado, diseño, población participante, resultados (incluyendo medidas de efecto, diagnósticas o frecuencias según el caso), conclusiones, nivel de evidencia y comentarios si hubiese lugar.

Para la formulación de recomendaciones, se tomaron como insumo las tablas de evidencia junto con el material bibliográfico consultado y la experiencia clínica de los miembros del grupo desarrollador de la guía. Para cada

pregunta con evidencia disponible, se realizó un consenso informal en el que participaron expertos clínicos y metodológicos, y los representantes de los pacientes del grupo desarrollador de la guía. Para la generación de recomendaciones, se utilizó la metodología del GRADE Working Group, la cual incluyó información referente al volumen y la calidad de la evidencia identificada, balance entre daño y beneficio de la intervención evaluada, necesidad de recursos y costos, y preferencias de los pacientes. Además de las recomendaciones clínicas basadas en la evidencia, el grupo desarrollador de la guía incluyó puntos de buena práctica clínica para reforzar conductas positivas en el manejo de los pacientes objeto de la guía, de las cuales no se cuestionan sus efectos benéficos y no conllevan riesgos asociados a su administración. En los casos en que no se encontró evidencia para soportar las recomendaciones o en temas críticos para la práctica clínica, se optó por el uso de métodos formales de consenso de expertos para la generación de recomendaciones. En este caso, se usó el método Delphi modificado (método de apropiación RAND/UCLA). Los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones fueron graduados por medio de la metodología GRADE (**TABLA 1**).

Además del aval de la Sociedad de Pacientes del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y del Instituto Nacional de Cancerología, el grupo desarrollador incorporó la perspectiva de los pacientes mediante diferentes estrategias a lo largo del proceso de desarrollo de la guía de práctica clínica. Se incluyeron hombres y mujeres mayores de edad, con diagnóstico confirmado de cáncer de piel no melanoma: queratosis actínica, cáncer escamocelular o cáncer basocelular. Las etapas o momentos para la inclusión de la perspectiva de los pacientes con cáncer de piel no melanoma, fueron: en la identificación de los temas de mayor relevancia por incluir en la guía de práctica clínica desde la experiencia de los sujetos que han padecido cáncer de piel no melanoma, la divulgación y

discusión con los pacientes sobre las recomendaciones emanadas de la guía de práctica clínica y validación de los contenidos de la guía para pacientes.

Por último, se vincularon los diferentes grupos de interés en diferentes fases de la guía mediante mecanismos directos o indirectos (representaciones de agremiaciones, laboratorios, sociedades científicas, entre otros). Se creó una página web de la guía para que la comunidad en general pudiera brindar sus opiniones o sugerencias durante el desarrollo de la guía.

1. ¿Cuál es la definición de carcinoma basocelular?

Es un tumor epitelial maligno que se origina a partir de las células pluripotenciales del epitelio. Es de crecimiento lento, pero tiene la capacidad de ser localmente invasivo, lo que puede generar la destrucción de los tejidos comprometidos. Tiene un bajo potencial metastásico¹⁹⁻²¹. A diferencia de otros tumores malignos de piel, el carcinoma basocelular no se presenta en las mucosas²².

2. ¿Cuál es la incidencia de carcinoma basocelular en la población colombiana y latinoamericana?

La incidencia del carcinoma basocelular ha venido aumentando en las últimas cuatro décadas. Dicho aumento se ha reportado en países de Europa, Canadá, Australia y Estados Unidos. Australia es el país del mundo que reporta la tasa de incidencia más alta (884 por 100.000 personas por año)^{1,23}, y en regiones como Arizona y Nuevo México en Estados Unidos se reportan tasas similares a las australianas²⁴. En Europa y Canadá, las tasas de incidencia varían, ubicándose entre 100 y 150 por 100.000 habitantes, aproximadamente¹.

Los datos en Latinoamérica son muy escasos y, al igual que en otras regiones del mundo, calcular la incidencia de cáncer de piel se hace casi imposible debido a que no es una enfermedad de notificación obligatoria y en la mayoría de los países no está incluida dentro de los registros de cáncer. Casi toda la información que se tiene corresponde a datos de hospitales de referencia, los cuales evalúan retrospectivamente la incidencia de la enfermedad. Es así como en México, Chile, Brasil, Costa Rica y Colombia, se ha reportado un aumento de la incidencia del cáncer de piel²⁵⁻²⁸.

En Colombia, la incidencia de cáncer de piel pasó de

23 a 41 casos nuevos por 100.000 habitantes, durante los años 2003 a 2007. Aunque se observa un leve aumento en la incidencia del melanoma, el aumento del cáncer de piel en el país se produjo a expensas del cáncer de piel no melanoma. En el estudio se estimó que, de mantenerse la tendencia y las condiciones de los años estudiados, podría esperarse para el año 2020 alrededor de 102 casos nuevos por 100.000 habitantes, alcanzando niveles preocupantes desde la perspectiva del sistema de salud⁵.

3. ¿Cuáles son las características clínicas del carcinoma basocelular?

El carcinoma basocelular es el tipo de neoplasia más frecuente en los seres humanos y corresponde al 75 % de todos los cánceres de piel no melanoma^{29,30}.

Durante el examen físico del paciente, existen algunos signos de fotoenvejecimiento, como las queratosis actínicas, los cuales son señales de exposición solar crónica al sol y, por lo tanto, de mayor riesgo de desarrollar carcinoma basocelular²⁹⁻³³.

Clásicamente, se describe este tipo de tumor como una lesión que se caracteriza por su friabilidad y su usual localización en áreas fotoexpuestas (especialmente cara y cuello). A pesar de que existen diferentes tipos clínicos de carcinoma basocelular, la mayoría de estos tumores se presentan como pápulas que pueden ser eucrómicas o pigmentadas, cuyo tamaño varía entre 1 y 10 mm de diámetro, con superficie perlada, brillante y lisa, surcada por telangiectasias^{34,35}. Existen siete subtipos clínicos de carcinoma basocelular^{36,37}:

- **Nodular:** es el subtipo más frecuente, de localización usual en cabeza, cuello y hombros, representa el 50 % de todos los carcinomas basocelulares. Se manifiesta clínicamente como una pápula o nódulo de tamaño variable, de bordes bien delimitados, de superficie lisa y brillante, con telangiectasias. Puede presentar ulceración central.
- **Superficial:** es un parche eritematoso, descamativo, redondo u oval, con pequeñas ulceraciones en su superficie. Puede o no tener borde perlado y se encuentra predominantemente en el tronco.
- **Plano cicatricial:** es una placa con cicatriz central, de tamaño variable y con borde papuloso.
- **Morfeiforme:** se trata de una placa de color nacarado, infiltrada e indurada, de bordes mal definidos, que puede ulcerarse. Es uno de los subtipos más agresivos.

- **Ulcus rodens:** es el subtipo de carcinoma basocelular que se presenta como una úlcera desde el principio, es de extensión superficial considerable y puede tener bordes indurados.
- **Terebrante:** corresponde a un cáncer infiltrante y destructivo, de rápida evolución, que invade estructuras anatómicas profundas, como cartílago, hueso, globo ocular, etc. Es el subtipo más agresivo.
- **Fibroepitelioma de Pinkus:** se presenta como una pápula sésil eucrómica o rosada, que puede presentar superficie verrugosa, ubicada frecuentemente en la región lumbosacra, las ingles y los muslos.

Es importante resaltar que la presencia de pigmento es un epifenómeno, más frecuente en pieles oscuras y que se puede presentar en cualquier variante clínica. Por último, se debe recordar que el 85 % de los carcinomas basocelulares pertenece a los subtipos nodular y superficial.

4. ¿Cuál es la clasificación histológica del carcinoma basocelular?

La clasificación del patrón histológico del carcinoma basocelular es de gran importancia para crear una visión general del tumor, y establecer los factores de riesgo de agresividad, la recurrencia y la mejor opción terapéutica³⁸.

La mayoría de los carcinomas basocelulares comparten algunas características histológicas. Las células basales malignas individuales tienen un núcleo agrandado y elongado que, en general, no muestra signos de atipia, tienen escaso citoplasma y usualmente no se observan mitosis. Los desmosomas son menos prominentes que en las células del estrato basal normal. Es frecuente encontrar retracción del estroma alrededor de los nidos tumorales, lo que da la imagen de hendidura. También, se puede observar una empalizada periférica que se origina en la polarización de los núcleos elongados a lo largo del mismo eje alrededor del tumor³⁸⁻⁴⁰.

Existen cinco subtipos histológicos de carcinoma basocelular:

- **Carcinoma basocelular nodular:** bajo el microscopio se observan lóbulos o nódulos tumorales bien circunscritos y de varios tamaños, localizados en la dermis, y constituidos por células neoplásicas basaloideas con empalizada periférica y hendidura del estroma. Los nidos del carcinoma basocelular nodular toman una coloración

mucho más basófila que la epidermis normal o el epitelio del folículo piloso. En algunos casos, se observa reacción inflamatoria en la periferia del tumor y la dermis adyacente. También, es frecuente encontrar células necróticas o necrosis en masa en los nidos tumorales, lo que es un reflejo de la ulceración que se observa en la clínica.

- **Carcinoma basocelular superficial:** se caracteriza por múltiples nidos tumorales de células basaloideas que se desprenden de la capa basal de la epidermis y que solo se extienden a la dermis papilar. Se puede observar empalizada periférica y hendidura del estroma. Las islas tumorales pueden estar dispersas en el tejido circundante o estar separadas por grandes porciones de piel normal.
- **Carcinoma basocelular micronodular:** en la microscopía se observan nidos tumorales pequeños (menores de 15 μ m), uniformes, redondeados y con empalizada periférica. Este patrón usualmente no presenta hendidura del estroma. Este tipo histológico puede ser circunscrito o disperso; la dispersión de los micronódulos se puede asociar a una gran extensión subclínica.
- **Carcinoma basocelular morfeiforme:** se caracteriza por pequeñas islas tumorales alargadas, afiladas e inmersas en un estroma denso, fibroso, escleroso y de aspecto cicatrizal. Las islas tumorales están mal delimitadas y no muestran empalizada periférica. Es un tumor disperso y con frente de avance infiltrativo, que puede alcanzar la dermis profunda.
- **Carcinoma basocelular trabecular:** las islas tumorales toman un patrón en banda, elongado, formando trabéculas de bordes puntiagudos o dentados. En este patrón histológico no se observa empalizada periférica, ya que las islas tumorales no son redondeadas. No se observa fibrosis del estroma, lo que lo distingue del carcinoma basocelular morfeiforme. Es difuso, infiltrativo y presenta un frente de avance de límites mal definidos. En la literatura anglosajona, se le denomina carcinoma basocelular infiltrativo; preferimos el término trabecular para caracterizarlo en forma precisa, pues el término carcinoma basocelular infiltrativo se puede confundir con el carcinoma basocelular morfeiforme que tiene también un patrón de crecimiento infiltrativo^{35,38,39,41-43}.

CASOS ESPECIALES

1. CARCINOMA BASOCELULAR MIXTO: es un carcinoma con dos o más tipos histológicos dentro del mismo tumor, cuyo comportamiento biológico lo define el patrón más agresivo que lo compone. El tipo agresivo se encuentra usualmente en la profundidad del tumor, motivo por el cual no se observa en las biopsias superficiales.

2. CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR PIGMENTADO: en este carcinoma, los melanocitos están dispersos entre las células tumorales y contienen numerosos gránulos de melanina en sus citoplasmas y dendritas. Aunque las células tumorales contienen poca melanina, pueden encontrarse numerosos melanófagos en el estroma que rodea el tumor^{30,38}.

Las siguientes son algunas de las características histológicas que determinan el pronóstico del carcinoma basocelular:

- a. **Patrón histológico.** El carcinoma basocelular nodular es el más circunscrito de los carcinomas basocelulares y, por lo tanto, tiene un buen pronóstico (bajo riesgo de recidiva tumoral). El carcinoma basocelular superficial no invade la profundidad, por lo que se considera de buen pronóstico (bajo riesgo), aunque puede tener una extensión subclínica lateral importante que se debe tener en cuenta al tratarlo. Los carcinomas basocelulares micronodular, morfeiforme y trabecular tienen un patrón de crecimiento infiltrante, extensión subclínica importante, lateral, profunda o ambas, y no son bien circunscritos, por lo que se consideran de mal pronóstico (alto riesgo de recidiva).
- b. **Dispersión y frente de avance.** El patólogo debe establecer si el tumor es compacto con bordes laterales y profundos bien definidos (tumor circunscrito con frente de avance neto), lo que se asocia a un buen pronóstico; o, por el contrario, si los lóbulos, lobulillos o trabéculas están muy separados entre sí y sus límites laterales y profundos están mal definidos (tumor difuso con frente de avance mal definido) y, por lo tanto, son de mal pronóstico (alto riesgo de recidiva).
- c. **Nivel de infiltración.** La infiltración del tumor a la grasa, el periostio o el pericondrio es un factor de mal pronóstico.
- d. **Invasión perineural.** La invasión de grandes troncos nerviosos le confiere al carcinoma basocelular mayor agresividad y riesgo de recurrencia^{35,44-46}. Algunos carcinomas basocelulares

pueden mostrar rasgos de diferenciación sebácea, ecrina, aprocrina, de los conductos, glandular y otras, los cuales no tienen implicaciones en el pronóstico. Finalmente, el patólogo debe reportar que el patrón no es evaluable cuando no sea posible caracterizar el tumor histológicamente.

5 ¿Cuales son los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de carcinoma basocelular?

Se han realizado múltiples estudios en busca de los factores de riesgo para esta enfermedad; sin embargo, se han encontrado resultados diversos y heterogéneos. En Alemania se adelantó un estudio en el que se identificaron algunos factores de riesgo, entre los que se cuentan las queratosis actínicas (OR=7,1), los lentigos solares (OR=2,5), el cabello rubio o rojo (OR=4,3) y la exposición ocupacional al sol (OR=2,4)⁴⁷. En la región del Mediterráneo, en un estudio de casos y controles, se evaluaron los factores similares a los del estudio alemán, obteniéndose resultados diferentes: historia familiar de cáncer de piel (OR=21; IC 2,8-166) y exposición solar en la playa los fines de semana antes de los 20 años (OR=2,7; IC 1,4-5,2)⁴⁸. Respecto a otras exposiciones, unos investigadores yugoslavos encontraron que el uso de alquitrán con fines cosméticos era un factor de riesgo (OR=7,9), así como el antecedente personal de carcinoma basocelular (OR=26)⁴⁹.

Múltiples estudios epidemiológicos han permitido establecer el papel que juega la radiación ultravioleta en la génesis del cáncer de piel no melanoma^{50,51}; a partir de dicha información se ha sugerido que la exposición intensa e intermitente, especialmente en la niñez y la adolescencia, estaría más relacionada con el carcinoma basocelular, mientras que la exposición crónica prolongada a lo largo de la vida, lo estaría con el desarrollo de carcinoma escamocelular (carcinoma escamocelular)^{51,52}. Algunos autores han explicado el crecimiento de las tasas de incidencia a partir de evidencia experimental que sugiere que el ozono de la estratósfera ha disminuido como consecuencia de la liberación de compuestos de cloro-fluoro-carbono en la atmósfera, lo que ha permitido un aumento de la cantidad de radiación ultravioleta que alcanza la superficie del planeta²⁵.

No obstante la disminución de la capa de ozono, existen otros factores que pueden incrementar la radiación ultravioleta. El factor más importante es el ángulo con el que los rayos de sol atraviesan la atmósfera, razón por la

FACTOR DE RIESGO	OR	IC 95 %	P
Fototipo I-III	15,4	7,5-31,9	0,001
Historia familiar de cáncer de piel	5,8	1,28-26,7	0,02
Residencia en área rural después de los 30 años	2,96	1,19-7,31	0,01
Prácticas de deporte al aire libre a lo largo de la vida	2,67	1,24-5,76	0,01
Antecedentes de queratosis actínicas	3,3	1,85-5,97	0,001
Antecedentes de más de 10 quemaduras solares a lo largo de la vida	2,3	1,16-4,36	0,01
Conjuntivitis actínica	2,26	1,16-4,37	0,01
No uso de sombrero en la infancia	2,11	1,04-4,29	0,03
Ocupaciones al aire libre después de los 30 años	1,67	0,82-3,44	0,15

TABLA 2. Factores de riesgo para desarrollar carcinoma basocelular en la población colombiana.

FOTOTIPO	PROPENSIÓN A QUEMADURAS POR LUZ SOLAR	HABILIDAD PARA BRONCEARSE
I	Siempre	Nunca
II	Casi siempre	Casi nunca
III	Algunas veces	Casi siempre
IV	Casi nunca	Siempre
V	Nunca	Siempre, piel morena
VI	Nunca	Siempre, piel negra

TABLA 3. Fototipo de Fitzpatrick.

cual en la zona del trópico –alrededor del mediodía– es donde se recibe la mayor cantidad de radiación ultravioleta de tipo B^{9,53,54}. Se sabe que la altura es responsable de un incremento de 5 a 7 % en la radiación ultravioleta por cada 1.000 metros de ascenso sobre el nivel del mar⁹ y, en consecuencia, los países ubicados sobre el eje ecuatorial tienen alta exposición a rayos ultravioleta durante todo el año, especialmente en las poblaciones a gran altura.

En Colombia, en 2012, se reportaron los resultados de un estudio de investigación de casos y controles que estableció los factores de riesgo para desarrollar carcinoma basocelular en nuestra población (TABLA 2)¹¹. En general, se podrían agrupar dichos factores en dos grupos. El primero, factores sociodemográficos, incluye variables como vivir en área rural o haber trabajado al aire libre. Es importante aclarar que los pacientes que viven en áreas rurales después de los 30 años, usualmente han vivido toda su vida en el campo, lo que podría hablar de la relación que existe entre exposición solar crónica y el carcinoma basocelular. El segundo grupo corresponde a la propensión genética (pieles claras, antecedente familiar) y a los signos de daño solar crónico.

En Colombia, los fototipos bajos (I, II y III) son un factor

de riesgo independiente para desarrollar carcinoma basocelular (TABLA 3)¹¹. La escala de fototipos fue descrita inicialmente en 1975, con el fin de clasificar a las personas de piel blanca que iban a ser sometidas a fototerapia^{55,57}. La clasificación se basa en la respuesta de la piel a la exposición solar, es decir, si luego de exponerse al sol la piel se enrojece (quemadura) o se oscurece (bronceado) (TABLA 3).

La escala de fototipos no se refiere a los rasgos fenotípicos de los individuos (el color del pelo o el color de los ojos)^{12,55}, es decir, un individuo de apariencia morena podría quemarse con el sol. Por lo anterior, la evaluación de la vulnerabilidad de un individuo ante el sol, se debe hacer teniendo en cuenta solo dos variables: propensión a presentar quemaduras en la piel ante la exposición a la luz del sol y la capacidad de broncearse^{55,57}.

Además de la vulnerabilidad del individuo frente a la exposición solar, se debe tener en cuenta el índice de radiación ultravioleta. Este es un indicador que relaciona la intensidad de la radiación solar ultravioleta incidente sobre la superficie de la tierra con sus efectos sobre la piel humana. El índice permite calcular los riesgos que tiene cada persona según su fototipo y se utiliza como una medida de orientación dirigida a promover con-

ÍNDICE UV 1	ÍNDICE UV 2	ÍNDICE UV 3	ÍNDICE UV 4	ÍNDICE UV 5	ÍNDICE UV 6	ÍNDICE UV 7	ÍNDICE UV 8	ÍNDICE UV 9	ÍNDICE UV 10	ÍNDICE UV 11
NO NECESITA PROTECCIÓN			NECESITA PROTECCIÓN				NECESITA PROTECCIÓN EXTRA			
¡Puede permanecer en el exterior sin riesgo!			¡Manténgase a la sombra durante las horas centrales del día! ¡Use camisa, crema de protección solar y sombrero! ¡Use gafas con filtro UVB y UVA!				¡Evite salir durante las horas centrales del día! ¡Busque la sombra! ¡Son imprescindibles camisa, crema de protección solar y sombrero! ¡Use gafas con filtro UVB y UVA!			

TABLA 4. Índice de radiación ultravioleta y medidas protectoras. Tomado de: www.ideam.gov.co⁶⁰.

ductas preventivas enfocadas a tener una exposición solar saludable.

El indicador tiene un rango que, en general, va de 0 a 11+. El índice de radiación ultravioleta alcanza los niveles más altos entre las 10 a.m. y las 2-4 p.m., y entre más alto sea el valor, mayores son las probabilidades de presentar lesiones sobre la piel. De esta manera, un índice mayor de 11 se considera extremadamente alto y se aconsejan mayores medidas de protección.

Según los análisis realizados por el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM), Colombia tiene altos índices de radiación ultravioleta, especialmente en la zona montañosa, durante todo el año, pero especialmente a mediados de diciembre, enero, febrero y marzo cuando el índice de radiación ultravioleta está en el rango 9 a 10 (en una escala de 1 a 15) entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde. La explicación a este fenómeno es que la tierra está más cerca del sol en los meses de mayor índice de radiación ultravioleta. El ozono también influye; según los estudios del IDEAM, los enero, febrero y marzo cuando el índice de radiación ultravioleta está en el rango 9 a 10 (en una escala de 1 a 15) entre las 10 de la mañana y las 4 de la tarde. La explicación a este fenómeno es que la tierra está más cerca del sol en los meses de mayor índice de radiación ultravioleta. El ozono también influye; según los estudios del IDEAM, los menores valores de ozono en Colombia se presentan de diciembre a febrero. En enero se presentan los niveles más bajos, en el rango de 235 a 245 unidades Dobson, que es la unidad de medida para determinar la cantidad de ozono en toda la columna atmosférica.

El índice de radiación ultravioleta de 9 a 10 es catalogado como de riesgo, pero en los días despejados, sin nubes, se presentan valores de 11 a 12, considerados como de alto riesgo por la Organización Mundial

de la Salud y la Organización Meteorológica Mundial. Además, esta radiación es más intensa en la zona montañosa, que es donde la concentra la mayor parte de la población colombiana. Se sabe que por cada 1.000 metros de incremento de la altitud, la radiación ultravioleta aumenta entre 10 y 12 %. En Colombia, el indicador y las recomendaciones de fotoprotección asociadas se pueden consultar en la página del IDEAM (www.ideam.gov.co) (**TABLA 4**)⁵⁸⁻⁶⁰.

6. ¿Cuáles son las estrategias más efectivas para la prevención primaria y la secundaria del carcinoma basocelular?


(Para una síntesis de las recomendaciones sobre estrategias de prevención, ver la **TABLA 5**).

A. MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE CASOS DE CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA EN LA POBLACIÓN GENERAL





En un ensayo clínico de asignación aleatoria llevado a cabo en estudiantes universitarias con una intervención basada en la apariencia, se encontró una reducción del riesgo de la exposición prolongada al sol por medio del bronceo, a los seis meses de la intervención⁶¹ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En un ensayo clínico de voluntarios de una comunidad, el empleo de mensajes de texto para recordarles el uso del protector solar, comparado con una población a la que no se le envió el mensaje de texto, incrementó en 20% la observancia de esta intervención a las seis semanas de seguimiento ($p < 0,001$). El 69% de los sujetos intervenidos manifestaron que seguirían recibiendo los



RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CARCINOMA BASOCELULAR

<p>Para la población en general, se recomienda promover medidas que reduzcan la exposición a la radiación ultravioleta, para disminuir el riesgo de carcinoma basocelular. Estas medidas incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usar barreras físicas. - Evitar la exposición en las horas de mayor radiación ultravioleta. - Buscar la sombra al practicar actividades al aire libre. - Usar barreras químicas. 	<p>FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, BAJA</p> 
--	--





MEDIDAS DE PROTECCIÓN FÍSICA

Para la población en general, se recomienda promover medidas que eviten la exposición solar entre las 9 a.m. y las 4 p.m.	<p>FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
Para la población en general, se recomienda buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre.	<p>FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
Para la población en general, se recomienda usar vestimenta apropiada: sombrero de ala ancha, y ropa de manga y bota largas, que impidan el paso de la radiación ultravioleta.	<p>FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
No se recomienda el uso de cámaras de bronceo en la población en general, por el aumento del riesgo de carcinoma basocelular.	<p>FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 



MEDIDAS DE PROTECCIÓN TÓPICA

Para la población en general, se sugiere usar barreras químicas (protector solar), en conjunto con otras medidas de protección física, para prevenir el carcinoma basocelular.	<p>DÉBIL A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA-UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	<p>CONSENSO DE EXPERTOS AUSENCIA DE EVIDENCIA</p> 

MEDIDAS DE PROTECCIÓN SISTÉMICA

No se recomienda el uso de betacaroteno para prevenir el carcinoma basocelular en la población general.	<p>FUERTE EN CONTRA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
No se recomienda el uso de <i>Polypodium leucotomos</i> ni de extracto de corteza de pino marítimo francés, para prevenir el carcinoma basocelular en la población en general.	<p>DÉBIL EN CONTRA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
No se recomienda la prescripción de dietas específicas (mayor consumo de vegetales o menor consumo de grasas) a la población en general, como parte de las estrategias preventivas del carcinoma basocelular.	<p>DÉBIL EN CONTRA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 
No se recomienda el uso de AINE para prevenir el carcinoma basocelular en la población en general.	<p>FUERTE EN CONTRA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA</p> 

MEDIDAS DE SALUD PÚBLICA

Se recomienda realizar campañas educativas integrales (publicidad, talleres educativos, cartillas y educación dirigida a la población en general), que brinden conocimientos y modifiquen conductas sobre los riesgos de la exposición a la radiación ultravioleta y sobre la prevención del carcinoma basocelular, priorizando la población en edad escolar.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
Se recomienda que las campañas educativas integrales (publicidad, talleres educativos, cartillas y educación dirigida a la población en general), sean reforzadas periódicamente para mantener el cumplimiento de las intervenciones de prevención del carcinoma basocelular, priorizando la población en edad escolar.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 

RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CARCINOMA BASOCELULAR




No se recomienda el uso de betacaroteno para la prevención secundaria de nuevos carcinomas basocelulares.	FUERTE EN CONTRA CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, ALTA 
Se recomienda el uso de medidas de protección física, durante la exposición solar entre las 9 a.m. y las 4 p.m.: buscar la sombra al practicar actividades y desplazamientos al aire libre, usar vestimenta apropiada (sombrero de ala ancha, y ropa de manga y bota largas) y medidas de protección química (protector solar), para la prevención secundaria del carcinoma basocelular.	FUERTE, A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
Se recomienda que el protector solar sea de amplio espectro (UVA-UVB), con un factor de protección solar mínimo de 30.	CONSENSO DE EXPERTOS AUSENCIA DE EVIDENCIA 

TABLA 5. Recomendaciones sobre estrategias de prevención primaria y la secundaria del carcinoma basocelular.

mensajes y el 89 % lo recomendaría a amigos y familiares⁶² (**CALIDAD MODERADA**).

En playas públicas de Massachusetts, se invitó a las mujeres a emplear estrategias de bronceo sin exposición al sol, con la instrucción sobre el uso de autobronceadores, resultados del uso de estos productos, muestras gratis y enseñanza sobre los riesgos de la exposición, mientras que un grupo de mujeres control completaron una encuesta relacionada. A los dos meses de esta intervención, se reportó una disminución significativa en la exposición al sol, uso de ropa protectora y ocurrencia de quemaduras solares en las mujeres intervenidas, pero a un año de seguimiento, no se observaron diferencias en las quemaduras solares, aunque sí en el reporte de empleo de estrategias de prevención⁶³ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En instituciones de preescolares se implementó la estrategia 'Block the sun, not the fun', dirigida principalmente a cuidadores de los centros educativos y, secundariamente, a padres y a niños. Esto incluyó sesiones de trabajo con los grupos e información y paquetes de activi-

dades para los padres. Aunque no se observaron cambios significativos en las actitudes y prácticas de protección solar de los niños por parte de los padres, se observó un cambio importante en el conocimiento y actitudes de los directores de los centros, y los padres manifestaron satisfacción con las actividades realizadas en el colegio con el fin de reducir la exposición⁶⁴ (**CALIDAD MODERADA**).

Se implementó una estrategia para incrementar la adopción de la política emitida por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2002, para reducir la exposición solar de los estudiantes en instituciones educativas públicas distritales en Colorado (Estados Unidos). La intervención implicó suministrar información sobre la política, las herramientas y la asistencia técnica, así como la conformación de equipos de apoyo y reuniones con los administradores. Aunque no se detectaron diferencias en la cantidad de colegios que adoptaron las políticas, comparados con los colegios no intervenidos, los intervenidos implementaron de forma significativa estrategias más fuertes para la prevención de la exposi-

ción, como provisión de sombra en el exterior, educación sobre protección solar a los estudiantes y divulgación a padres⁶⁵ (**CALIDAD MUY BAJA**).

Se compararon clases de colegios asignados aleatoriamente para ser intervenidos con el programa 'Living with the sun', el cual fue diseñado para que los niños mejoraran sus conocimientos sobre la exposición al sol, y modificaran positivamente sus comportamientos y actitudes hacia la protección solar. Al cabo de un año, aunque ambos grupos mejoraron sus conocimientos sobre la protección solar, el grupo intervenido reportó un mayor uso de protector solar, sombrero y sombrilla en la playa⁶⁶ (**CALIDAD MODERADA**).

El envío de notificaciones modificadas, más la administración de recursos de protección de la piel a padres e hijos de 5 a 9 años durante tres años, mostró un impacto positivo en el empleo de medidas de protección de barrera, el cual fue estadísticamente significativo. Sin embargo, la relación no fue clara con los resultados de exposición al sol (bronceado, aparición de nevus, etc.), así como tampoco con mediadores cognitivos, como atención a los factores de riesgo y conocimiento sobre protección de barrera o factores de riesgo⁶⁷ (**CALIDAD MODERADA**).

B. MEDIDAS DE PROTECCIÓN FÍSICA

El ensayo clínico "Sun Protection of Florida's Children", se diseñó para promover el uso de sombrero dentro y fuera del colegio, en estudiantes de cuarto grado, consistente en proveer los sombreros e incluir sesiones en clase sobre su uso. En los colegios control, el uso del sombrero se mantuvo cercano al 0 %, mientras en aquellos intervenidos alcanzó el 30 % y el 40 % de uso en otoño y primavera, respectivamente. El autorreporte de uso del sombrero fuera del colegio y los niveles de pigmentación entre los dos grupos, no tuvieron cambios significativos entre las dos poblaciones⁶⁸ (**CALIDAD MODERADA**).

En dos estudios se evaluó la relación entre el uso de cámaras bronceadoras y el riesgo de carcinoma escamocelular y basocelular. Zhang, *et al.*⁶⁹, emplearon los datos de una cohorte de 73.494 enfermeras observadas de forma prospectiva durante 20 años, entre 1989 y 2009. En estas pacientes, se describió el uso de cámaras bronceadoras y, para aquellas que reportaron carcinoma basocelular o escamocelular, se corroboraron los datos con las historias clínicas. Se encontró que el riesgo de carcinoma basocelular se incrementó con una mayor frecuencia de uso al año de las cámaras, especialmente, si se había dado durante el bachillerato o la universidad. El riesgo relativo, RR, de carcinoma basocelular, con uso de cámaras al menos cuatro veces al año durante el bachillerato o la

universidad, fue de 1,40 (IC_{95%} 1,30-1,52); mientras que el RR para carcinoma basocelular por exposición entre 25 y 35 años, fue de 1,19 (IC_{95%} 1,12-1,26).

En este estudio se encontró una relación dependiente de la dosis entre el número de veces que la paciente reportó exponerse al año y el riesgo de carcinoma escamocelular o basocelular.

Por su parte, Karagas, *et al.*⁷⁰, compararon 603 sujetos con carcinoma basocelular y 293 casos de carcinoma escamocelular, recientemente diagnosticados, versus 540 sujetos control, para determinar el antecedente de exposición a cámaras de bronceo. Se encontró una asociación positiva significativa, tanto para el carcinoma basocelular (OR=1,5; IC_{95%} 1,1-2,1), como para el escamocelular (OR=2,5; IC_{95%} 1,7-3,8) (**CALIDAD MODERADA**).

C. MEDIDAS DE PROTECCIÓN TÓPICA

Se asignaron aleatoriamente sujetos entre los 18 y los 24 años para recibir protector solar con SPF10 o SPF30, sin recomendaciones adicionales sobre otras acciones de protección solar. A pesar de que el nivel de protección solar del protector administrado estaba enmascarada, los sujetos con mayor SPF mostraron mayor exposición al sol y de actividades en el exterior sin protección adicional al protector, aunque no se detectaron diferencias en el número de quemaduras o el enrojecimiento⁷¹ (**CALIDAD ALTA**).

Los sujetos asignados aleatoriamente en forma previa para usar protector solar diariamente *versus* a discreción, se observaron durante seis años adicionales para valorar la persistencia en el uso del protector. Se observó que los asignados al grupo de aplicación diaria del protector, fueron más proclives a mantener este hábito, en comparación con el grupo de aplicación a discreción⁷² (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico se evaluó el impacto del uso de bloqueador solar con SPF17 Vs. placebo, en la incidencia de queratosis actínica a un año de seguimiento. Se encontró que en los sujetos expuestos a placebo se incrementó en una unidad el promedio de lesiones de queratosis actínica, mientras que en el grupo intervenido con protector solar, se redujo en 0,6. El grupo intervenido tuvo menos lesiones nuevas (RR=0,62; IC_{95%} 0,54-0,71) y más remisiones (OR=1,35; IC_{95%} 1,29-1,80), comparado con el grupo placebo. Además, se detectó una relación de dosis-respuesta, entre la cantidad de protector empleado y la reducción de las lesiones⁷³ (**CALIDAD BAJA**).

El uso diario de bloqueador solar mostró una reducción en el número de lesiones de queratosis actínica en población australiana con edades entre los 25 y los 74 años, a cuatro años de seguimiento (razón de número de lesiones: 1,20; IC_{95%} 1,04-1,39), comparado



No se recomienda el uso de betacaroteno para la prevención secundaria de nuevos carcinomas basocelulares.

con la administración a discreción (razón de número de lesiones: 1,57; IC_{95%} 1,35-1,84)⁷⁴ (**CALIDAD BAJA**).

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar con SPF15 más suplemento de betacaroteno (30 mg/día) con seguimiento a 4,5 años, disminuía la incidencia de cáncer basocelular o escamocelular. No se detectaron diferencias entre el grupo asignado aleatoriamente al uso diario de protector solar y aquel sin protector solar: carcinoma basocelular, 2.588 Vs. 2.509 por 100.000 (RR=1,03; IC_{95%} 0,73-1,46); carcinoma escamocelular, 876 Vs. 996 por 100.000 (RR=0,88; IC_{95%} 0,50-1,56). Sin embargo, se observaron eventos adversos en el 5 %, relacionados con su uso a diario, mientras que, en el grupo control, no se observaron eventos adversos⁷⁵ (**CALIDAD MODERADA**).

Con el empleo de un protector solar en pacientes sometidos a radiación solar simulada, hubo una reducción significativa en el número de estratos córneos (19,8 Vs. 15,0) y granuloso (1,8 Vs. 1,1), y melanogénesis (3,2 Vs. 1,4), a seis semanas de seguimiento, comparados con aquellos sometidos a radiación sin bloqueador. Además, se generó un mayor grosor de epidermis viable (85,2 Vs. 90,0)⁷⁶ (**CALIDAD MUY BAJA**).

Se llevó a cabo el ensayo 'Veterans Affairs Tropical Tretinoin Chemoprevention Trial', con el fin de evaluar el efecto de la tretinoína para la prevención del cáncer de piel no melanoma. Al comparar pacientes tratados con tretinoína tópica al 0,1 % Vs. con placebo por 1,5 a 5,5 años, no se encontraron diferencias significativas para el carcinoma basocelular (p=0,3) ni el escamocelular (p=0,4). Sin embargo, se observó una mayor tasa de eventos adversos en el grupo con tretinoína⁷⁷ (**CALIDAD MODERADA**).

D. MEDIDAS DE PROTECCIÓN SISTÉMICA

En un estudio de casos y controles, en el cual se compararon 131 pacientes con cáncer basocelular con 200

pacientes con otras lesiones cutáneas premalignas, se encontró que, ajustando por edad, sexo, tabaquismo, quemaduras solares a lo largo de la vida y lesiones actínicas, el suplemento con vitaminas, la oportunidad de haber consumido suplemento de vitaminas A, C y E, fue menor en pacientes sin carcinoma basocelular (OR=0,3, IC_{95%} 0,2-0,06). Sin embargo, se detectaron importantes fuentes de sesgo en la selección de los pacientes, por lo que se considera que los resultados no son concluyentes⁷⁸ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En mujeres posmenopáusicas con edades entre los 50 y los 79 años, se hizo asignación aleatoria para recibir una dieta baja en grasa Vs. una dieta no intervenida, con seguimiento cada seis meses. Con un promedio de seguimiento de 8,1 años, la dieta baja en grasa no disminuyó la incidencia de cáncer de piel no melanoma (HR=0,98; IC_{95%} 0,92-1,04)⁷⁹ (**CALIDAD MODERADA**).

No se observó una relación constante con el riesgo de carcinoma basocelular según el tipo de dieta (80), excepto con el elevado consumo de carnes y grasa, el cual incrementa el riesgo hasta cuatro veces (RR=4,12; IC_{95%} 1,78-9,45), especialmente, la basada en comida diaria alta en grasa (RR=2,38; IC_{95%} 1,20-4,73)⁸¹ (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico controlado de 240 sujetos con edades entre los 37 y los 87 años y antecedentes de queratosis actínica, se asignó aleatoriamente la exposición a 200 mg de celecoxib o placebo, dos veces al día durante nueve meses. Se evaluó la incidencia de queratosis actínica a los 3, 6, 9 y 11 meses, encontrándose que no hubo diferencias en la incidencia de queratosis actínica a los nueve meses de seguimiento (diferencia de medias con p=0,43). A los 11 meses se detectó que, en los pacientes intervenidos con celecoxib, se presentaron menos lesiones: promedio acumulado de tumores por paciente, 0,14 Vs. 0,35; (RR=0,43; IC_{95%} 0,24-0,75; p=0,003), diferencia que se mantuvo tanto para el carcinoma basocelular (RR=0,40; IC_{95%} 0,18-0,93; p=0,032), como para el escamocelular

(RR=0,42; IC_{95%} 0,19-0,93, p=0,032), después de ajustar por variables confusoras. No hubo diferencias en los eventos adversos serios ni en los cardiovasculares entre los grupos: (RR=1,25; IC_{95%} 0,48-3,26) y (RR=1,35; IC_{95%} 0,44-4,14), respectivamente⁸² **(CALIDAD MODERADA)**.

Se realizó un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar con SPF15 más suplemento de betacaroteno (30 mg/día), con seguimiento a 4,5 años, disminuía la incidencia del carcinoma basocelular o el escamocelular. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo que recibió betacaroteno y el grupo con placebo: carcinoma basocelular, 3.954 Vs 3.806 por 100.000 (RR=1,04; IC_{95%} 0,73-1,27); carcinoma escamocelular, 1.508 Vs 1.146 por 100.000 (RR=1,35; IC_{95%} 0,84-2,19) (calidad moderada). El uso de betacaroteno no mostró significancia estadística para la protección, contra el carcinoma basocelular (HR=1,04; IC_{95%} 0,73-1,27) ni el escamocelular (HR=1,35; IC_{95%} 0,84-2,19), y tampoco, en relación con eventos adversos (RR=0,5; IC_{95%} 0,3-1,1)⁷⁵ **(CALIDAD MODERADA)**.

El betacaroteno no es efectivo para disminuir la incidencia de queratosis actínica a los dos ni a los cuatro años de seguimiento (RR=0,99; IC_{95%} 0,80-1,24)⁸³ **(CALIDAD BAJA)**.

En población australiana con edades entre los 25 y los 74 años, asignada aleatoriamente para usar protector solar diariamente o a discreción, para reducir la ocurrencia de lesiones de queratosis actínica, no se observó ningún impacto con el suplemento de betacaroteno (30 mg/día)⁷⁴ **(CALIDAD BAJA)**.

Se hizo un ensayo clínico factorial para evaluar si el uso de protector solar con SPF15 más suplemento de betacaroteno (30 mg/día), con seguimiento a 4,5 años, disminuía la incidencia de cáncer basocelular o escamocelular. No hubo diferencias significativas en la incidencia de carcinoma basocelular ni del escamocelular, entre el grupo tratado con betacaroteno (RR=1,04; IC_{95%} 0,73-1,27) y el grupo con placebo (RR=1,35; IC_{95%} 0,84-2,19)⁷⁵ **(CALIDAD MODERADA)**.

En una población incluida en un ensayo clínico diseñado para evaluar el efecto del retinol en la incidencia de cáncer de piel no melanoma, se evaluó el correspondiente efecto del consumo de AINE. Se encontró que el AINE protegía a la población del carcinoma escamocelular (RR=0,49; IC_{95%} 0,28-0,87) y del basocelular (RR=0,43; IC_{95%} 0,25-0,73). Se encontró que con AINE diferente a la aspirina, hubo mayor protección frente al carcinoma basocelular, con una duración de su consumo menor del tiempo de duración del estudio. No se detectaron diferencias en la presentación de eventos adversos⁸³ **(CALIDAD MODERADA)**.

El extracto de *Polypodium leucotomos* por vía oral produjo mejoría leve en la mayoría de los pacientes con fotodermatosis idiopática (9/25), seguida por normalización

de los síntomas (7/25), ausencia de mejoría (5/25) y clara mejoría (4/25)⁸⁴. Un paciente con antecedentes de colon irritable, presentó empeoramiento de los síntomas gastrointestinales. La administración oral de 7,5 mg/kg de *P. leucotomos* en 9 pacientes expuestos a radiación ultravioleta, mostró efectividad como quimioprotector de la piel contra la radiación ultravioleta a 24 horas de la intervención, al disminuir significativamente el eritema, los marcadores intermedios de daño cutáneo y la infiltración mastocítica de la piel⁸⁵ **(CALIDAD MUY BAJA)**.

La administración del extracto de pino marítimo francés, a dosis de 1,1 mg/kg diarios, generó una dosis eritematosa mínima de 34,62 mm², mientras que, a 1,66 mg/kg diarios fue de 39,63 mm² ⁸⁶ **(CALIDAD MUY BAJA)**.

E. OTRAS RECOMENDACIONES

En personas con cáncer de piel no melanoma, el tratamiento con betacaroteno no reduce la aparición de nuevas lesiones dérmicas a cinco años de tratamiento y observación⁸⁷ **(CALIDAD ALTA)**.

7. ¿Cuáles son las indicaciones de biopsia en pacientes con sospecha de carcinoma basocelular?

En todos los casos sospechosos de carcinoma basocelular, debe practicarse una biopsia. Las razones para ello son que no siempre existe una adecuada correlación entre los patrones clínicos y los histológicos, y que la biopsia permite identificar la dispersión del tumor, el frente de avance y la presencia o ausencia de invasión perineural, datos que constituyen factores pronósticos que son determinantes al momento de elegir un tratamiento específico. Es por esto que las muestras de tejido deben ser representativas, e incluir dermis reticular y tejido celular subcutáneo^{19,35,88-90}.

8. ¿Cuál es el tratamiento más efectivo para el manejo del carcinoma basocelular?

Para elegir el tratamiento más adecuado para el carcinoma basocelular (consenso de expertos, ausencia de evidencia) se recomienda adoptar la clasificación de riesgo que se muestra en la **TABLA 6**.

CLASIFICACIÓN DE RIESGO EN CARCINOMA BASOCELULAR			
RIESGO DE RECIDIVA	LOCALIZACIÓN	TAMAÑO (MM)	HISTOLOGÍA ^{a,b}
Bajo	Zona H	<6	Nodular o superficial
	Cabeza y cuello, zona no H	<10	
	Tronco y extremidades	<20	
Mediano	Zona H	≥6	Nodular o superficial
	Cabeza y cuello, zona no H	≥10	
	Tronco y extremidades	≥20	
Alto	Zona H	≥6	Micronodular, trabecular o morfeiforme
	Cabeza y cuello, zona no H	≥10	
	Tronco y extremidades	≥20	
<p>a. Los CBC con patrón histológico micronodular, trabecular o morfeiforme, menores de 6 mm en zona H, menores de 10 mm en cabeza, cuello zona no H y menores de 20 mm en tronco y extremidades, merecen especial consideración en el momento de tomar una decisión terapéutica, teniendo en cuenta que probablemente su riesgo de recidiva es menor comparado con los de mayor tamaño.</p> <p>b. Notas adicionales respecto a la histología:</p> <ul style="list-style-type: none">• Un carcinoma basocelular recurrente siempre se clasifica como de alto riesgo.• En el momento de decidir la modalidad de tratamiento, es importante tener en cuenta los bordes clínicos del tumor (bien definidos Vs. mal definidos).• El patólogo siempre debe informar la ausencia o la presencia de invasión perineural, el patrón del tumor y el tipo histológico.			

TABLA 6. Clasificación de riesgo en carcinoma basocelular.








RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR DE BAJO RIESGO (VÉANSE LOS ALGORITMOS DE TRATAMIENTO)	
Se recomienda el uso de electrodesecación/legrado (<i>curettage</i>), criocirugía o cirugía por escisión, como primera línea de tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs para el manejo del carcinoma basocelular de bajo riesgo que esté localizado adyacente a una estructura funcional, motivo por el cual no se pueda practicar cirugía convencional con márgenes oncológicos, sin sacrificar la función (por ejemplo, la vía lacrimal).	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda el uso de radioterapia como segunda línea de tratamiento, en pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo en quienes no se puedan utilizar los tratamientos de primera línea.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
No se recomienda la radioterapia para el tratamiento de carcinoma basocelular de bajo riesgo en pacientes menores de 60 años.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con carcinoma basocelular de bajo riesgo tratados con radioterapia, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar radiodermatitis o de inducir la presentación de un segundo cáncer primario en la zona expuesta a la radioterapia.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se sugiere el uso de terapia fotodinámica, interferón alfa 2b intralesional o de imiquimod al 5%, como tercera línea de tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo.	DÉBIL A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
Para cada uno de los tratamientos descritos anteriormente, las dosis y la frecuencia de administración se ajustarán según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta la efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 

TABLA 7. Recomendaciones para el tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR DE MEDIANO RIESGO	
Se recomienda la electrodesecación/legrado (<i>curettage</i>) o criocirugía como primera línea de tratamiento para el carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la cirugía convencional como segunda línea de tratamiento para el carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs para el manejo del carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo que esté localizado adyacente a una estructura funcional, motivo por el cual no se pueda practicar cirugía convencional con márgenes oncológicos, sin sacrificar la función (por ejemplo, la vía lacrimal).	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la radioterapia, la terapia fotodinámica o el imiquimod al 5 % como tercera línea de tratamiento para el carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
No se recomienda la radioterapia para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo, en pacientes menores de 60 años.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con carcinoma basocelular superficial de mediano riesgo, tratados con radioterapia, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar radiodermatitis o de inducir la presentación de un segundo cáncer primario en la zona expuesta a la radioterapia.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la cirugía convencional como primera línea de tratamiento para el carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs para el manejo del carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo que esté localizado adyacente a una estructura funcional, motivo por el cual no se pueda practicar cirugía convencional con márgenes oncológicos, sin sacrificar la función (por ejemplo, la vía lacrimal).	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la radioterapia como segunda línea de tratamiento, en pacientes con carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo, en quienes no se pueda utilizar la cirugía convencional.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
No se recomienda la radioterapia para el tratamiento del carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo, en pacientes menores de 60 años.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo, tratados con radioterapia, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar radiodermatitis o de inducir la presentación de un segundo cáncer primario en la zona expuesta a la radioterapia.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda el uso de electrodesecación/legrado (<i>curettage</i>) o criocirugía, como tercera línea de tratamiento del carcinoma basocelular nodular de mediano riesgo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Para cada uno de los tratamientos descritos anteriormente, las dosis y la frecuencia de administración se ajustarán según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta la efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 

TABLA 8. Recomendaciones para el tratamiento del carcinoma basocelular de mediano riesgo.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR PRIMARIO DE ALTO RIESGO		
Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo, cuando se requiera ahorrar tejido (periorificial, párpados y dedos).	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA	✓
Se recomienda la cirugía convencional en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo, cuando se requiera ahorrar tejido (periorificial, párpados y dedos) y no se tenga acceso a la cirugía micrográfica de Mohs.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA	✓
En pacientes con carcinoma basocelular de alto riesgo primario, cuando se requiere ahorrar tejido (periorificial, párpados y dedos) y se opte por la cirugía convencional (por falta de disponibilidad de la cirugía micrográfica de Mohs), se recomienda dejar márgenes laterales y profundos amplios, procurando preservar la función del órgano. La pieza quirúrgica se debe orientar en forma precisa con puntos de reparo y el análisis de patología debe ser exhaustivo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA	👤
Se recomienda la cirugía convencional en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo localizado en áreas donde no se requiera ahorrar tejido.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA	✓
En pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo en áreas donde no se requiera ahorrar tejido y en quienes se opte por la cirugía convencional, se recomienda dejar márgenes laterales y profundos amplios. La pieza quirúrgica se debe orientar en forma precisa con puntos de reparo y el análisis de patología debe ser exhaustivo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA	👤
Se recomienda la radioterapia en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo cuando esté contraindicada la cirugía convencional o la cirugía micrográfica de Mohs.	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	✓
Las dosis y la frecuencia de administración de la radioterapia se ajustarán según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta la efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA	👤
En pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo tratados con radioterapia, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar radiodermatitis o de inducir la presentación de un segundo cáncer primario en la zona expuesta a la radioterapia.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA	👤
No se recomiendan el interferón alfa 2b, la terapia fotodinámica o el imiquimod al 5 %, como tratamiento del carcinoma basocelular primario de alto riesgo.	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA	✓

TABLA 9. Recomendaciones para el tratamiento del carcinoma basocelular primario de alto riesgo.

Para una síntesis de las recomendaciones para el tratamiento del carcinoma basocelular según su clasificación de riesgo, revisar las **TABLAS 7, 8, 9 Y 10**.

En la revisión bibliográfica se encontró una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane finalizada en el 2008, con fecha de última búsqueda en el 2006⁹¹. Asimismo, el grupo desarrollador de la guía de práctica clínica buscó ensayos clínicos referentes a este tema publicados posteriormente, con el fin de actualizar la revisión sistemática. A continuación se presentan los resultados

de los estudios incluidos en la revisión sistemática y de los estudios posteriores encontrados.

A. RESECCIÓN QUIRÚRGICA CONVENCIONAL

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Avril, 1997), para determinar la efectividad de la cirugía convencional Vs. la radioterapia, en el cual se incluyeron 347 pacientes, 174 asignados a tratamiento quirúrgico y 173 a radioterapia. Los pacientes







RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BASOCELULAR RECURRENTE	
Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma basocelular recurrente.	FUERTE A FAVOR CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA 
Se recomienda la cirugía convencional en pacientes con carcinoma basocelular recurrente, cuando no se tenga acceso a la cirugía micrográfica de Mohs.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con carcinoma basocelular recurrente tratados con cirugía convencional, se recomienda dejar márgenes laterales y profundos amplios. La pieza quirúrgica se debe orientar en forma precisa con puntos de reparo y el análisis de patología debe ser exhaustivo.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
Se recomienda la radioterapia en pacientes con carcinoma basocelular recurrente cuando esté contraindicada la cirugía micrográfica de Mohs o la cirugía convencional.	PUNTO DE BUENA PRÁCTICA 
Las dosis y la frecuencia de administración de la radioterapia se ajustarán según las características del paciente y según el criterio del médico tratante, teniendo en cuenta la efectividad, los efectos secundarios y el seguimiento del paciente.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con carcinoma basocelular recurrente tratados con radioterapia, se debe tener en cuenta el riesgo de desarrollar radiodermitis o de inducir la presentación de un segundo cáncer primario en la zona expuesta a la radioterapia.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 

TABLA 10. Recomendaciones para el tratamiento del carcinoma basocelular recurrente.

incluidos presentaban carcinomas basocelulares superficiales primarios de hasta 4 cm de diámetro, localizados en cara, y se dejaron márgenes de 2 mm durante la escisión. El tiempo de seguimiento estuvo en un rango de tres a cinco años. En dicho estudio la cirugía convencional demostró ser más efectiva que la radioterapia para evitar recurrencia a cuatro años de seguimiento (RR=0,09; IC_{95%} 0,01-0,69). Los resultados cosméticos también fueron evaluados, tanto por los pacientes como por los médicos tratantes. La cirugía Vs. la radioterapia para tratar el carcinoma basocelular en cara, mostró superioridad en la calificación del resultado estético medido por el paciente a 48 meses (9,1 Vs. 8,1 en escala de satisfacción) y medido por el médico (resultado bueno: 79 % Vs. 40 %) a 48 meses (**CALIDAD MODERADA**).

En un segundo ensayo clínico (Smeets, 2004), incluido en la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la cirugía micrográfica de Mohs frente a la cirugía convencional, tomando como resultado primario la recurrencia. Se trataron 374 pacientes con 408 carcinomas basocelulares primarios y 204 pacientes con 191 carcinomas basocelulares recurrentes, con lesiones

de 1 cm de diámetro y con un margen de 3 mm tras la resección. El seguimiento fue de 30 meses. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencia de carcinoma basocelular primario, entre los pacientes tratados con cirugía micrográfica de Mohs y aquellos tratados con cirugía convencional (RR=0,64; IC_{95%} 0,16-2,4) (**CALIDAD MODERADA**).

En un tercer ensayo clínico (Rhodes, 2004), de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la escisión quirúrgica con la terapia fotodinámica para el manejo del carcinoma basocelular nodular en cara. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario en cara, excluyendo la zona H. A los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento quirúrgico, se les dejó un margen de 5 mm tras la escisión. Al año de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencia de carcinoma basocelular de bajo y mediano riesgo (valorada clínicamente), entre los pacientes tratados terapia fotodinámica con metil-amino-levulinato (*Methyl Amino-levulinate Photodynamic Therapy*, MAL-PDT) y aquellos con cirugía convencional (RR=4,42; IC_{95%} 1-19,47). Sin embargo, existe una mayor tendencia a la recurrencia

con la terapia fotodinámica. La evidencia que sustenta estos resultados presenta problemas de precisión y poder estadístico. Los pacientes y los investigadores evaluaron los resultados cosméticos como mejores con la terapia fotodinámica que con el tratamiento quirúrgico, a los 12 y a los 24 meses de seguimiento ($p < 0,001$) **(CALIDAD BAJA)**.

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Thissen, 2000) en el que se compararon la criocirugía y la cirugía convencional. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, ubicados en cabeza y cuello, dejando un margen de 3 mm tras la resección quirúrgica. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencia del carcinoma basocelular, entre los pacientes tratados con criocirugía y aquellos con cirugía convencional, a un año de seguimiento ($RR=7,00$; $IC_{95\%}$ 0,37-131,96) **(CALIDAD BAJA)**.

En un ensayo clínico publicado después de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹², se compararon el legrado (*curettage*) con criocirugía y la escisión quirúrgica de las lesiones. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario, superficial y nodular, con tamaño menor de 2 cm, ubicado en cabeza y cuello, y con un margen de 3 mm después del procedimiento quirúrgico. No hubo diferencias significativas en la recurrencia a cinco años ($RR=2,2$; $IC_{95\%}$ 0,7-66) ni en la infección de la herida en dos semanas ($RR=0,7$; $IC_{95\%}$ 0,17-3,1). Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, podría ser clínicamente relevante, pues en el grupo con legrado (*curettage*) la recurrencia fue de 19,6 % Vs. 8,4 % en el grupo con cirugía convencional **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la MAL-PDT⁹³. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario nodular, con lesiones entre 6 y 15 mm en el rostro y el cuero cabelludo (excluyendo región medio facial, áreas orbitales y orejas), con lesiones menores de 20 mm en las extremidades o el cuello y con lesiones de más de 30 mm en el tronco. Se dejaron márgenes de 5 mm durante la resección de la lesión. Se encontró que la MAL-PDT, comparada con la cirugía convencional con márgenes de 5 mm, excluyendo lesiones en áreas de alto riesgo, era menos efectiva para prevenir recurrencias a los cinco años ($RR=6,6$; $IC_{95\%}$ 1,5-27,01) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la terapia fotodinámica⁹⁴. En pacientes con carcinoma basocelular primario superficial, excluyendo áreas de alto riesgo, el porcentaje de recurrencias fue significativamente menor con la cirugía convencional (margen de 3 mm) que con la terapia fotodinámica (0 % Vs. 9,3 %), a un año de seguimiento. Según la evaluación de los pa-

cientes, los resultados estéticos al año de seguimiento fueron significativamente mejores con la terapia fotodinámica que con la cirugía convencional ($RR=1,19$; $IC_{95\%}$ 1,08-1,29). Asimismo, fueron significativamente mejores con la terapia fotodinámica, a criterio del médico tratante ($RR=1,6$; $IC_{95\%}$ 1,4-1,9), en el mismo periodo de seguimiento. Los efectos adversos fueron mayores en el grupo sometido a la terapia fotodinámica, en comparación con los sometidos a tratamiento quirúrgico ($RR=2,1$; $IC_{95\%}$ 1,2-3,7) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico⁹⁵ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la cirugía micrográfica de Mohs, en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo (morfeiforme, micronodular, infiltrativo, con diferenciación escamosa), con lesiones de menos de un cm en la zona H, dejando 3 mm de margen tras la resección. En un seguimiento de cinco años, hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias, entre la cirugía convencional y cirugía de Mohs ($RR=1,64$; $IC_{95\%}$ 1,4-1,9), siendo mayor con la cirugía convencional. En pacientes con carcinoma basocelular recurrente, la cirugía micrográfica de Mohs fue más efectiva (curación clínica e histológica) comparada con la cirugía convencional, para disminuir el riesgo de recurrencia ($RR=5,39$; $IC_{95\%}$ 1,18-24,62) a cinco años de seguimiento **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico⁹⁶ posterior a la revisión sistemática, se comparó la terapia fotodinámica con la cirugía convencional, para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario nodular, con diámetros de 20 mm o menos, excluyendo áreas cóncavas o pilosas y dejando un margen de resección de 3 mm en aquellos sometidos a tratamiento quirúrgico. Hubo mayor recurrencia del tumor después de la terapia fotodinámica que después de la cirugía convencional, a 36 meses de seguimiento ($RR=10,8$; $IC_{95\%}$ 2,6-44,9) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico⁹⁷ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la terapia fotodinámica con la cirugía convencional, para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular nodular en cara (52 %) y otras partes del cuerpo (48 %), dejando 3 mm de margen tras la resección quirúrgica. Hubo una recurrencia significativamente mayor después de la terapia fotodinámica que después de la cirugía convencional ($RR=12,9$; $IC_{95\%}$ 3,2-53) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico⁹⁸ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía micrográfica de Mohs con la cirugía convencional, para determinar cuál de ellas presentaba mejores resultados estéticos. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario

y con carcinoma basocelular recurrente en la cara. La cirugía micrográfica de Mohs mostró un mejor resultado estético, comparada con la cirugía convencional, según mediciones hechas mediante una escala, antes y seis meses después de la cirugía ($p < 0,001$) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo⁹⁹ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía micrográfica de Mohs con la cirugía convencional, con el fin de medir el tamaño de los defectos quirúrgicos y del tejido libre de tumor, después del procedimiento. En pacientes con carcinoma basocelular de mediano riesgo, la escisión micrográfica de Mohs mostró menor tamaño en los defectos quirúrgicos (mediana: 116 Vs. 187,7 mm²), así como menos tejido libre de tumor (mediana: 107,7 Vs. 41 mm²) (**CALIDAD MODERADA**).

B. CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS

En un ensayo clínico (Smeets, 2004) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*,⁹¹ se comparó la cirugía micrográfica de Mohs con la cirugía convencional, tomando como resultado primario la recurrencia. Al revisar las características histológicas de los tumores, se encontró que fueron tratados 374 pacientes con 408 carcinomas basocelulares primarios y 204 pacientes con 191 carcinomas basocelulares recurrentes, con lesiones de un cm de diámetro y con margen de 3 mm tras la resección. El seguimiento fue de 30 meses. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencia, entre la cirugía micrográfica de Mohs y la cirugía convencional (RR=0,64; IC_{95%} 0,16-2,64) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico⁹⁸ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía micrográfica de Mohs con la cirugía convencional, para determinar cuál de ellas presentaba mejores resultados estéticos. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario o con carcinoma basocelular recurrente, en la cara. La ci-

rugía micrográfica de Mohs mostró un mejor resultado estético comparada con la cirugía convencional, según mediciones hechas mediante una escala, antes y seis meses después de la cirugía ($p < 0,001$) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico⁹⁵ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la cirugía micrográfica de Mohs, en pacientes con carcinoma basocelular primario de alto riesgo (morfeiforme, micronodular, infiltrativo, con diferenciación escamosa), con tamaño de, al menos, un cm en la zona H, dejando 3 mm de margen tras la resección. En un seguimiento de cinco años, hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias, entre la cirugía convencional y la cirugía de Mohs (RR=1,64; IC_{95%} 1,4-1,9), siendo mayor con la cirugía convencional. En pacientes con carcinoma basocelular recurrente, la cirugía micrográfica de Mohs (con márgenes de 3 mm) fue más efectiva (curación clínica e histológica), comparada con la cirugía convencional, para disminuir el riesgo de recurrencia (RR=5,39; IC_{95%} 1,18-24,62) a cinco años de seguimiento (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo⁹⁹ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía micrográfica de Mohs con la cirugía convencional, con el fin de medir el tamaño de los defectos quirúrgicos y del tejido libre de tumor, después del procedimiento. En pacientes con carcinoma basocelular de mediano riesgo, la escisión micrográfica de Mohs mostró menor tamaño en los defectos quirúrgicos (mediana: 116 Vs. 187,7 mm²), así como menos tejido libre de tumor (mediana: 107,7 Vs. 41 mm²) (**CALIDAD MODERADA**).

C. RADIOTERAPIA

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*,⁹¹ se encontró un ensayo clínico (Hall, 1986) en el que se comparó la radioterapia con la criocirugía para el tratamiento de



Se recomienda la cirugía micrográfica de Mohs como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma basocelular recurrente.

[FUERTE A FAVOR, CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA]

carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario superficial en la cara, el cuello o el tronco, excluyendo la nariz y las zonas cercanas a los bordes de los párpados. La radioterapia fue más efectiva que la crioterapia para evitar la recurrencia, en el primer año de seguimiento (RR=0,11; IC_{95%} 0,03-0,43) **(CALIDAD MODERADA)**.

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se incluyó un ensayo clínico (Avril, 1997), para determinar la efectividad de la cirugía convencional Vs. la radioterapia, donde se observaron 347 pacientes, 174 asignados a tratamiento quirúrgico y 173 a radioterapia. Los pacientes incluidos presentaban carcinomas basocelulares primarios superficiales de hasta cuatro cm de diámetro, localizados en la cara, dejando márgenes de 2 mm durante la escisión. El tiempo de seguimiento estuvo en un rango de tres a cinco años. La cirugía convencional demostró ser más efectiva que la radioterapia para evitar recurrencia a cuatro años de seguimiento (RR=0,09; IC_{95%} 0,01-0,69). También, el resultado cosmético fue valorado por los pacientes y por los médicos tratantes. El resultado estético medido a los 48 meses, fue mejor con la cirugía que con la radioterapia, según la valoración del paciente (9,1 Vs. 8,1 en la escala de satisfacción) y la del médico (resultado bueno: 79 % Vs. 40 %) a 48 meses **(CALIDAD MODERADA)**.

D. CRIOCIRUGÍA O CRIOTERAPIA

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Hall, 1986) en el cual se comparó la radioterapia con la criocirugía para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios superficiales en la cara, el cuello o el tronco, excluyendo la nariz y las zonas cercanas a los bordes de los párpados. La radioterapia fue más efectiva que la crioterapia para evitar la recurrencia del tumor, en el primer año de seguimiento (RR=0,11; IC_{95%} 0,03-0,43) **(CALIDAD MODERADA)**.

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Thissen, 2000) en el cual se compararon la criocirugía y la cirugía convencional. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, ubicados en la cabeza y el cuello, dejando 3 mm de margen tras la resección quirúrgica. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias, entre la criocirugía y la cirugía convencional, a un año de seguimiento (RR=7,00; IC_{95%} 0,37-131,96) **(CALIDAD BAJA)**.

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Wang, 2001) en el cual se comparó la terapia fotodinámica con la criocirugía, para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, ubicados en la cara, el cuello, el

tronco o las extremidades, excepto en la zona H. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias entre la terapia fotodinámica y la criocirugía, a un año de seguimiento, mediante evaluación histológica (RR=1,63; IC_{95%} 0,66-3,98) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico (Basset, 2005) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la terapia fotodinámica con la criocirugía, para el carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares superficiales, aunque no se reportaron detalles del tumor, como el tamaño y la ubicación. No se reportaron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias entre la terapia fotodinámica y la criocirugía, a 12 meses de seguimiento, mediante evaluación clínica (RR=0,5; IC_{95%} 0,22-1,12). La terapia fotodinámica fue más efectiva para lograr un mejor resultado cosmético, con respecto a la criocirugía (89 % Vs. 63 %), mediante evaluación clínica **(CALIDAD BAJA)**.

En un ensayo clínico¹⁰⁰ publicado después de la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la terapia fotodinámica con la crioterapia, para el tratamiento de carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios superficiales ubicados en la cara, las extremidades o el tronco (estos últimos correspondían al 74 % de todos los casos). La terapia fotodinámica no mostró diferencias significativas en la curación clínica a tres meses de seguimiento (RR=1,023; IC_{95%} 0,9666-1,083), ni en la recurrencia a cinco años de seguimiento (RR=1,1; IC_{95%} 0,6-1,9), comparada con la crioterapia **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico publicado después de la revisión sistemática⁹², se comparó el curetaje con criocirugía con la escisión quirúrgica de las lesiones. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, con tamaño menor de dos cm, ubicados en la cabeza y el cuello, y con 3 mm de margen después del procedimiento quirúrgico. El estudio no mostró diferencias significativas en la recurrencia a cinco años (RR=2,2; IC_{95%} 0,7-6,6) ni en la infección de la herida a las dos semanas (RR=0,7; IC_{95%} 0,17-3,1). Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, podría ser clínicamente relevante, pues en el grupo con legrado (*curettage*) la recurrencia fue de 19,6 % Vs. 8,4 % en el grupo con cirugía convencional **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico¹⁰¹ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la criocirugía previa al imiquimod con la criocirugía posterior al imiquimod, para el manejo del carcinoma basocelular superficial. No se observaron diferencias significativas en la curación a seis meses con la criocirugía, antes o después del tratamiento con imiquimod (RR=2,1; IC_{95%} 0,6-7,9), así como tampoco en la recurrencia a un año (RR=0,6; IC_{95%} 0,04-8,5). Este



Se sugiere el uso de terapia fotodinámica, interferón alfa 2b intralesional o de imiquimod al 5%, como tercera línea de tratamiento del carcinoma basocelular de bajo riesgo.

[DÉBIL A FAVOR, CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA, MODERADA]

estudio presentó problemas de poder estadístico por el tamaño insuficiente de la muestra (**CALIDAD BAJA**).

E. ELECTRODESECACIÓN O LEGRADO (CURETTAGE)

En un ensayo clínico publicado después de la revisión sistemática⁹², se comparó el legrado (*curettage*) con criocirugía Vs. la escisión quirúrgica de las lesiones. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, con un tamaño menor de dos cm, ubicados en la cabeza y el cuello, y con 3 mm de margen después del procedimiento quirúrgico. No se demostraron diferencias significativas en la recurrencia a cinco años (RR=2,2; IC_{95%} 0,7-6,6), ni en la infección de la herida a las dos semanas (RR=0,7; IC_{95%} 0,17-3,1). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, podría ser clínicamente relevante, pues en el grupo con curetaje la recurrencia fue de 19,6 % Vs. 8,4 % en el grupo con cirugía convencional (**CALIDAD MODERADA**).

F. TERAPIA FOTODINÁMICA

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un ensayo clínico (Wang, 2001), en el cual se comparó la terapia fotodinámica con la criocirugía, para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, superficiales y nodulares, ubicados en la cara, el cuello, el tronco o las extremidades, excepto en la zona H. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias, mediante evaluación histológica, entre la terapia fotodinámica y la criocirugía, a un año de seguimiento (RR=1,63; IC_{95%} 0,66-3,98) (**CALIDAD MODERADA**).

En la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se encontró un

ensayo clínico (Soler, 2000) en el cual se comparó la terapia fotodinámica con láser, con la terapia fotodinámica con luz halógena. Ingresaron pacientes con carcinomas basocelulares primarios superficiales, menores de tres cm de diámetro y de un mm de profundidad. No hubo diferencias significativas en la recurrencia entre la terapia fotodinámica con láser y la terapia fotodinámica con luz halógena de banda (RR=0,8; IC_{95%} 0,45-1,44). Por otra parte, tampoco hubo diferencias significativas en los resultados cosméticos, entre estas dos modalidades de tratamiento (RR=0,91; IC_{95%} 0,82-1,01) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico (Rhodes, 2004) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la escisión quirúrgica con la terapia fotodinámica, para el manejo del carcinoma basocelular nodular en cara. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios en la cara, excluyendo la zona H. Los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento quirúrgico, fueron tratados dejando cinco mm de márgenes tras la escisión. Al año de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencia de carcinoma basocelular de bajo y mediano riesgo (valorada clínicamente), entre la MAL-PDT y la cirugía convencional (RR=4,42; IC_{95%} 1-19,47). Sin embargo, existe una mayor tendencia a la recurrencia con la terapia fotodinámica. La evidencia que sustenta estos resultados presentó problemas de precisión y poder estadístico. Los resultados cosméticos fueron mejores con la terapia fotodinámica que con el tratamiento quirúrgico, según la evaluación de los pacientes y la de los investigadores, a los 12 y 24 meses de seguimiento (p<0,001) (**CALIDAD BAJA**).

En un ensayo clínico (Basset, 2005) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la terapia fotodinámica con la criocirugía, en el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas

basocelulares superficiales, aunque no se reportaron detalles del tumor, como el tamaño y la ubicación. No se reportaron diferencias significativas en el porcentaje de recurrencias, entre la terapia fotodinámica y la criocirugía, a 12 meses de seguimiento, mediante evaluación clínica ($RR=0,5$; $IC_{95\%}: 0,22-1,12$). La terapia fotodinámica fue más efectiva para lograr un mejor resultado cosmético, con respecto a la criocirugía (89 % Vs. 63 %), mediante evaluación clínica (**CALIDAD BAJA**).

En un ensayo clínico¹⁰² publicado después de la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la terapia fotodinámica con el vehículo PDT, para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios nodulares ubicados en la cara, el tronco o las extremidades. La terapia fotodinámica mostró mayor efectividad comparada con el vehículo PDT, para curación del carcinoma basocelular primario nodular a los seis meses ($RR=2,8$; $IC_{95\%}: 1,9-4,1$). A su vez, con la terapia fotodinámica se presentaron más eventos adversos que con el vehículo PDT, durante los tres meses de seguimiento (**CALIDAD ALTA**).

En un ensayo clínico¹⁰⁰ publicado después de la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la terapia fotodinámica con la crioterapia para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios superficiales, ubicados en la cara, las extremidades o el tronco (estos últimos correspondían al 74 % de todos los casos). La terapia fotodinámica no mostró diferencias significativas en la curación clínica a los tres meses de seguimiento ($RR=1,023$; $IC_{95\%}: 0,9666-1,083$), ni en recurrencia a cinco años de seguimiento ($RR=1,1$; $IC_{95\%}: 0,6-1,9$), comparada con la crioterapia (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la MAL-PDT⁹³. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios nodulares, con lesiones entre 6 y 15 mm en el rostro o el cuero cabelludo (excluyendo la región medifacial, las áreas orbitales y las orejas), con lesiones menores de 20 mm en las extremidades o el cuello, y con lesiones de más de 30 mm en el tronco. Se dejaron márgenes de cinco mm durante la resección de la lesión. El ensayo mostró que la MAL-PDT, comparada con la cirugía convencional con márgenes de cinco mm, en carcinomas basocelulares nodulares primarios (excluyendo áreas de alto riesgo), es menos efectiva para prevenir las recurrencias a cinco años ($RR=6,6$; $IC_{95\%}: 1,5-27,01$) (**CALIDAD MODERADA**).

Un ensayo clínico posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la cirugía convencional con la terapia fotodinámica⁹⁴. En pacientes con carcinoma basocelular primario superficial, excluyendo áreas de

alto riesgo, el porcentaje de recurrencias fue significativamente menor con la cirugía convencional (margen de 3 mm) que con la terapia fotodinámica (0 % Vs. 9,3 %), a un año de seguimiento. Al año de seguimiento, los resultados estéticos fueron significativamente mejores con la terapia fotodinámica que con la cirugía convencional, según la evaluación de los pacientes ($RR=1,19$; $IC_{95\%}: 1,08-1,29$) y la de los médicos tratantes ($RR=1,6$; $IC_{95\%}: 1,4-1,9$). Los efectos adversos fueron mayores con la terapia fotodinámica que con el tratamiento quirúrgico ($RR=2,1$; $IC_{95\%}: 1,2-3,7$) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico⁹⁶ posterior a la revisión sistemática, se comparó la terapia fotodinámica con la cirugía convencional para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinoma basocelular primario nodular, con diámetros de 20 mm o menos, excluyendo áreas cóncavas o pilosas y dejando un margen de resección de 3 mm en aquellos sometidos a cirugía. Con la terapia fotodinámica hubo mayor recurrencia del tumor que con la cirugía convencional, a 36 meses de seguimiento ($RR=10,8$; $IC_{95\%}: 2,6-44,9$) (**CALIDAD MODERADA**).

En un ensayo clínico⁹⁷ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la terapia fotodinámica con la cirugía convencional para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares nodulares en la cara (52 %) y otras partes del cuerpo (48 %), dejando 3 mm de margen tras la resección quirúrgica. Con la terapia fotodinámica se presentó una recurrencia significativamente mayor que con la cirugía convencional ($RR=12,9$; $IC_{95\%}: 3,2-53$) (**CALIDAD MODERADA**).

G. INTERFERÓN

En un ensayo clínico (Cornell, 1990) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó el interferón alfa 2B contra un placebo, para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares nodulares ulcerados y superficiales, ubicados en cualquier parte del cuerpo, con un seguimiento de seis meses. El interferón alfa 2b fue más efectivo que el placebo para disminuir las recurrencias del tumor después del tratamiento ($RR=0,2$; $IC_{95\%}: 0,12-0,32$) (**CALIDAD MODERADA**).

En la misma revisión sistemática⁹¹, otro ensayo clínico (Rugo, 1997) comparó interferón b contra placebo, para el manejo del carcinoma basocelular. El porcentaje de fallas terapéuticas fue mayor en los pacientes tratados con placebo que en aquellos tratados con interferón beta, a los seis meses de seguimiento ($RR=0,55$; $IC_{95\%}: 0,34-0,87$). Sin embargo, el porcentaje de recurrencia con el interferón beta fue de 53 % (**CALIDAD BAJA**).

En un ensayo clínico (Alpsoy, 1996) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se compararon el interferón alfa 2A, el

interferón 2B y una combinación de interferón 2A y 2B. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de fallas terapéuticas, entre los tratamientos con interferón alfa 2A o con interferón 2B y aquel con interferón 2A+2B, a los 6-24 meses de seguimiento. Los porcentajes de curación completa fueron similares entre los tres grupos, sin diferencias significativas (66 %, 66 % y 73 %) **(CALIDAD MUY BAJA)**.

En un ensayo clínico (Eduards, 1990) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó la administración de interferón alfa 2b en una dosis semanal durante tres semanas con una sola dosis, en pacientes con carcinomas basocelulares primarios no morfeiformes. Se encontró que la dosis semanal durante tres semanas fue más efectiva que una sola dosis para disminuir el porcentaje de fallas terapéuticas, en un periodo de seguimiento de seis meses (RR=0,41; IC_{95%} 0,19-0,92) **(CALIDAD MODERADA)**.

H. 5-FLUORACILO

En un ensayo clínico (Miller, 1997) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó el tratamiento con una dosis semanal durante seis semanas de gel inyectable de 5-fluoracilo/epinefrina de 1,0 ml con una dosis única en una semana de gel de 5-fluoracilo/epinefrina de 0,5 ml, para el carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares superficiales y nodulares, de 10 a 15 mm de diámetro, de bajo y mediano riesgo, ubicados en la cabeza, el cuello, el tronco o las extremidades, excluyendo la zona H. En los pacientes con carcinoma basocelular superficial nodular de bajo y mediano riesgo, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de falla terapéutica temprana, entre los dos esquemas terapéuticos, en un periodo de seguimiento de tres meses (RR=2,1; IC_{95%} 0,21-21,39). La evidencia que soportaba estos resultados presentó problemas de precisión y poder estadístico **(CALIDAD MUY BAJA)**.

En un ensayo clínico (Romagosa, 2000) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó el 5-fluoracilo en fosfatidil colina con el 5-fluoracilo en vaselina, para el manejo del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios de grosor moderado, en regiones diferentes a la cara. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de falla terapéutica temprana (16 semanas), entre estos dos esquemas terapéuticos. La evidencia que sustentaba estos resultados presentó problemas de precisión y poder estadístico (n=10 y n=7, respectivamente) (RR=0,23; IC_{95%} 0,03-1,81) **(CALIDAD MUY BAJA)**.

I. IMIQUIMOD

En un metaanálisis (Beutner, 1999, Geisse, 2002, Shumack, 2002A, Shumack, 2002B, Marks, 2001) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*⁹¹, se comparó el imiquimod al 5 % con

el vehículo, para el tratamiento del carcinoma basocelular. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios, nodulares y superficiales, ubicados en la cabeza, el cuello o las extremidades. Se encontró que el tratamiento con imiquimod en crema al 5 % fue más efectivo que el vehículo para evitar la falla terapéutica temprana, en un periodo de seguimiento de tres meses (RR=0,25; IC_{95%} 0,19-0,32). En este mismo estudio, también se reportó que el tratamiento con imiquimod en crema al 5 % hasta por 16 semanas, es más efectivo en altas dosis (dos veces diarias, siete días a la semana) que en bajas dosis (una vez al día, tres veces por semana) dosis, a 12 semanas de seguimiento (RR=0,51; IC_{95%} 0,35-0,75) **(CALIDAD MODERADA)**.

En un ensayo clínico¹⁰³ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la administración de imiquimod al 5 % durante 8 semanas con la administración durante 12 semanas. Se incluyeron pacientes con carcinomas basocelulares primarios nodulares, de menos de 1,5 cm de diámetro, localizados en la cara o el cuerpo, excepto en los párpados. Los resultados del ensayo no mostraron diferencias significativas en la curación histológica (RR=1,01; IC_{95%} 0,76-1,36) entre estos dos tiempos de administración, a las ocho semanas de seguimiento **(CALIDAD BAJA)**.

En un ensayo clínico¹⁰¹ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó la criocirugía previa al imiquimod con la criocirugía posterior al imiquimod, para el manejo del carcinoma basocelular superficial. No se observaron diferencias significativas en la curación a seis meses, con la criocirugía antes o después del tratamiento con imiquimod (RR=2,1; IC_{95%} 0,6-7,9), así como tampoco en la recurrencia a un año (RR=0,6; IC_{95%} 0,04-8,5). Este estudio presentaba problemas de poder estadístico por el tamaño insuficiente de la muestra **(CALIDAD BAJA)**.

J. ZICURE®

En un ensayo clínico¹⁰⁴ posterior a la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó el Zicure® (*solasodine glycosides*) activo con su vehículo, para el tratamiento del carcinoma basocelular. El Zicure® activo mostró una protección significativa (RR=0,5; IC_{95%} 0,3-0,7), comparado con el vehículo, contra la falla del tratamiento. La evidencia que sustentaba esta intervención era insuficiente. El Zicure® activo no mostró diferencias, comparado con su vehículo, en la recurrencia a seis meses (RR=0,4; IC_{95%} 0,1-1,2) ni a un año (RR=0,5; IC_{95%} 0,1-3,7). Sin embargo, comparado con el vehículo, el Zicure® activo incrementó el riesgo de eventos adversos (RR=1,3; IC_{95%} 1,1-1,7). La evidencia que soportaba esta intervención era insuficiente **(CALIDAD MODERADA)**.

"La recurrencia del carcinoma basocelular se ha definido como la reaparición de un tumor previamente tratado en el sitio de la cicatriz o contiguo a esta".

K. CURADERM ^{BEC5}

En un ensayo clínico (Punjabi, 1990) de la revisión sistemática de Bath, *et al.*, se comparó el Curaderm ^{BEC5} con su vehículo, para el tratamiento del carcinoma basocelular. El Curaderm ^{BEC5} es una mezcla estandarizada de glucósidos extraída de la fruta *Solanum sodomaeum*. Se encontró que el Curaderm ^{BEC5} es más efectivo que su vehículo para evitar recurrencias de carcinoma basocelular, al año de seguimiento (RR=0,57; IC_{95%} 0,43-0,77) (CALIDAD MODERADA).

9. ¿Qué factores están asociados a la recurrencia local?

La recurrencia del carcinoma basocelular se ha definido como la reaparición de un tumor previamente tratado en el sitio de la cicatriz o contiguo a esta^{1,105}. El riesgo de recurrencia tumoral depende de múltiples factores que deben tenerse en cuenta durante el abordaje de los pacientes con esta enfermedad. Entre dichos factores se han incluido: la localización topográfica, el tamaño tumoral, el subtipo histológico y el compromiso de los márgenes de resección quirúrgica¹⁰⁶.

Se ha descrito que la mayoría de las recurrencias ocurren en los tres primeros años, con porcentajes reportados de 67 a 70 %, mientras que 18 % se presentan entre los 5 y 10 años^{105,106}.

A. FACTORES DE RIESGO CLÍNICOS

La tasa de recurrencia y el potencial destructivo determinan la categorización del riesgo según la localización anatómica; los carcinomas basocelulares que aparecen en la zona H se consideran los de mayor riesgo, los que aparecen en el cuero cabelludo y la frente, de riesgo intermedio, y aquellos del cuello, el tronco y las extremidades, los de menor riesgo^{105,107}.

El tamaño de la lesión, y más exactamente su diá-

metro, es un riesgo independiente para recurrencia. Se considera que las lesiones mayores de 2 cm tienen un mayor riesgo de recurrir que aquellas de menor tamaño^{105,107,108} y los tumores grandes se asocian con un mayor compromiso perineural¹⁰⁹. Otro factor de riesgo para recurrencia es la competencia inmunitaria del individuo; se ha encontrado que los pacientes positivos para VIH presentan elevadas tasas de recurrencia, en comparación con los inmunocompetentes (13,8 % Vs. 2,9 % respectivamente)^{110,111}.

B. FACTORES DE RIESGO HISTOPATOLÓGICOS

Aproximadamente, el 20 % de los carcinomas basocelulares tienen un comportamiento agresivo y destructivo, presentando una expansión subclínica y mayor riesgo de recurrencia. Histológicamente, existen unos patrones más agresivos que otros: los de patrón trabecular, morfeiforme y micronodular han mostrado recurrencias clínicas de 27 % en seguimientos a 6,5 años¹⁰⁵. Asimismo, existen subtipos histológicos que presentan mejores tasas de mejoría con el tratamiento primario, entre los que se incluye el subtipo superficial¹¹². La invasión perineural, es decir, el compromiso tumoral en el perineuro, se ha descrito en 0,2 a 3,8 % de los casos^{113,114} y es un factor importante a la hora de predecir la agresividad del carcinoma basocelular¹⁰⁹.

Hay que tener en cuenta que puede producir lesiones "intercaladas o en saltos" (*skip lesions*) por fuera de los márgenes de resección, lo que dificulta evidenciar los márgenes positivos y confiere un mayor riesgo de recurrencia a estos tumores, ya que podría tratarse de lesiones interpretadas erróneamente como completamente reseçadas¹¹⁵. Ocurre en los tumores agresivos o recurrentes, especialmente en aquellos localizados en la región preauricular, la malar y la periocular¹¹³, en los de mayor tamaño¹⁰⁹ y en más del 50 % de los pacientes que han recibido radioterapia previa¹¹⁶.

Los patrones histológicos que suelen tener mayor compromiso perineural, como en otros factores pre-




RECOMENDACIONES PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA BASOCELULAR	
En pacientes con carcinoma basocelular se recomienda hacer seguimiento para evaluar la recurrencia de la lesión tratada, cada cuatro meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y, a partir del tercer año, de forma anual hasta los cinco años, por parte del médico tratante.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda hacer un examen físico completo para la búsqueda activa de nuevos tumores y de recurrencia de la lesión tratada, cada año de por vida, en servicios de atención primaria.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 
En pacientes con antecedentes o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda hacer consejería sobre el riesgo de recurrencia de la lesión primaria y la aparición de nuevas lesiones, así como educación sobre medidas de protección solar y autoexamen de la piel.	CONSENSO DE EXPERTOS, AUSENCIA DE EVIDENCIA 

TABLA 11. Recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con carcinoma basocelular.

dictores de alto riesgo mencionados antes, son el trabecular, el morfeiforme y el basoescamoso. Los hombres han mostrado tener un mayor porcentaje de compromiso perineural, en comparación con las mujeres, en algunas series¹⁰⁹. Algunos tumores presentan múltiples subtipos histológicos y es el patrón más agresivo el que determina el riesgo de recurrencia y el abordaje necesario para el tratamiento¹⁰⁵. El tener compromiso de los márgenes después de la resección tumoral, confiere un mayor riesgo de recurrencia^{5,108}, de hasta el 86 %¹⁰⁷. En una cohorte en la cual se incluyeron 1.062 pacientes con resección de carcinoma basocelular, se presentó un porcentaje de recurrencia del 4 %. Se encontró que aquellos pacientes con bordes reportados con compromiso tumoral residual, presentaron cuatro veces más riesgo de recurrencia que aquellos con bordes negativos (OR=4,31; IC_{95%} 1,82-10,22; p=0,001)¹¹⁷.

10. ¿Cuál es el seguimiento indicado para los pacientes con carcinoma basocelular?

En el *Royal Victoria Hospital* de Belfast se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el cual se evaluaron las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de carcinoma basocelular durante dos años desde la escisión quirúrgica. Se encontró que, de 114 pacientes con 121 lesiones, solo se registraron dos recurrencias. El riesgo de un nuevo carcinoma basocelular fue de 11,6 % en el primer año y de 6,3

% en el segundo¹¹⁸ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En una cohorte retrospectiva estudiada en un departamento de dermatología con 1.016 pacientes con 1.593 lesiones de carcinoma basocelular, se encontró que el sitio de la lesión, el estadio T y el método de tratamiento, fueron factores de predicción de recurrencia. Las lesiones del cuero cabelludo implicaron un riesgo de recurrencia de 2,8 veces (OR=2,8; IC_{95%} 1,5-5,3), en comparación con otras localizaciones. Comparado con el T1, el estadio T2 y el T3 implicaron un riesgo de recurrencia de dos y tres veces, respectivamente. La radioterapia y la escisión quirúrgica tuvieron la menor tasa de recurrencia, mientras que el curetaje y la terapia fotodinámica mostraron un riesgo de recurrencia de 70 % a cinco años. Las lesiones recurrentes incrementaron en 1,8 veces el riesgo de nuevas recurrencias (IC_{95%} 1,4-2,2), comparadas con lesiones nuevas¹¹⁹ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En una revisión sistemática sobre formas de tratamiento del carcinoma basocelular, se demostró que las lesiones manejadas con cirugía micrográfica de Mohs tuvieron la menor tasa de recurrencia a cinco años, seguida por la escisión quirúrgica, la criocirugía, el curetaje y la electrodesecación¹²⁰ (**CALIDAD MUY BAJA**).

En relación con la remisión de los pacientes a los servicios primarios de atención, la guía sugiere que esto debe ocurrir cuando el tratamiento esté completo y dependerá de la lesión y del tratamiento, así como del consenso entre el especialista y el servicio de referencia¹²¹. Dandurand, et al., recomiendan el seguimiento clínico de los pacientes, ya que se sugiere que hay evidencia de riesgo de recurrencia y de mayor riesgo de nuevas lesiones de carcinoma basocelular (33 a 70 % en tres años), por lo

que recomiendan el seguimiento anual por, al menos, cinco años e, idealmente, de por vida. Consideran que la frecuencia debería ser mayor si hay factores de riesgo y que toda la superficie cutánea debe ser examinada para diagnosticar y tratar pequeñas lesiones tan pronto como sea posible¹²². Según Telfer, *et al.*, se considera que en el seguimiento de los pacientes se deben tener en cuenta las características del tumor y el tratamiento empleado. Consideran que la tasa de recurrencia en los pacientes con carcinoma basocelular primario tratados por especialistas es baja, aunque en aquellos con carcinoma basocelular recurrente, especialmente con recurrencias múltiples, es muy alta. La frecuencia de seguimiento en estos pacientes depende de la tasa de crecimiento de los tumores, teniendo en cuenta que la evidencia sugiere que la recurrencia puede tardar en aparecer hasta cinco años y que hasta 18 % de los carcinomas basocelulares recurrentes pueden tardar incluso más¹⁹.

11. ¿Qué factores se han asociado con metástasis del carcinoma basocelular?

Aunque se considera al carcinoma basocelular como un tumor de bajo grado de malignidad, puede ser agresivo localmente¹²³, producir compromiso perineural¹²⁴ y, en algunos casos, metástasis¹¹³. La mayoría de los carcinomas basocelulares crecen lentamente, pero si se dejan sin tratamiento, pueden invadir el tejido celular subcutáneo, el músculo subyacente e, inclusive, el hueso.

La invasión perineural se ha observado en 0,2 a 3,8 % de los casos^{114,124,125} y se considera un factor de mal pronóstico¹²⁶. La invasión ocurre en los tumores agresivos o recurrentes, especialmente en aquellos localizados en la región preauricular, la malar y la periocular^{113,126,127}, en los de mayor tamaño¹⁰⁹ y en más del 50 % de los pacientes que han recibido radioterapia previa¹¹⁶. Los subtipos histopatológicos que más se han asociado a compromiso perineural son el infiltrativo, el morfeiforme y el basoescamoso¹⁰⁹.

Las metástasis del carcinoma basocelular son infrecuentes, se han reportado en el 0,0028 a 0,55 % de los casos¹¹³. La diseminación ocurre a ganglios linfáticos (60 %), pulmones (42 %), huesos (20 %), piel (10 %) y a otros órganos (duramadre, pericardio, miocardio, riñón, glándula suprarrenal, tiroides, diafragma, páncreas y cerebro)¹²⁸. El compromiso pulmonar puede presentarse por aspiración de células tumorales de carcinoma basocelular invasivo, de las cavidades nasal y oral¹²⁹.

Los criterios diagnósticos para el carcinoma basocelular metastásico fueron establecidos por Latte y Kessler¹³⁰, y son los siguientes:

1. Tumor primario originado en la epidermis o en la piel folicular, no en las membranas mucosas.
2. Tumor que se disemina a un sitio distante, sin extensión local.
3. Tanto el tumor primario como el metastásico tienen una imagen histológica de carcinoma basocelular.

Boswell, *et al.*¹³¹, con base en diferentes estudios, resumen los factores de riesgo relacionados con el carcinoma basocelular metastásico. Los factores de riesgo para desarrollar carcinoma basocelular metastásico, son:

1. Tamaño tumoral mayor de dos cm.
2. Localización en la cabeza y en el cuello.
3. Tumor recurrente, resistente al tratamiento.
4. Radioterapia previa.
5. Múltiples tumores primarios.
6. Profundidad del tumor.
7. Invasión perineural y perivascular.
8. Piel clara.
9. Sexo masculino.
10. Trisomía del cromosoma 6¹³².

En cuanto al tamaño tumoral, se ha encontrado que la incidencia de metástasis es del 2 % para tumores mayores de tres cm de diámetro, aumenta a 25 % para tumores mayores de cinco cm de diámetro y a 50 % para los mayores de 10 cm de diámetro¹²⁶.

El 85 % de los casos de carcinoma basocelular metastásicos se localizan en la cabeza y el cuello^{113,116}. Son más frecuentes en hombres que en mujeres, con una relación 2:1. El grupo más afectado son los caucásicos entre los 20 y los 60 años, con pocos casos reportados en negros. La edad promedio de inicio del tumor primario es 45 años y el intervalo promedio entre la aparición de la lesión primaria y el inicio de la metástasis es 9 años, pero ha llegado a ocurrir después de 45 años. El pronóstico de los tumores metastásicos es pobre y la expectativa de vida varía entre ocho meses y siete años^{113,133}.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL

Debido a que no existe consenso sobre cuál debe ser el tiempo que debe transcurrir para la actualización de una guía de práctica clínica, el grupo desarrollador considera que estos procesos deben ocurrir según se requieran, teniendo en cuenta la generación de nueva 'evidencia' científica que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones. Dado que en esta guía no se abordan algunos aspectos de la atención integral del paciente con cáncer de piel no melanoma, deben facilitarse

tarse procesos que permitan la generación de recomendaciones al respecto.

El grupo desarrollador considera que la actualización de esta guía de práctica clínica debe darse antes de cinco años. Sin embargo, las recomendaciones complementarias a las aquí descritas y las que considere pertinentes el Ministerio de Salud y Protección Social, pueden modificarse o actualizarse en un tiempo más corto, dependiendo no solo de las necesidades observadas, sino de los cambios en el conocimiento.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

Este documento se ha elaborado en el marco de la Convocatoria 563/2012 de Colciencias, bajo la dirección de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y el Instituto Nacional de Cancerología, y el soporte científico de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. El propósito de la convocatoria fue la elaboración de una “Guía de atención integral en cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular” para el Ministerio de Salud y Protección Social, la cual está compuesta por una guía de práctica clínica basada en la ‘evidencia’ en sus versiones completa y de rápida referencia, un grupo de evaluaciones económicas y una guía informativa para pacientes y cuidadores.

Financiación: Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud, Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación en Salud, Colciencias, Convocatoria 563/2012, Contrato 469-2012, Código de proyecto 5007-563-35261

CONFLICTOS DE INTERESES

A partir del momento en el que se estructuró la propuesta y se conformó el Grupo Desarrollador de la Guía, se declararon y evaluaron los posibles conflictos de intereses. Una vez la propuesta fue aprobada para su ejecución, nuevamente, y basados en lo planteado por la “Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema de General de Seguridad Social en Salud colombiano” del Ministerio de Salud y Protección Social, el grupo de expertos clínicos, expertos en metodología y el equipo de evaluación económica revisaron y declararon sus posibles conflictos de intereses. Un comité ad hoc revisó cada caso y se pronunció frente al particular. Los detalles se presentan en la versión completa de la presente guía.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

La información y los datos contenidos en esta guía de práctica clínica, son el resultado de un proceso de investigación riguroso, realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador, el cual estuvo integrado por investigadores de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, el Instituto Nacional de Cancerología, el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E, y algunos miembros de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. El ente financiador hizo seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando la libertad no condicionada de los contenidos de la guía. Todos los miembros del Grupo Desarrollador, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflictos de interés.

DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el Artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Ministerio de Salud y Protección Social y al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar, de acuerdo con el Artículo 30 de la misma ley. Esta guía hace parte de un grupo de guías de práctica clínica que incorporan consideraciones económicas y de implementabilidad en el contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano, que se desarrollaron por iniciativa del Ministerio de la Salud y Protección Social en temas prioritarios y de alta prevalencia en el país.

GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

EXPERTOS TEMÁTICOS

Álvaro Enrique Acosta Madieto De Hart

Especialista en Dermatología. Especialista en Dermatología Oncológica y Cirugía Dermatológica. Coordinador, Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología. Investigador principal. Líder clínico de la Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Profesor titular, Universidad Nacional de Colombia.

Xavier Rueda Cadena

Especialista en Dermatología. Especialista en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología.

Coinvestigador Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular. Coordinador clínico de las Guías de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

John Alexander Nova Villanueva

Especialista en Dermatología. Magíster en Epidemiología Clínica. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, CDFLLA. Coinvestigador de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Coordinador clínico, Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular

Martha Cecilia Valbuena Mesa

Especialista en Dermatología. Especialista en Fotodermatología. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, CDFLLA. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Hugo Eduardo Herrera Nossa

Especialista en Dermatología. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Asocolderma. Universidad El Bosque. Coinvestigador de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Ana Francisca Ramírez Escobar

Especialista en Dermatología. Especialista en Dermatología Oncológica. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Asocolderma. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Victoria Eugenia Franco Correa

Especialista en Dermatología. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, CDFLLA. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Guillermo Jiménez Calfat

Especialista en Dermatología. Especialista en Dermatología Oncológica y Cirugía Dermatológica. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Asocolderma. Coinvestigador de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Mariam Carolina Rolón Cadena

Especialista en Dermatopatología. Patóloga oncóloga. Instituto Nacional de Cancerología. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Enrique Cadena Piñeros

Especialista en Cirugía de cabeza y Cuello. Instituto Na-

cional de Cancerología. Coinvestigador de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

EQUIPO METODOLÓGICO

Guillermo Sánchez Vanegas

Especialista en Epidemiología General. Magíster en Epidemiología Clínica. Doctor en Salud Pública. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Coordinador Metodológico de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Andrea Esperanza Rodríguez Hernández

Especialista en Estadística Aplicada. Magíster en Epidemiología Clínica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Coordinadora metodológica y epidemióloga senior de la Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Equipo de Plan de Implementación e Indicadores de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Ingrid Arévalo Rodríguez

Magíster en Epidemiología Clínica. PhD (c) Medicina Preventiva y Salud Pública. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Coordinadora metodológica y epidemióloga senior de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Coinvestigadora de la Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular

Magda Cepeda Gil

Magíster en Epidemiología Clínica. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Epidemióloga de la Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular. Epidemióloga coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica

Omar Darío Segura

Magíster en Epidemiología Clínica. Epidemiólogo de Campo. PhD (C) en Salud Pública. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Epidemiólogo de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica. Epidemiólogo coinvestigador de la Guía de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular

Celmira Laza Vásquez

Especialista en Epidemiología General. Máster en Enfermería. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Coordinadora, Componente Cualitativo de Parti-

cipación de Pacientes. Coinvestigadora de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Mónica Patricia Ballesteros Silva

Especialista en Epidemiología General. Máster en Epidemiología Clínica. Máster en Salud Pública. PhD (C) en Medicina Preventiva y Salud Pública. Centro Cochrane Iberoamericano. Redactor general de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

EQUIPO DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

Óscar Gamboa Garay

Especialista en Estadística. Magíster en Economía. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Instituto Nacional de Cancerología. Coordinador, Componente de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Carlos Adolfo Gamboa Garay

Economista. Instituto Nacional de Cancerología. Co-investigador del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Teófilo Lozano Apache

Ingeniero industrial. Especialista en Estadística. Instituto Nacional de Cancerología. Coinvestigador del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Ana Milena Gil Quijano

Fonoaudióloga. Magíster en Salud y Seguridad en el Trabajo. Instituto Nacional de Cancerología. Coinvestigadora del Equipo de Evaluación Económica de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

ESTUDIANTES DE POSTGRADO VINCULADOS AL GRUPO DESARROLLADOR

Mauricio Gamboa Arango.

Residente de Dermatología. Fundación Universitaria Sanitas. Aprendizaje en desarrollo de Guías de Atención Integral.

Jenny González Arboleda

Residente de Dermatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Aprendizaje en desarrollo de Guías de Atención Integral.

Claudia Ximena Carvajal Montoya

Residente de Dermatología. Fundación Universitaria Sanitas. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, CDFLIA. Aprendizaje en desarrollo de Guías de Atención Integral.

Carolina Solórzano

Residente de Dermatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS). Aprendizaje en desarrollo de Guías de Atención Integral.

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Guillermo Sánchez Vanegas

Especialista en Epidemiología General. Magíster en Epidemiología Clínica. Doctor en Salud Pública. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Director de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

Diana Carolina Buitrago García

Enfermera, Especialización en Epidemiología Clínica, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS. Coordinadora administrativa de las Guías de Práctica Clínica de Carcinoma Basocelular, Carcinoma Escamocelular y Queratosis Actínica.

ASISTENTES ADMINISTRATIVOS

Yuli Paola Agudelo Camargo

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS, marzo a diciembre de 2013.

Leidy Johanna León Murcia

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, FUCS.

REFERENCIAS

1. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166:1069-80.
2. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgard R. Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*. 2012;122:455-63.
3. Chinem VP, Miot HA. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2011;86:292-305.
4. Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Ware RS, Neale RE, Williams GM, van der Pols JC, et al. Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population. *J Invest Dermatol*. 2009;129:323-8.
5. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F, Castañeda C. Incidencia de cáncer de piel en Colombia, años 2003-2007. *Piel*. 2011;26:171-7.
6. Chen JG, Fleischer AB Jr., Smith ED, Kancler C, Goldman ND, Williford PM, et al. Cost of nonmelanoma skin cancer treatment in the United States. *Dermatol Surg*. 2001;27:1035-8.

7. Housman TS, Feldman SR, Williford PM, Fleischer AB, Jr., Goldman ND, Acostamadiedo JM, *et al.* Skin cancer is among the most costly of all cancers to treat for the Medicare population. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:425-9.
8. Pfeifer GP, Besaratinia A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem Photobiol Sci.* 2012;11:90-7.
9. Lucas R, McMichael T, Smith W, Armstrong B. Solar ultraviolet radiation: Global burden of disease from solar ultraviolet radiation. Geneva: World Health Organization; 2010.
10. Wehner MR, Shive ML, Chren MM, Han J, Qureshi AA, Linos E. Indoor tanning and non-melanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e5909.
11. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F. Risk factors for basal cell carcinoma: a study from the national dermatology center of Colombia. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:294-300.
12. Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Tormo MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, *et al.* The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
13. Stratigos AJ, Forsea AM, van der Leest RJ, de Vries E, Nagore E, Bulliard JL, *et al.* Euromelanoma: A dermatology-led European campaign against nonmelanoma skin cancer and cutaneous melanoma. Past, present and future. *Br J Dermatol.* 2012;167(Suppl.2):99-104.
14. Kornek T, Augustin M. Skin cancer prevention. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11:283-98.
15. Shih ST, Carter R, Sinclair C, Mihalopoulos C, Vos T. Economic evaluation of skin cancer prevention in Australia. *Prev Med.* 2009;49:449-53.
16. Ministerio de la Protección Social-Colciencias-CEIS. Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: 2010.
17. Ministerio de la Protección Social-Colciencias-CEIS. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá, Centro de Estudios e Investigación en Salud; 2013.
18. Guía de práctica clínica sobre la atención al parto normal. Bilbao: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA), Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (Avalia-t). Fecha de consulta: 1º de junio de 2011. Disponible en: http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-guia-de-practicaclinica?p_p_id=EXT_8_INSTANCE_Yle8&p_p_lifecycle=o&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-3&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&EXT_8_INSTANCE_Yle8_struts_action=%2Fext%2Fpredisenada%2Fvista_Previa&EXT_8_INSTANCE_Yle8_contenidoId=57717&EXT_8_INSTANCE_Yle8_version=1.5
19. Telfer NR, Colver GB, Morton CA. Guidelines for the management of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2008;159:35-48.
20. Patel RV, Frankel A, Goldenberg G. An update on nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011;4:20-7.
21. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. Interventions for basal cell carcinoma of the skin: systematic review. *BMJ.* 2004;329:705.
22. Pintel B, Mojallal A. Diagnosis and treatment management of basal cell skin carcinoma - guidelines analysis. *Ann Chir Plast Esthet.* 2012;57:92-105.
23. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer.* 2007;121:2105-8.
24. Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-1996. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:528-36.
25. Abarca JF, Casiccia CC. Skin cancer and ultraviolet-B radiation under the Antarctic ozone hole: southern Chile, 1987-2000. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2002;18:294-302.
26. Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, Farah AB, Ferreira LM. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras.* 2006;21:66-73.
27. Alfaro A CL, Rodríguez OM. Cáncer de piel. Estudio epidemiológico a 10 años en derechohabientes del ISSSTE en Nuevo León. *Dermatología Rev Mex.* 2010;54:321-5.
28. Nova-Villanueva J, Sánchez-Vanegas G, Porras de Quintana L. Skin cancer: a Colombian reference centre's epidemiological profile 2003-2005. *Rev Salud Pública (Bogotá).* 2007;9:595-601.
29. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006;19(Suppl.2):S127-47.
30. Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Buenos Aires; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
31. Baccard M, Verola O. Basal cell carcinoma. *Ann Dermatol Venerol.* 2007;134:593-4.
32. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H, *et al.* Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer.* 1990;65:2811-7.
33. López RFR, Martínez LAD. Características clínicas de los pacientes con carcinoma basocelular. Una serie de 305 casos en Bucaramanga. *MedUNAB.* 2010;5:69-74.
34. Zemelman V, Valenzuela CY, Fich F, Roa J, Honeyman J. Assessment of clinical diagnostic accuracy for skin cancer. *Rev Med Chil.* 2003;131:1421-7.
35. Rueda X, Acosta de Hart A, Aristizábal L, Fierro E. Guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma basocelular. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16:102-17.
36. Cajina-Vázquez A. Carcinoma basocelular. *Rev Med Cos Cen.* 2012;69:325-9.
37. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular - Guía de recomendaciones, 2005 Argentina: Sociedad Argentina de Dermatología; 2005. Consultado en Febrero 2014. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/revista/pdf/basoespino.pdf>.
38. Maloney ME. Histology of basal cell carcinoma. *Clin Dermatol.* 1995;13:545-9.
39. Maier T, Braun-Falco M, Hinz T, Schmid-Wendtner MH, Ruzicka T, Berking C. Morphology of basal cell carcinoma in high definition optical coherence tomography: en-face and slice imaging mode, and comparison with histology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e97-104.
40. Schwartz RA. Basal cell carcinoma. In: *Skin Cancer: Recognition and Management*. Second edition. New Jersey. John Wiley & Sons; 2008. p.87-104.

41. Kamyab-Hesari K, Seirafi H, Naraghi ZS, Shahshahani MM, Rahbar Z, Damavandi MR, *et al.* Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(2):250-253.
42. Firnhaber JM. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician.* 2012;86:161-8.
43. Nouri K, Ballard C, Patel A, Anadolu-Brasie, R. Basal Cell Carcinoma. New York: McGraw-Hill Medical; 2008.
44. Ebade TL, Lee EH, Dusza SW, Busam KJ, Nehal KS. Clinical value of paraffin sections in association with Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg.* 2012;38:1631-8.
45. Weinstein MC, Brodell RT, Bordeaux J, Honda K. The art and science of surgical margins for the dermatopathologist. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:737-45.
46. Connolly SM, Baker DR, Coldiron BM, Fazio MJ, Storrs PA, Vidos AT, *et al.* Appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:531-50.
47. Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, *et al.* Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.* 2004;151:170-8.
48. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol.* 2001;137:1162-8.
49. Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF, Bogavac AN, Bjekic MD, Marinkovic JM, *et al.* Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2000;39:611-6.
50. Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:2006-11.
51. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2005;353:2262-9.
52. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, *et al.* Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer.* 2006;94:743-51.
53. Armstrong BK, Krickler A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol B.* 2001;63:8-18.
54. McKenzie RL, Aucamp PJ, Bais AF, Bjorn LO, Ilyas M. Changes in biologically-active ultraviolet radiation reaching the Earth's surface. *Photochem Photobiol Sci.* 2007;6:218-31.
55. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.* 1988;124:869-71.
56. Fitzpatrick T. Soleil et peau. *J Med Esthet.* 1975;2:33-4.
57. Sánchez G, Nova J. Reliability and reproducibility of the Fitzpatrick phototype scale for skin sensitivity to ultraviolet light. *Biomédica.* 2008;28:544-50.
58. World Health Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUM programme WHO. Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://www.who.int/uv/en/>.
59. US EPA, OAR, OAP, SPD. UV Index Scale [Overviews and Factsheets]. EPA; 2013 [updated 2013-02-04. Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://www2.epa.gov/sunwise/uv-index-scale>.
60. Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales de Colombia. El índice ultravioleta: IDEAM; 2013 Fecha de consulta: 16 de diciembre de 2013. Disponible en: <http://institucional.ideam.gov.co/jsp/1036>.
61. Abar BW, Turrissi R, Hillhouse J, Loken E, Stapleton J, Gunn H. Preventing skin cancer in college females: heterogeneous effects over time. *Health Psychol.* 2010;29:574-82.
62. Armstrong AW, Watson AJ, Makredes M, Frangos JE, Kimball AB, Kvedar JC. Text-message reminders to improve sunscreen use: a randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Arch Dermatol.* 2009;145:1230-6.
63. Pagoto SL, Schneider KL, Oleski J, Bodenlos JS, Ma Y. The sunless study: a beach randomized trial of a skin cancer prevention intervention promoting sunless tanning. *Arch Dermatol.* 2010;146:979-84.
64. Crane LA, Schneider LS, Yohn JJ, Morelli JG, Plomer KD. "Block the sun, not the fun": evaluation of a skin cancer prevention program for child care centers. *Am J Prev Med.* 1999;17:31-7.
65. Buller DB, Reynolds KD, Ashley JL, Buller MK, Kane IL, Stabell CL, *et al.* Motivating public school districts to adopt sun protection policies: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 2011;41:309-16.
66. Sancho-Garnier H, Pereira B, Cesarini P. A cluster randomized trial to evaluate a health education programme "Living with Sun at School". *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9:2345-61.
67. Crane LA, Asdigian NL, Baron AE, Aalborg J, Marcus AC, Mokro-hisky ST, *et al.* Mailed intervention to promote sun protection of children: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med.* 2012;43:399-410.
68. Hunter S, Love-Jackson K, Abdulla R, Zhu W, Lee JH, Wells KJ, *et al.* Sun protection at elementary schools: a cluster randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:484-92.
69. Zhang M, Qureshi AA, Geller AC, Frazier L, Hunter DJ, Han J. Use of tanning beds and incidence of skin cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:1588-93.
70. Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattey MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:224-6.
71. Autier P, Dore JF, Negrier S, Lienard D, Panizzon R, Lejeune FJ, *et al.* Sunscreen use and duration of sun exposure: a double-blind, randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1304-9.
72. van der Pols JC, Williams GM, Neale RE, Clavarino A, Green AC. Long-term increase in sunscreen use in an Australian community after a skin cancer prevention trial. *Prev Med.* 2006;42:171-6.
73. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med.* 1993;329:1147-51.
74. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol.* 2003;139:451-5.
75. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, *et al.* Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;354:723-9.
76. Seite S, Moyal D, Verdier MP, Hourseau C, Fourtanier A. Accumulated p53 protein and UVA protection level of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:3-9.
77. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, *et al.* Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol.* 2012;132:1583-90.

78. Wei Q, Matanoski GM, Farmer ER, Strickland P, Grossman L. Vitamin supplementation and reduced risk of basal cell carcinoma. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:829-36.
79. Gamba CS, Stefanick ML, Shikany JM, Larson J, Linos E, Sims ST, *et al*. Low-fat diet and skin cancer risk: the women's health initiative randomized controlled dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1509-19.
80. Hughes MC, van der Pols JC, Marks GC, Green AC. Food intake and risk of squamous cell carcinoma of the skin in a community: the Nambour skin cancer cohort study. *Int J Cancer*. 2006;119:1953-60.
81. Ibiebele TI, van der Pols JC, Hughes MC, Marks GC, Williams GM, Green AC. Dietary pattern in association with squamous cell carcinoma of the skin: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1401-8.
82. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, *et al*. Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1835-44.
83. Clouser MC, Roe DJ, Foote JA, Harris RB. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on non-melanoma skin cancer incidence in the SKICAP-AK trial. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2009;18:276-83.
84. Caccialanza M, Percivalle S, Piccinno R, Brambilla R. Photoprotective activity of oral polypodium leucotomos extract in 25 patients with idiopathic photodermatoses. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:46-7.
85. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Goukassian D, Rius-Diaz F, Mihm MC, *et al*. Oral polypodium leucotomos extract decreases ultraviolet-induced damage of human skin. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:910-8.
86. Saliou C, Rimbach G, Moini H, McLaughlin L, Hosseini S, Lee J, *et al*. Solar ultraviolet-induced erythema in human skin and nuclear factor-kappa-B-dependent gene expression in keratinocytes are modulated by a French maritime pine bark extract. *Free Radic Biol Med*. 2001;30:154-60.
87. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, Stevens MM, Mandel JS, Spencer SK, *et al*. A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1990;323:789-95.
88. Miller SJ, Alam M, Andersen J, Berg D, Bichakjian CK, Bowen G, *et al*. Basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:836-64.
89. Brodland DG. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Clin Dermatol*. 1995;13:551-7.
90. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Schipper V, Werner J, *et al*. Short German guidelines: basal cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(Suppl.1):S2-4.
91. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; CD003412.
92. Kuijpers DI, Thissen MR, Berretty PJ, Ideler FH, Nelemans PJ, Neumann MH. Surgical excision versus curettage plus cryosurgery in the treatment of basal cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:579-87.
93. Rhodes LE, de Rie MA, Leifsdottir R, Yu RC, Bachmann I, Goulden V, *et al*. Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy Vs. surgery for nodular basal cell carcinoma. *Arch Dermatol*. 2007;143:1131-6.
94. Szeimies RM, Ibbotson S, Murrell DF, Rubel D, Frambach Y, de Berker D, *et al*. A clinical study comparing methyl aminolevulinate photodynamic therapy and surgery in small superficial basal cell carcinoma (8-20 mm), with a 12-month follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:1302-11.
95. Mosterd K, Krekels GA, Nieman FH, Ostertag JU, Essers BA, Dirksen CD, *et al*. Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up. *Lancet Oncol*. 2008;9:1149-56.
96. Mosterd K, Thissen MR, Nelemans P, Kelleners-Smeets NW, Janssen RL, Broekhof KG, *et al*. Fractionated 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy Vs. surgical excision in the treatment of nodular basal cell carcinoma: results of a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008;159:864-70.
97. Roozeboom MH, Aardoom MA, Nelemans PJ, Thissen MR, Kelleners-Smeets NW, Kuijpers DI, *et al*. Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: A randomized controlled trial with at least 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):280-7.
98. Essers B, Nieman F, Prins M, Smeets N, Neumann H. Perceptions of facial aesthetics in surgical patients with basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1209-14.
99. Muller FM, Dawe RS, Moseley H, Fleming CJ. Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome. *Dermatol Surg*. 2009;35:1349-54.
100. Basset-Seguín N, Ibbotson SH, Emtestam L, Tarstedt M, Morton C, Maroti M, *et al*. Topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus cryotherapy for superficial basal cell carcinoma: a 5 year randomized trial. *Eur J Dermatol*. 2008;18:547-53.
101. Gaitanis G, Alexopoulos EC, Bassukas ID. Cryosurgery is more effective in the treatment of primary, non-superficial basal cell carcinomas when applied during and not prior to a five week imiquimod course: a randomized, prospective, open-label study. *Eur J Dermatol*. 2011;21:952-8.
102. Foley P, Freeman M, Menter A, Siller G, El-Azhary RA, Gebauer K, *et al*. Photodynamic therapy with methyl aminolevulinate for primary nodular basal cell carcinoma: results of two randomized studies. *Int J Dermatol*. 2009;48:1236-45.
103. Eigentler TK, Kamin A, Weide BM, Breuninger H, Caroli UM, Mohrle M, *et al*. A phase III, randomized, open label study to evaluate the safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied thrice weekly for 8 and 12 weeks in the treatment of low-risk nodular basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:616-21.
104. Punjabi S, Cook LJ, Kersey P, Marks R, Cerio R. Solasodine glycoalkaloids: a novel topical therapy for basal cell carcinoma. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group, multicenter study. *Int J Dermatol*. 2008;47:78-82.
105. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg*. 2013;39:719-25.
106. Bartos V, Pokorny D, Zacharova O, Haluska P, Doboszova J, Kullova M, *et al*. Recurrent basal cell carcinoma: a clinicopathological study and evaluation of histomorphological findings in primary and recurrent lesions. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2011;20:67-75.
107. Abbas OL, Borman H. Basal cell carcinoma: a single-center experience. *ISRN Dermatol*. 2012;246542.

108. Batra RS, Kelley LC. Predictors of extensive subclinical spread in nonmelanoma skin cancer treated with Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol*. 2002;138:1043-51.
109. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:458-63.
110. Gordon Spratt EA, Fischer M, Kamino H. Eruptive basal-cell carcinomas in the setting of human immunodeficiency virus infection. *Dermatol Online J*. 2012;18(12):1.
111. Hausauer AK, Maurer T, Leslie KS, Parvataneni R, Stuart SE, Chren MM. Recurrence after treatment of cutaneous basal cell and squamous cell carcinomas in patients infected with human immunodeficiency virus. *JAMA Dermatol*. 2013;149:239-41.
112. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials. *Br J Dermatol*. 2012;167:733-56.
113. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:1043-60.
114. Brown CI, Perry AE. Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 2000;22:123-5.
115. Patel SS, Cliff SH, Ward Booth P. Incomplete removal of basal cell carcinoma: what is the value of further surgery? *Oral Maxillofac Surg*. 2013;17:115-8.
116. Malone JP, Fedok FG, Belchis DA, Maloney ME. Basal cell carcinoma metastatic to the parotid: report of a new case and review of the literature. *Ear Nose Throat J*. 2000;79:511-5, 8-9.
117. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Tzellos TG, Xirou P, Kitikidou K, Antoniadis K, et al. Clinical, histological and demographic predictors for recurrence and second primary tumours of head and neck basal cell carcinoma. A 1,062 patient-cohort study from a tertiary cancer referral hospital. *Eur J Dermatol*. 2010;20:276-82.
118. Mc Loone NM, Tolland J, Walsh M, Dolan OM. Follow-up of basal cell carcinomas: an audit of current practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:698-701.
119. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:330-4.
120. Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinomas. *Arch Dermatol*. 1999;135:1177-83.
121. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network. Clinical Practice Guidelines: Non-melanoma skin cancer: Guidelines for treatment and management in Australia. National Health and Medical Research Council Sydney, 2008. Fecha de consulta: enero 2014. Disponible en: <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/cp87>.
122. Dandurand M, Petit T, Martel P, Guillot B. Management of basal cell carcinoma in adults Clinical practice guidelines. *Eur J Dermatol*. 2006;16:394-401.
123. Aldhaban S, Marc S, Eshki M, Girod A, Boissonet H, Chapelier A, et al. Giant basal cell carcinoma with regional lymph node and distant lung metastasis. *Eur J Dermatol*. 2011;21:972-5.
124. Niazi ZB, Lamberty BG. Perineural infiltration in basal cell carcinomas. *Br J Plast Surg*. 1993;46:156-7.
125. Ratner D, Lowe L, Johnson TM, Fader DJ. Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery. *Cancer*. 2000;88:1605-13.
126. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, Warner T, Dekkinga JA, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer*. 1994;73:328-35.
127. Hanke CW, Wolf RL, Hochman SA, O'Brian JJ. Chemosurgical reports: perineural spread of basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol*. 1983;9:742-7.
128. Akinci M, Aslan S, Markoc F, Cetin B, Cetin A. Metastatic basal cell carcinoma. *Acta Chir Belg*. 2008;108:269-72.
129. Pickren JW, Katz AD. Aspiration metastases from basal cell carcinoma. *Cancer*. 1958;11:783-9.
130. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin; report of two cases. *Cancer*. 1951;4:866-78.
131. Boswell JS, Flam MS, Tashjian DN, Tschang TP. Basal cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes and lungs. *Dermatol Online J*. 2006;12:9.
132. Nangia R, Sait SN, Block AW, Zhang PJ. Trisomy 6 in basal cell carcinomas correlates with metastatic potential: a dual color fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections. *Cancer*. 2001;91:1927-32.
133. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, Reddy S, Colevas A, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2013;169:673-6.

Carcinoma Basocelular - CBC

DIAGNÓSTICO



- Anamnesis
- Factores de riesgo para cáncer de piel
- Examen clínico

- Tenga en cuenta:**
- Primario o recidivante
 - Tamaño
 - Localización
 - Subtipo histológico
 - Dispersión
 - Invasión perineural

Riesgo de recidiva	Localización	Tamaño	Histología
Bajo	Zona H	< 6 mm	Nodular o superficial
	Cabeza y cuello, zona no H	< 10 mm	
	Tronco y extremidades	< 20 mm	
Mediano	Zona H	≥ 6 mm	Nodular o superficial
	Cabeza y cuello, zona no H	≥ 10 mm	
	Tronco y extremidades	≥ 20 mm	
Alto**	Zona H	≥ 6 mm	Micronodular, trabecular o morfeiforme
	Cabeza y cuello, zona no H	≥ 10 mm	
	Tronco y extremidades	≥ 20 mm	

** Los CBC con patrón histológico micronodular, trabecular o morfeiforme, menores de 6 mm en zona H, menores de 10 mm en cabeza, cuello zona no H y menores de 20 mm en tronco y extremidades, merecen consideración especial en el momento de tomar una decisión terapéutica, teniendo en cuenta que probablemente su riesgo de recidiva es menor comparado con los de mayor tamaño.

Notas adicionales:

- Un CBC recurrente siempre se clasifica como de alto riesgo.
- En el momento de definir la modalidad de tratamiento es importante tener en cuenta los bordes clínicos del tumor (bordes bien definidos Vs. mal definidos).
- El patólogo siempre debe informar la ausencia o presencia de invasión perineural, patrón de crecimiento (cohesivo vs. infiltrativo), tipo histológico y dispersión.



FIGURA 1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del carcinoma basocelular

Carcinoma Basocelular - CBC

TRATAMIENTO CBC Bajo riesgo

Primera Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Electrodesección-curetaje • Criocirugía • Cirugía convencional con margen mínimo de 4mm¹ • Cirugía micrográfica de Mohs²
Segunda Línea	Radioterapia ³
Tercera Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia fotodinámica • Interferón alfa 2B • Imiquimod 5%

CBC Mediano riesgo

Carcinoma Basocelular Superficial

Primera Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Electrodesección-curetaje • Criocirugía
Segunda Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía convencional con margen mayor a 4mm • Cirugía micrográfica de Mohs²
Tercera Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Radioterapia³ • Terapia fotodinámica • Imiquimod 5%

Carcinoma Basocelular Nodular

Primera Línea	<ul style="list-style-type: none"> • Cirugía convencional con margen mayor a 4mm • Cirugía micrográfica de Mohs²
Segunda Línea	• Radioterapia ³
Tercera Línea	• Electrodesección-curetaje

SEGUIMIENTO

- En pacientes con CBC se recomienda hacer seguimiento para evaluar recurrencia de la lesión tratada cada cuatro meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y a partir del tercer año, de forma anual hasta 5 años, por parte del médico tratante.
- En pacientes con antecedentes de cáncer de piel o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda realizar un examen físico completo para la búsqueda activa de nuevos tumores y de recurrencia de la lesión tratada, cada año de por vida, en servicios de atención primaria.
- En pacientes con antecedentes de cáncer de piel o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda hacer consejería sobre riesgo de recurrencia de la lesión primaria y aparición de nuevas lesiones, así como educación en medidas de protección solar y autoexamen de piel.

¹ Cirugía convencional con análisis exhaustivo de los bordes de resección, es la primera opción para los CBC con márgenes clínicos mal definidos.

² Cirugía micrográfica de Mohs indicada cuando el CBC está localizado tan cerca a una estructura funcional (por ejemplo, vía lacrimal) que no es posible dar un margen oncológico con cirugía convencional.

³ Radioterapia: no se recomienda su uso en pacientes menores de 60 años.

FIGURA 1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del carcinoma basocelular

Carcinoma Basocelular - CBC

TRATAMIENTO

CBC Alto riesgo

Carcinoma Basocelular Primario

- Primera Línea
- Cirugía Convencional ¹
 - Cirugía Micrográfica de Mohs

- Segunda Línea
- Radioterapia ²

Carcinoma basocelular recurrente

- Primera Línea
- Cirugía Micrográfica de Mohs
 - Cirugía Convencional ³

- Segunda Línea
- Radioterapia ²

¹ En los CBC localizados en áreas donde no se requiera ahorro de tejido, se podrá utilizar la cirugía convencional con márgenes laterales y profundos amplios. La pieza quirúrgica se debe orientar en forma precisa, con puntos de reparo, en comunicación directa con patología y con análisis exhaustivo y preciso de los márgenes quirúrgicos.

² La radioterapia se puede utilizar como terapia complementaria a la cirugía en los casos de márgenes quirúrgicos comprometidos por CBC y que no es posible re-intervenir al paciente.

³ Solo en los casos en que no está disponible la cirugía micrográfica de Mohs, se puede recurrir a la cirugía convencional con las observaciones escritas para el numeral No. 1.

Nota: Recientemente el vismodegib ha recibido aprobación por parte de la FDA y el INVIMA, ofreciendo una alternativa para pacientes con CBC localmente avanzado. Su aprobación se basó en los resultados de una serie de 104 pacientes, en quienes se alcanzó una respuesta en el 43% de los casos. Por lo tanto, el grupo desarrollador considera que la recomendación de su uso deberá quedar restringida a decisiones de junta médica de expertos.

SEGUIMIENTO

- En pacientes con CBC se recomienda hacer seguimiento para evaluar recurrencia de la lesión tratada cada cuatro meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y a partir del tercer año, de forma anual hasta 5 años, por parte del médico tratante.

- En pacientes con antecedentes de cáncer de piel o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda realizar un examen físico completo para la búsqueda activa de nuevos tumores y de recurrencia de la lesión tratada, cada año de por vida, en servicios de atención primaria.

- En pacientes con antecedentes de cáncer de piel o factores de riesgo de cáncer de piel, se recomienda hacer consejería sobre riesgo de recurrencia de la lesión primaria y aparición de nuevas lesiones, así como educación en medidas de protección solar y autoexamen de piel.

FIGURA 1. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento del carcinoma basocelular



Bussié

Línea Dermo

TECNOLOGÍA Y RESPALDO



emoxe

NSC2008CO27654

LIPOCREAM para la piel extra seca o maltratada, diseñado con una avanzada tecnología hidrolipídica.



MD FIO LAB 100

NSC2008CO30236

PROTECTOR SOLAR CON FACTOR ACLARANTE con cinco eficientes filtros que protegen integralmente la piel.



acualat face

NSC2008CO27619

LIMPIADOR CUTÁNEO sustituto del jabón, extremadamente suave, no irritante y con extracto de árbol de té.



denite

NSC2008CO27626

CHAMPÚ con dos potentes antimicóticos Climbazol y piritionato de Zinc.

Farmacia magistral

Fórmula Magistral elaborada bajo las instrucciones
de su médico con materias primas certificadas



Fax: 236 8097

☎ 236 8065 / 236 8096

Cel: 313 207 1626 / 310 243 8406

✉ mdfarmaciamaagistral@gmail.com

Cra 48 No 91 - 46, Barrio La Castellana - Bogotá, Colombia

www.farmaciamaagistral.com.co

Mutaciones de KIT, NRAS y BRAF en melanoma

KIT, NRAS and BRAF mutations in melanoma

Luz de María Díaz-Granados¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia: Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga y doctora en Ciencias Básicas Biomédicas; profesora, Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas –CIDERM, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El melanoma, aunque es uno de los cánceres de piel menos frecuentes, corresponde a la principal causa de muerte por cáncer de piel debido a su capacidad de producir metástasis. Existen cinco subtipos clínicos principales, de los cuales el más frecuente en Colombia es el melanoma lentiginoso 'acral' (sic.). Durante las últimas décadas, se han detectado vías alteradas de señalización intracelular en la patogénesis del melanoma, con mutaciones que afectan principalmente a los genes *KIT*, *NRAS* y, con mayor frecuencia, *BRAF*, todos implicados en la activación de la vía de señalización MAPK; gracias a estos descubrimientos se han desarrollado medicamentos que inhiben selectivamente la transcripción de estos genes mutantes y que, en ensayos clínicos, han demostrado disminución del tamaño tumoral y aumento de la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico.

PALABRAS CLAVE: melanoma, mutaciones, alteraciones genéticas, *KIT*, *NRAS*, *BRAF*.

SUMMARY

Melanoma is one of the least common skin cancers, but given its ability to metastasize corresponds to the leading cause of death from skin cancer. There are five major clinical subtypes, of which the most common in Colombia is acral lentiginous melanoma. In the last decades altered intracellular signaling pathways in the pathogenesis of melanoma have been detected, with gene mutations that primarily affect *KIT*, *NRAS* and *BRAF* more often, all involved in the activation of the MAPK signaling pathway genes. Thanks to these discoveries that selectively inhibit the transcription of these genes drugs have been developed and mutants in phase II clinical trials have demonstrated a decrease in tumor size and increased survival of patients with metastatic melanoma.

KEY WORDS: Melanoma, mutations, genetic alterations, *KIT*, *NRAS*, *BRAF*.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos; su incidencia es 10 veces menor que la de otros cánceres de piel, pero, debido a su capacidad para producir metástasis tempranamente y a su prevalencia en pacientes jóvenes, es el que representa mayor amenaza para la vida¹.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 6 de mayo de 2015

Aceptado: 2 de julio de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

La gran mayoría de los melanomas se clasifican en cinco subtipos clínicos: el melanoma de extensión superficial, el melanoma nodular, el melanoma sobre lentigo maligno, el melanoma lentiginoso 'acral' (sic.) y el melanoma de mucosas.

El melanoma de extensión superficial, el más frecuente en el mundo, aparece como una mácula o una placa hiperpigmentada o con pigmentación irregular; es de crecimiento lento y se relaciona con la exposición intermitente al sol; es más frecuente en personas de 30 a 50 años y tiene el mejor pronóstico. El melanoma nodular, segundo en frecuencia en el mundo, no se relaciona con el daño por exposición solar; aparece como un nódulo pigmentado o amelanótico de rápido crecimiento, por lo cual tiene un pronóstico reservado. El melanoma sobre lentigo maligno aparece en ancianos en la piel con intenso daño por el sol, es de crecimiento muy lento y tiene el mejor pronóstico. El melanoma lentiginoso 'acral' (sic.) es poco frecuente en el mundo, pero es el más frecuente en Colombia; aparece en las palmas, las plantas y los lechos ungulares, y es de muy mal pronóstico por su difícil observación. El melanoma de mucosas se presenta en la cavidad oral, la cavidad nasal, la región genital y la perianal; es una variedad poco frecuente y, también, de muy mal pronóstico por su difícil observación².

La incidencia de melanoma ha tenido un notorio incremento en las últimas décadas en los países con alta proporción de población de piel clara. Los datos sobre su incidencia revelan que, en 1935, el riesgo de desarrollar melanoma durante toda la vida era de 1 en 1.500 y, en 1987, de 1 en 120¹. El incremento en la incidencia anual se ha estimado en varios estudios y varía de 2 a 7 %^{3,4}. En el 2010, más de 68.000 estadounidenses (38.870 hombres y 29.260 mujeres) presentaron melanoma⁵. En ese mismo año, se estimó como la quinta y la séptima causa de cáncer en hombres y mujeres, respectivamente⁵. En general, el riesgo de desarrollar la enfermedad durante toda la vida en hombres y mujeres es de 1,93 %⁶. Las tasas de supervivencia a cinco años han mejorado desde la década de 1970. De 1975 a 1977, la tasa de supervivencia a cinco años era de 78,1 % en los hombres y de 86,9 % en las mujeres y, de 1999 a 2006, aumentó de manera significativa a 91,1 % en los hombres y a 95,1 % en las mujeres ($p < 0,05$)⁶. La supervivencia fue mayor en las mujeres, en los menores de 45 años al momento del diagnóstico y en casos de melanoma localizado^{6,7}. En el Globocan del 2012, en los países en desarrollo, se reportó una incidencia de melanoma de 0,8 por 100.000 habitantes, con una mortalidad de 0,4 por 100.000⁸.

FACTORES DE RIESGO

Los factores patogénicos para el desarrollo de melanoma, como la predisposición genética y los factores endógenos y ambientales, están bien documentados⁹. El riesgo aumenta con la edad y es mayor en hombres⁶. El aumento de la incidencia en todo el mundo es atribuido a los cambios en los hábitos para tomar el sol durante el últimas décadas¹⁰. Específicamente, se ha encontrado que la exposición solar intermitente y las quemaduras solares durante la infancia, son importantes factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, en lo cual influyen el tipo de piel y la altitud geográfica: presentan un mayor impacto en personas de piel clara y en las regiones sobre la línea ecuatorial¹¹. La exposición a la luz ultravioleta artificial también se ha asociado con incremento del riesgo. Mediante un metaanálisis, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha ayudado a confirmar la asociación entre la cámara de bronceado y el melanoma, y la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha señalado a los aparatos de bronceado emisores de radiación UV como carcinógenos del grupo 1. Además, el inicio de la exposición al bronceado artificial antes de los 35 años de edad, se asoció con un riesgo relativo de melanoma de 1,75 (IC_{95%} 1,35-2,26)¹².

La asociación entre los antecedentes familiares y el riesgo de melanoma se ha descrito en numerosos estudios. Los pacientes con al menos un familiar en primer grado afectado, tenían aproximadamente dos veces más riesgo de desarrollar la enfermedad, en comparación con aquellos sin antecedentes familiares¹³. La mayor tasa estandarizada de incidencia, de 61,78 para melanoma *in situ* (IC_{95%} 5,82-227,19), se relaciona con tener un padre con múltiples melanomas¹⁴.

La historia personal de melanoma u otro cáncer de piel no melanoma, es también un factor de riesgo significativo para desarrollar la enfermedad¹⁵. El número de nevos se correlaciona positivamente con la exposición a la radiación ultravioleta y se utiliza como una medida del daño que provoca¹⁶. En varios estudios se ha demostrado que, aproximadamente, el 25 % de los casos de melanoma se asocia con la presencia de uno o más nevos atípicos, mientras que el 27 % se asocia con un elevado número (más de 50) de nevos comunes¹⁷.

Del mismo modo, el fenotipo pelirrojo, caracterizado por el color rojizo del pelo, la piel blanca, la incapacidad para broncearse y la propensión a tener pecas, también se asocia con aumento del riesgo de melanoma¹⁸. Ciertas condiciones médicas pueden aumentar el riesgo. Una de las más importantes es el xeroderma pigmentoso, un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por la hipersensibilidad a la luz solar y por la incapacidad

para reparar el daño del ADN inducido por la radiación ultravioleta. Las personas afectadas menores de 20 años, tienen un alto riesgo de cáncer de piel, melanoma y no melanoma. El riesgo de melanoma en casos de xeroderma pigmentoso, es de más de 1.000 veces¹⁹. Otra condición descrita es la endometriosis; en un estudio epidemiológico prospectivo se observó un aumento significativo de melanoma en mujeres con endometriosis (riesgo relativo, RR=1,6; IC_{95%} 1,15-2,29)²⁰. Asimismo, en pacientes con enfermedad de Parkinson se encontró un incremento significativo en la incidencia de melanoma, en comparación con la de la población general (*odds ratio*, OR=1,95; IC_{95%} 2,4-2,6)²¹. Otro factor importante implicado es la inmunosupresión de cualquier causa, bien sea por infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o por el tratamiento con fármacos inmunosupresores²²; en los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la incidencia es ocho veces mayor que en la población general²³.

MELANOGENÉISIS

Los melanocitos se originan de la cresta neural de células pluripotenciales y gradualmente se convierten en células de un linaje específico^{24,25}. Después de la inducción de la cresta neural, que en parte depende de la señalización normal de la *bone morphogenic protein* (BMP)²⁶, los citoblastos de la cresta neural sufren una transición de células epiteliales a mesenquimales (*epithelial to mesenchymal transition*, EMT), con pérdida de la adhesión a las células vecinas, luego de lo cual pueden migrar a otros tejidos.

En este proceso, se reprime la expresión de la E-cadherina y, después, las células se desprenden y migran²⁷. El proceso de los citoblastos pluripotenciales de la cresta neural para convertirse en melanoblastos y, finalmente, en melanocitos maduros, implica la señalización por Wnt (*wingless*) y el producto de un gen relacionado, denominado *int-1* en ratones, el cual cambia el destino de los melanocitos de estirpe glial hacia la melanogénesis mediante la expresión de la β -catenina²⁴.

Se han identificado varios genes, incluyendo el *MITF* (*Microphthalmia Transcription Factor*), un factor de transcripción asociado a microftalmía, y el *KIT*, que son importantes en el desarrollo de los melanocitos²⁸. El *MITF* es un gen específico del linaje de los melanocitos; su falta de función resulta en una pérdida casi completa de los melanocitos en los ratones. El mecanismo de la supervivencia celular implica la regulación positiva de la transcripción del gen anti-apoptótico *BCL2* por el *MITF*²⁹ y por la activación de genes productores de pigmento,

incluyendo la dopacromo-tautomerasa (dct) y la tirosinasa³⁰. El KIT o c-KIT es un receptor de tipo tirosinacinas III, del cual dependen el desarrollo, la función, la migración y la supervivencia del melanocito³¹. Una mutación en el *KIT* es responsable del piebaldismo^{32,33}.

ALTERACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS A LA PATOGENÉISIS DEL MELANOMA

Durante las últimas décadas, en numerosos estudios se han relevado las vías de señalización clave alteradas genéticamente en la patogénesis del melanoma³⁴. La actividad de la vía de señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos (*Mitogen Activated Protein Kinase*, MAPK) representa un factor crítico en el inicio y la progresión de la enfermedad³⁵. La vía de señalización de la MAPK es una cascada que transmite señales desde la superficie celular al núcleo, a través de una serie de proteínas citoplásmicas intermedias. La activación de la vía afecta la proliferación, la diferenciación, la senescencia y la apoptosis³⁶.

La cascada de señalización se inicia por un receptor tirosina-cinasa transmembrana (*Receptor Tyrosine Kinases*, RTK), que transmite la señal de la membrana celular al núcleo. Después de la unión del ligando, se produce dimerización del receptor y activación por autofosforilación de los residuos de tirosina en el dominio intracelular del receptor³⁷. Los residuos fosforilados de tirosina actúan como sitios de unión para las proteínas adaptadoras con dominios SH2, como GRB2; estas proteínas atraen al factor intercambiador de nucleótidos SOS y, cuando estos tres componentes están asociados, el SOS cambia a un estado activado que, a su vez, se une a una proteína RAS-GDP (H-RAS, N-RAS, K-RAS) y promueve el cambio a su forma activa RAS-GTP^{38,39}. En su forma activa, RAS actúa sobre diversas vías de señalización celular, siendo la más importante la MAPK (cascada RAF-MEK-ERK), de la cual la principal efectora es RAF, una serina-treonina cinasa que tiene tres isoformas (A-RAF, B-RAF, C-RAF). La isoforma B-RAF es la que actúa predominantemente en los melanocitos. La B-RAF fosforila y activa la cinasa MEK (*Mitogen-Activated Protein Kinase*) y, finalmente, la MEK activa la cinasa ERK (*Extracellular signal-Regulated Kinase*).

La cinasa ERK es el último efector de la vía y actúa sobre moléculas citosólicas y nucleares, como factores de transcripción, proteínas de membrana y proteincinasas³⁸. ERK fosforilada se trasloca al núcleo y activa la ciclina D1 (CCND1) que, a su vez, une la cinasa depen-

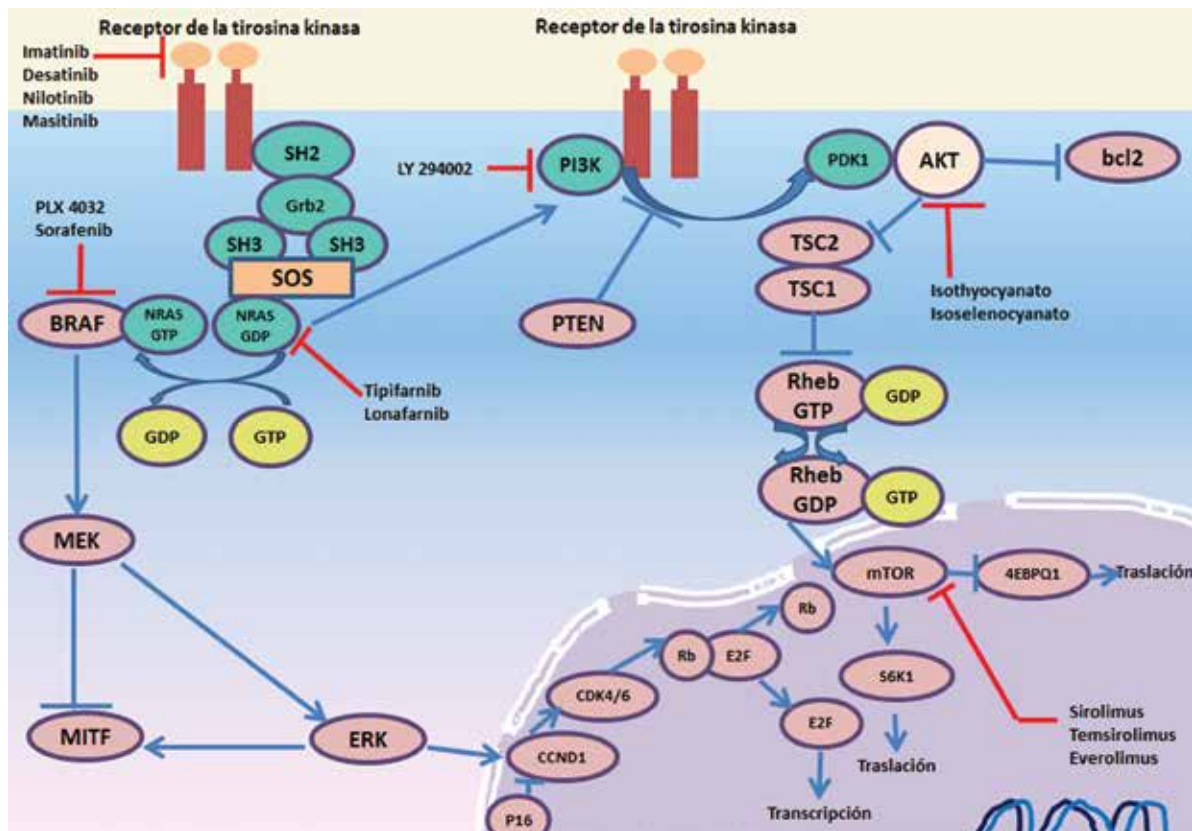


FIGURA 1. Vías de señalización de MAPK y PI3/AKT³⁸.

diente de ciclina 4/6 (CDK4/6). El complejo de la ciclina D1-CDK4/6 fosforila el complejo de la proteína del retinoblastoma (RB1). El RB1 en estado inactivo se encuentra unido al factor de transcripción E2F y lo inactiva. La fosforilación de RB1 conduce a la disociación del complejo de E2F. El E2F libre actúa como factor de transcripción para una serie de genes que, entre otras cosas, son responsables de la proliferación y el metabolismo de la célula (FIGURA 1)³⁸. ERK enlaza diversas cascadas de señalización y activa el factor de transcripción asociado con la microftalmia (MITF), el cual es importante para los melanocitos y para la activación de la vía de señalización de la PI3K (*Phosphatidylinositol 3-Kinase*)³⁷.

La vía de señalización de la PI3K regula la supervivencia, la proliferación y el crecimiento celulares. La PI3K se activa también por el receptor tirosina-quinasas y la proteína NRAS. La PI3K fosforila el fosfatidil-inositol convirtiéndolo en fosfatidil-inositol trifosfato que, después, activa la proteína cinasa B o Akt. La AKT fosforilada actúa como antiapoptótica mediante la fosforilación

de la molécula BAD, aumenta la supervivencia de la célula mediante la activación del factor de transcripción FOXO1 y de la transcripción de genes de supervivencia, activa el ciclo celular mediante la inhibición de la sintasa de glucógeno cinasa 3 (GSK-3), y acelera el crecimiento celular e inhibe la apoptosis mediante las cinasas mTOR y S6K, y el factor de transcripción NF-κB.

La cinasa Akt fosforilada inhibe el complejo de la esclerosis tuberosa (TSC1 y TSC2) y, por lo tanto, elimina su efecto inhibitorio sobre mTOR. La mTOR activada fosforila la S6K y la proteína 4E-BP1. La traducción es activada por la S6K e inhibida por la 4E-BP1. La S6K fosforilada y la 4E-BP1 desfosforilada llevan a un aumento en la traducción, la proliferación y el crecimiento de la célula³⁷. El desarrollo del melanoma puede ser el resultado de mutaciones somáticas en cualquiera de estas dos vías; la mayoría de las mutaciones se han identificado en la vía de la MAPK, donde se han identificado amplificaciones, mutaciones o ambas en los genes *KIT*, *NRAS* o, con mayor frecuencia, el *BRAF*^{34,37}, en los cuales se centra esta revisión.

KIT

El gen *KIT* (CD117) codifica un receptor tirosina-cinasa para el factor de células madre que estimula las vías de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y de la 3-fosfatidil-inositol cinasa, desempeñando un papel clave en el desarrollo de los melanocitos⁴⁰, lo cual se evidencia por la falta de migración y desaparición de los melanoblastos con deficiencia de *KIT*⁴¹. Desde hace más de 20 años se ha encontrado que las mutaciones en el dominio de la cinasa de *cKIT*, podían transformar melanocitos hacia un fenotipo maligno, lo cual sugiere que *c-KIT* podría tener un papel como objetivo terapéutico en esta enfermedad⁴². Se han encontrado mutaciones en el *KIT* en melanomas ‘acrales’ (sic.) y de mucosas, y en menor proporción, en melanomas en la piel dañada crónicamente por el sol. Los melanomas que aparecen en estas áreas anatómicas poco expuestas a luz ultravioleta, ‘acrales’ (sic.) y mucosas, donde no se piensa que la etiología esté relacionada con la exposición al sol, a menudo presentan mutaciones o amplificación del *KIT*^{40,43}.

En 2006, Curtin, *et al.*, examinaron 102 melanomas primarios usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y análisis de secuenciación de nucleótidos, y encontraron mutaciones, incremento o cambios en el número de copias de *KIT* en 39 % de los melanomas de mucosas, en 36 % de los melanomas ‘acrales’ (sic.) y en 28 % de los melanomas en piel dañada crónicamente por el sol, pero, no los encontraron en melanomas de piel

Tipo de melanoma	Porcentaje de mutación de <i>KIT</i>
Acral (sic.)	23 % (3 de 13)
De mucosas	15,6 % (7 de 45)
Conjuntival	7,7 % (1 de 13)
Cutáneo	1,7 % (1 de 58)
Coroidal	0 % (0 de 60)

TABLA 1. Frecuencia de mutaciones en el *KIT* en los subtipos de melanoma⁴⁵.

	% aumento en las copias de <i>KIT</i>	Con mutaciones en <i>KIT</i>	Sin mutaciones en <i>KIT</i>
Acral (sic.)	27,3 % (3/11)	1	2
De mucosas	26,3 % (10/38)	3	7
Cutáneo	6,7 % (3/45)	1	2
Conjuntival	7,1 % (1/14)	0	1
Coroidal	0 % (0/28)	0	0

TABLA 2. Aumento de copias de *KIT* en los subtipos de melanoma⁴⁵.

sin daño crónico por el sol⁴⁴. Posteriormente, en 2008, Beadling, *et al.*, estudiaron 189 muestras de diferentes tipos de melanomas y también encontraron mutaciones en *cKIT* (**TABLA 1**). Las mutaciones puntuales fueron lo más común y se observó aumento del número de copias de *KIT* en más de un cuarto de los melanomas ‘acrales’ (sic.) y de mucosas (**TABLA 2**)⁴⁵. Las mutaciones en *KIT* afectan más frecuentemente el dominio transmembrana del receptor, codificado por el exón 11, lo cual lleva a su dimerización y activación constitutiva en ausencia del factor de células madre. Aunque también se han hallado mutaciones en otros dominios, como en el exón 13 que, además, se han encontrado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST)^{39,46}.

El imatinib es una pequeña molécula inhibidora del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas α y β (PDGFR α y β), *cKIT* y Bcr-Abl. En los modelos de melanoma uveal, donde *cKIT* está sobreexpresado pero no mutado, el imatinib demostró alguna actividad preclínica. En un estudio llevado a cabo en Asia en pacientes con mutaciones o amplificación de *cKIT*, se observó una tasa de mejoría del 23 %, especialmente en aquellos con mutaciones en los exones 11 o 13. Ya se han realizado estudios en los cuales se observó disminución en el tamaño del tumor en subgrupos de pacientes con melanomas que albergan mutaciones de *cKIT*, con el uso de otros inhibidores de *cKIT*, como el dasatinib, así como con PDGFR y cinasas Src. El *cKIT* constituye hoy en día un objetivo terapéutico en un subconjunto de melanomas metastásicos, principalmente en pacientes con mutaciones en los exones 11 y 13. La expresión de la proteína *cKIT* no parece estar relacionada con la sensibilidad a los inhibidores de *cKIT*, mientras que la presencia de mutaciones activadoras de *cKIT* si se correlaciona^{42,47}.

NRAS

La familia de proteínas RAS incluye N-RAS, K-RAS y H-RAS, que unen trifosfato y difosfato de guanosina

	Mutaciones en NRAS	Mutaciones en BRAF
Melanoma lentiginoso acral (sic.)	10,1 % (9/89)	6,7 % (6/89)
Melanoma de extensión superficial	0 % (0/12)	58,3 % (7/12)
Melanoma nodular	13,3 % (2/15)	6,7 % (1/15)
Melanoma sobre lentigo maligno	33,3 % (1/3)	100 % (3/3)

TABLA 3. Porcentaje de mutaciones en BRAF y NRAS⁵³.

(GTP/GDP) y tienen actividad GTPasa⁴². La familia RAS tiene varios objetivos intermedios, incluidos RAF y PI3K, que finalmente llevan a la proliferación celular⁴¹. Desde hace más de 30 años, se han descrito mutaciones en RAS asociadas a cánceres humanos⁴⁸. Las mutaciones en HRAS y KRAS con frecuencia se encuentran en diversos tipos de cáncer, pero raramente en melanoma. De los genes RAS, NRAS es el que más comúnmente aparece mutado en melanoma⁴⁰. Se han reportado mutaciones de NRAS en los exones 2 y 3, y la mutación más común ocurre en el codón 61 del exón 3 (Q61K), la cual resulta en el reemplazo del residuo de glutamina por lisina o, en algunos casos, por arginina (Q61R); esta sustitución activa irreversiblemente la proteína NRAS, llevando a inhabilidad para hidrolizar GTP^{42,49}. Hay que destacar que las mutaciones en NRAS en el melanoma, provocan un cambio de señalización en la vía de la MAPK, iniciando con CRAF en lugar de BRAF, alterando las señales del cAMP, que permite a CRAF señalizar para la vía de la MEK. Las mutaciones en BRAF y NRAS casi siempre son mutuamente excluyentes, es decir que cuando una está presente la otra no lo está. Además, las mutaciones en NRAS por sí solas pueden activar la señalización mediante las vías de la MAPK, así como de las vías de la PI3K^{42,50}.

Desde 1984, Padua, *et al.*, encontraron mutaciones de NRAS en 15 a 20 % de los casos de melanoma cutáneo⁵¹. En 2002, Omholt, *et al.*, publicaron una investigación donde determinaron la mutación de NRAS en el codón 61, en 74 tumores primarios y 88 metástasis originadas de estos, y encontraron el alelo mutado en 28 % y 37,5 % de los casos, respectivamente⁵¹. El análisis de secuencia de nucleótidos del ADN, confirmó la presencia de mutaciones y reveló que todas ellas estaban localizadas en el codón 61 del gen NRAS⁵².

Históricamente, los tratamientos dirigidos a NRAS mutantes han sido un reto, en parte debido a la dinámica del ciclo de RAS que lleva a la sobreexpresión de vías heterogéneas, haciendo que el desarrollo de medicamentos sea más difícil⁴⁷. También, requeriría desplazamiento del

GTP de Ras, que tiene una fuerte afinidad por el GTP, en un ambiente rico en este, o la reconstitución de su actividad GTPasa⁴². Sheen, *et al.*, realizaron un estudio de 119 melanomas, incluyendo melanomas de diferentes subtipos, entre ellos melanoma lentiginoso acral (sic.), melanoma de extensión superficial, melanoma nodular y melanoma sobre lentigo maligno, a los cuales se les determinó la presencia de mutaciones en los exones 1 y 2 del gen NRAS; encontraron mutaciones en 12 de los 119 melanomas evaluados y, de estos, la mutación fue más frecuente en el melanoma sobre lentigo maligno, en el que se encontró la mutación de NRAS en uno de los tres casos con este subtipo clínico, lo que corresponde a 33 % de los casos evaluados (TABLA 3)⁵³.

Actualmente, no existe ningún tratamiento específico eficaz. La focalización en RAS ha demostrado ser muy difícil en el melanoma y otros tipos de tumores, y los inhibidores de BRAF y MEK son ineficaces. Se cree que esto se debe a la dependencia de una señalización mediante CRAF (sin pasar por BRAF) y una señalización a través de la vía PI3K-AKT activada por RAS (sin pasar por MEK)⁵⁴. De hecho, el vemurafenib y el dabrafenib realmente incrementan la activación de los genes de MEK y ERK en el grupo con mutaciones de NRAS⁴⁷. Están en curso ensayos en los que se evalúa la terapia de combinación con inhibidores de MEK e inhibidores de PI3-AKT⁵⁴.

BRAF

El gen BRAF codifica una cinasa citoplásmica, serina/treonina, la cual es un efector clave de la vía de las proteínas MAPK. Las mutaciones en BRAF se producen en su mayoría en el exón 15, que codifica el dominio catalítico de la proteína⁵⁵. Las sustituciones de valina en la posición 600 (V600), representan el 95 % de las mutaciones puntuales reportadas en el melanoma; la más común es la sustitución de valina por ácido glutámico, V600E (75 %), seguida por la sustitución por lisina, V600K (20 %)^{54,56}. Estas mutaciones resultan

en una cinasa BRAF constitutivamente activada, que incrementa su actividad de 130 a más de 700 veces y sobrestimula la vía de la MAPK^{43,55}. Esta mutación promueve el crecimiento tumoral mediante la proliferación celular y el aumento de la angiogénesis, por un aumento del factor de crecimiento del endotelio vascular y citocinas inhibitoras de macrófagos. También, regula al alza la interleucina 8 (IL-8), la cual promueve la adhesión de melanocitos al endotelio y, así, facilita la aparición de metástasis⁴¹.

En diferentes estudios se ha estimado que la tasa global de mutaciones de *BRAF* en los pacientes con melanoma, varía de 50 a 70 %^{36,40,41}. Aunque este porcentaje se encuentra en los melanomas cutáneos comunes de áreas con exposición intermitente al sol, la tasa de mutaciones de *BRAF* es menor en los acrales (sic.) y de mucosas con menor daño por el sol y están esencialmente ausentes en los uveales⁵⁵.

En su estudio de 119 melanomas, Shenn, *et al.*, también evaluaron el porcentaje de mutaciones en los exones 11 y 15 del gen *BRAF*; encontraron mutaciones en 17 de los 119, las cuales fueron más frecuentes en los melanomas de extensión superficial y en los melanomas sobre lentigo maligno (TABLA 3)⁵³. En contraste con lo anterior, también se observan mutaciones de *BRAF* en nevos melanocíticos típicos y atípicos⁴⁹. En los nevos, las mutaciones de *BRAF* inicialmente desencadenan el crecimiento de las lesiones, el cual se detendrá con el tiempo y permanecerá benigno^{41,57}, lo que teóricamente ocurre en 82 % de los nevos melanocíticos que tienen mutaciones de *BRAF*⁴¹.

Esto sugiere que las mutaciones de *BRAF* son un evento temprano en el desarrollo del melanoma y se requieren defectos moleculares adicionales para la transformación maligna³⁹, como una segunda mutación que cause la pérdida de un gen supresor de tumores o la ganancia de una segunda mutación^{41,49,57}. Se ha encontrado que los nevos muestran altos niveles del producto del gen supresor de tumores *p16INK4a*, el cual puede proteger de la progresión hacia el melanoma mediante detención del ciclo celular y senescencia impulsada por p16. Sin embargo, los melanocitos senescentes exhiben un patrón de tinción en mosaico para el p16, lo que sugiere que p16 puede no ser el único factor que juegue un papel en este proceso.

Desde hace más de diez años se han identificado mutaciones en el *BRAF* en alrededor de la mitad de los melanomas cutáneos, por lo que se han hecho intensos esfuerzos para desarrollar agentes farmacológicos que inhiban dicho gen para tratar el melanoma metastásico. El primero de estos inhibidores fue el sorafenib, pero este medicamento mostró poca eficacia en el grupo con mutaciones de *BRAF*^{42, 47}. Ahora se piensa que probablemente

la actividad vista en pacientes con melanoma es independiente de su efecto sobre el *BRAF* y podría reflejar su efecto inhibitorio sobre otras cinasas como las del KIT o el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, VEGFR)^{58,59}. En pacientes con mutaciones del *BRAF*, los resultados más promisorios de ensayos clínicos se han obtenido con fármacos específicamente diseñados hacia la forma mutada de este gen; dos de estos inhibidores son el vemurafenib y el dabrafenib, los cuales han demostrado ser útiles en estudios fase I y II⁴².

CONCLUSIONES

En los últimos años se han logrado grandes descubrimientos en los aspectos moleculares y genéticos implicados en el inicio y la progresión del melanoma. Se han identificado numerosas mutaciones en las vías de señalización citoplásmica y nuclear de los melanocitos, de las cuales las más frecuentes en la actualidad son las que afectan los genes *KIT*, *NRAS* y, especialmente, *BRAF*; los tres están implicados en la activación de la vía MAPK, la cual promueve el crecimiento, la proliferación y la migración de los melanocitos, y de esta manera, favorece el inicio y la progresión del melanoma.

Gracias a la identificación de estas mutaciones, se han hecho muchos esfuerzos para desarrollar fármacos dirigidos contra estos objetivos moleculares, algunos de los cuales han demostrado tener efectos beneficiosos en ensayos clínicos de fase I y II, como disminución en el tamaño tumoral y aumento en la supervivencia de los pacientes con melanomas metastásicos que albergan estas mutaciones y ya se encuentran en estudios fase III, con la esperanza de obtener resultados alentadores. Sin embargo, no se ha logrado diseñar agentes efectivos dirigidos a la población con mutaciones de *NRAS* (15 a 20 % de los melanomas metastásicos), dado que las vías de señalización peculiares que desencadenan este tipo de mutación, hacen difícil el desarrollo de fármacos específicos; por esto, se encuentran en estudio estrategias que bloqueen de forma combinada las vías mediadas por PI3K y MEK, para poder ofrecer una opción terapéutica a este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Erickson C, Driscoll MS. Melanoma epidemic: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:281-6.
2. Acosta Á, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Rev Asoc Col Dermatol*. 2009;17:87-108.

3. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1666-74.
4. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27:3-9.
5. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:277-300.
6. Tuong W, Cheng LS, Armstrong AW. Melanoma: Epidemiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Dermatol Clin.* 2012;30:113-24.
7. Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19:2-11.
8. Globocan. Cancer incidence and mortality worldwide in 2008 [Internet] France [updated October, 2012. Fecha de consulta: octubre 3 de 2015. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
9. Volkovova K, Bilanicova D, Bartonova A, Letasiova S, Dusinska M. Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review. *Environ Health.* 2012;11(Suppl.1):S12.
10. Erdmann F, Lortet-Tieulent J, Schuz J, Zeeb H, Greinert R, Breitbart EW, *et al.* International trends in the incidence of malignant melanoma 1953-2008--are recent generations at higher or lower risk? *Int J Cancer.* 2013;132:385-400.
11. Whitman DC, Whitman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: A systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001;12:69-82.
12. Green A, Autier P, Boniol M, Boyle P, Dor J-F, Gandini S, *et al.* The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer.* 2007;120:1116-22.
13. Cho E, Rosner BA, Feskanich D, Colditz GA. Risk factors and individual probabilities of melanoma for whites. *J Clin Oncol.* 2005;23:2669-75.
14. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Familial and attributable risks in cutaneous melanoma: Effects of proband and age. *J Invest Dermatol.* 2003;120:217-23.
15. Ferrone CR, Ben Porat L, Panageas KS, Berwick M, Halpern AC, Patel A, *et al.* Clinicopathological features of and risk factors for multiple primary melanomas. *JAMA.* 2005;294:1647-54.
16. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl.6):vi1-7.
17. Olsen CM, Carroll HJ, Whitman DC. Estimating the attributable fraction for cancer: A meta-analysis of nevi and melanoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3:233-45.
18. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445:843-50.
19. Kraemer KH, DiGiovanna JJ. Xeroderma pigmentosum. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, editors. *Gene Reviews.* Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
20. Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Personal history of endometriosis and risk of cutaneous melanoma in a large prospective cohort of French women. *Arch Intern Med.* 2007;167:2061-5.
21. Olsen JH, Friis S, Frederiksen K, McLaughlin JK, Møller H. Atypical cancer pattern in patients with Parkinson's disease. *Br J Cancer.* 2005;92:201-5.
22. Restrepo C, Velásquez M. Mecanismos de patogénesis del melanoma maligno. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2012;20:161-72.
23. Zwald FO, Christenson LJ, Billingsley EM, Zeitouni NC, Ratner D, Bordeaux J, *et al.* Melanoma in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2010;10:1297-304.
24. Dorsky RI, Moon RT, Raible DW. Control of neural crest cell fate by the Wnt signalling pathway. *Nature.* 1998;396:370-3.
25. Erickson CA, Reedy MV. Neural crest development: The interplay between morphogenesis and cell differentiation. *Curr Top Dev Biol.* 1998;40:177-209.
26. Kanzler B, Foreman RK, Labosky PA, Mallo M. BMP signaling is essential for development of skeletogenic and neurogenic cranial neural crest. *Development.* 2000;127:1095-104.
27. Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, *et al.* The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol.* 2000;2:76-83.
28. Bandarchi B, Jabbari CA, Vedadi A, Navab R. Molecular biology of normal melanocytes and melanoma cells. *J Clin Pathol.* 2013;66:644-8.
29. Uong A, Zon LI. Melanocytes in development and cancer. *J Cell Physiol.* 2010;222:38-41.
30. Yasumoto K, Yokoyama K, Shibata K, Tomita Y, Shibahara S. Microphthalmia-associated transcription factor as a regulator for melanocyte-specific transcription of the human tyrosinase gene. *Mol Cell Biol.* 1994;14:8058-70.
31. Wehrle-Haller B, Weston JA. Soluble and cell-bound forms of steel factor activity play distinct roles in melanocyte precursor dispersal and survival on the lateral neural crest migration pathway. *Development.* 1995;121:731-42.
32. Giebel LB, Spritz RA. Mutation of the *KIT* (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:8696-9.
33. Kilsby AJ, Cruwys M, Kukendrajah C, Russell-Eggitt I, Raglan E, Rajput K, *et al.* Homozygosity for piebaldism with a proven *KIT* mutation resulting in depigmentation of the skin and hair, deafness, developmental delay and autism spectrum disorder. *Clin Dysmorphol.* 2013;22:64-7.
34. van den Hurk K, Niessen HE, Veeck J, van den Oord JJ, van Steensel MA, Zur Hausen A, *et al.* Genetics and epigenetics of cutaneous malignant melanoma: A concert out of tune. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1826:89-102.
35. Govindarajan B, Bai X, Cohen C, Zhong H, Kilroy S, Louis G, *et al.* Malignant transformation of melanocytes to melanoma by constitutive activation of mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKK) signaling. *J Biol Chem.* 2003;278:9790-5.
36. Da Forno PD, Saldanha GS. Molecular aspects of melanoma. *Clin Lab Med.* 2011;31:331-43.
37. Held L, Eigentler TK, Meier F, Held M, Rocken M, Garbe C, *et al.* Oncogenetics of melanoma: Basis for molecular diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9:510-6.
38. Fernández M, Della-Giovanna P. Genodermatosis relacionadas con la vía RAS/MAPK. *Arch Argent Dermatol.* 2011;61:185-90.
39. Solus JF, Kraft S. Ras, Raf, and MAP kinase in melanoma. *Adv Anat Pathol.* 2013;20:217-26.
40. Kong Y, Kumar SM, Xu X. Molecular pathogenesis of sporadic melanoma and melanoma-initiating cells. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:1740-9.
41. Swick JM, Maize JC, Sr. Molecular biology of melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:1049-54.

42. Mehnert JM, Kluger HM. Driver mutations in melanoma: Lessons learned from bench-to-bedside studies. *Curr Oncol Rep.* 2012;14:449-57.
43. Flaherty KT, Fisher DE. New strategies in metastatic melanoma: Oncogene-defined taxonomy leads to therapeutic advances. *Clin Cancer Res.* 2011;17:4922-8.
44. Curtin JA, Busam K, Pinkel D, Bastian BC. Somatic activation of *KIT* in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4340-6.
45. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS, Le C, Warrick A, Patterson J, *et al.* *KIT* gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6821-8.
46. Rivera RS, Nagatsuka H, Gunduz M, Cengiz B, Gunduz E, Siar CH, *et al.* C-kit protein expression correlated with activating mutations in *KIT* gene in oral mucosal melanoma. *Virchows Arch.* 2008;452:27-32.
47. Kudchadkar RR, Smalley KS, Glass LF, Trimble JS, Sondak VK. Targeted therapy in melanoma. *Clin Dermatol.* 2013;31:200-8.
48. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: The first 30 years. *Nat Rev Cancer.* 2003;3:459-65.
49. Takata M, Saida T. Genetic alterations in melanocytic tumors. *J Dermatol Sci.* 2006;43:1-10.
50. Dumaz N, Hayward R, Martin J, Ogilvie L, Hedley D, Curtin JA, *et al.* In melanoma, RAS mutations are accompanied by switching signaling from BRAF to CRAF and disrupted cyclic AMP signaling. *Cancer Res.* 2006;66:9483-91.
51. Padua RA, Barrass N, Currie GA. A novel transforming gene in a human malignant melanoma cell line. *Nature.* 1984;311:671-3.
52. Omholt K, Karsberg S, Platz A, Kanter L, Ringborg U, Hansson J. Screening of N-ras codon 61 mutations in paired primary and metastatic cutaneous melanomas: Mutations occur early and persist throughout tumor progression. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3468-74.
53. Sheen YS, Liao YH, Liao JY, Lin MH, Hsieh YC, Jee SH, *et al.* Prevalence of *BRAF* and *NRAS* mutations in cutaneous melanoma patients in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2015;¿volume?:¿pages?
54. Johnson DB, Sosman JA. Update on the targeted therapy of melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2013;14:280-92.
55. Woodman SE, Lazar AJ, Aldape KD, Davies MA. New strategies in melanoma: Molecular testing in advanced disease. *Clin Cancer Res.* 2012;18:1195-200.
56. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, *et al.* Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic *BRAF* in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:1239-46.
57. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, Denoyelle C, Kuilman T, van der Horst CM, *et al.* BRAF^{E600}-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature.* 2005;436:720-4.
58. Sharma A, Trivedi NR, Zimmerman MA, Tuveson DA, Smith CD, Robertson GP. Mutant V599EB-Raf regulates growth and vascular development of malignant melanoma tumors. *Cancer Res.* 2005;65:2412-21.
59. Handolias D, Hamilton AL, Salemi R, Tan A, Moodie K, Kerr L, *et al.* Clinical responses observed with imatinib or sorafenib in melanoma patients expressing mutations in *KIT*. *Br J Cancer.* 2010;102:1219-23.

Pénfigo vulgar grave: reporte de caso de tratamiento exitoso con plasmaféresis y rituximab

Pemphigus vulgaris severe: Case report of successful treatment with plasmapheresis and rituximab

Claudia Marcela Gaviria¹, Lina María Colmenares²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga; docente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

RESUMEN

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias se clasifican, según la profundidad de las ampollas en la piel, en intraepidérmicas (grupo de los pénfigos) y subepidérmicas (grupo de los penfigoides). En el grupo de los pénfigos hay seis variantes principales y el pénfigo vulgar es el más común de este grupo.

Desde que se inició el tratamiento con corticosteroides sistémicos e inmunosupresores, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado progresivamente, pero, los efectos secundarios asociados al uso prolongado de estos medicamentos continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad; esto ha llevado al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a los diferentes aspectos de la patogenia de la enfermedad.

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino y 31 años de edad, con antecedentes de pénfigo vulgar de varios años de evolución, resistente al tratamiento convencional con corticosteroides sistémicos y ahorradores de esteroides, que reaccionó satisfactoriamente a la administración de plasmaféresis y rituximab.

PALABRAS CLAVE: pénfigo, rituximab, plasmaféresis.

SUMMARY

Autoimmune blistering diseases are classified according to the level of blister formation in intraepidermal (pemphigus group) and sub-epidermal (pemphigoid group). In the pemphigus group there are six main variants, being the most common pemphigus vulgaris in this group.

The prognosis of the disease has gradually improved since the use of systemic steroids and immunosuppressants, but the adverse effects associated with prolonged use of these drugs remains a major cause of morbidity and mortality in these patients. This has led to the development of new therapies aimed at different points in the pathogenesis of the disease.

We present the case of a 31-years old male patient with a clinical history of several years pemphigus vulgaris resistant to conventional therapy with systemic steroids and steroid sparing that responded satisfactorily to treatment with plasmapheresis rituximab.

KEY WORDS: Pemphigus, rituximab, plasmapheresis.

Correspondencia:

Claudia Marcela Gaviria

Email:

claugavio2@hotmail.com y

Recibido: 23 de febrero de 2015

Aceptado: 3 de agosto de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 31 años de edad, con antecedentes de pénfigo vulgar de varios años de evolución, tratado con 1 g de micofenolato de mofetilo cada 12 horas y 50 mg diarios de prednisona, con lo cual se logró un buen control de la enfermedad.

Por la aparición de un brote acneiforme monomorfo en la cara, el pecho y la espalda, el paciente decidió disminuir la dosis de prednisona a 40 mg/día, con posterior recaída del cuadro clínico.

Al ingreso a nuestra institución, presentaba múltiples erosiones y costras hemáticas localizadas principalmente en el cuero cabelludo, la cara y el tronco, que comprometían el 40 % de la superficie corporal, con signo de Nikolsky positivo, pero sin signos de sobreinfección bacteriana (**FIGURA 1**).

Debido a las condiciones del paciente, se decidió aumentar la dosis de micofenolato de mofetilo a 3 g/día y la de prednisona a 60 mg/día. Además, se iniciaron corticoesteroides tópicos de mediana y alta potencia en las zonas afectadas, las cuales se cubrieron con gasas impregnadas con vaselina y cremas reepitelizantes.

Durante la hospitalización, el paciente desarrolló múltiples efectos secundarios asociados a los esteroides: hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, psicosis, miopatía y facies cushingoide.

Además, presentó bacteriemia por *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, abscesos pulmonares y prostáticos por *S. aureus* sensible a la meticilina y *Es-*

cherichia coli, infecciones que fueron tratadas exitosamente con antibióticos.

Infortunadamente, durante estas infecciones las lesiones cutáneas empeoraron, comprometiendo hasta el 80 % de la superficie corporal, a pesar del tratamiento con corticoesteroides sistémicos y micofenolato de mofetilo a las dosis descritas anteriormente (**FIGURA 2**).

Debido a la falta de mejoría de las lesiones cutáneas y a los efectos secundarios asociados con el uso prolongado de corticoesteroides e inmunosupresores, se decidió iniciar el tratamiento con plasmaféresis y rituximab, pero, sin suprimir la terapia inicial.

Recibió cinco ciclos de plasmaféresis como terapia 'puente' mientras se lograba un adecuado control de sus procesos infecciosos activos, con lo cual se logró evitar que aparecieran nuevas lesiones clínicas. Diez días después, se administraron dos dosis de 1.000 mg de rituximab, con un intervalo de veinte días entre dosis, logrando así un excelente resultado con muy buena tolerancia (**FIGURA 3**).

DISCUSIÓN

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias se pueden clasificar, según la profundidad de las ampollas en la piel, en intraepidérmicas (grupo de los pénfigos) y subepidérmicas (grupo de los penfigoides). En el grupo de los pénfigos hay seis variantes principales: pénfigo vulgar, pénfigo vegetante, pénfigo foliáceo, pénfigo eritematoso, pénfigo paraneoplásico y pénfigo



FIGURA 1. Paciente en el momento del ingreso al Hospital. **A.** Cuero cabelludo. **B.** Tórax anterior. **C.** Tórax posterior.



FIGURA 2. Paciente posterior a la terapia con esteroides e inmunosupresores. **A.** Cuero cabelludo. **B.** Tórax anterior. **C.** Tórax posterior.

inducido por fármacos. En este grupo, el más común es el pénfigo vulgar^{1,2}.

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria crónica que lleva a la formación de ampollas intraepidérmicas por la presencia de anticuerpos contra la desmogleína 1 (se expresa en epitelios con queratina, como la piel) y la desmogleína 3 (se expresa en el epitelio sin queratina, como las membranas mucosas), que son moléculas de las membranas celulares de los queratinocitos que pertenecen a la familia de las cadherinas y que están involucradas principalmente en la cohesión celular. El pénfigo vulgar que solo compromete la mucosa se ha relacionado con la presencia de autoanticuerpos contra la desmogleína 3, mientras que el pénfigo vulgar mucocutáneo se ha relacionado con la presencia de desmogleína 3 y desmogleína 1, produciéndose una acantólisis intraepidérmica a nivel suprabasal³.

El pénfigo vulgar es el subtipo más común de su grupo, con una incidencia de 0,1 a 0,5 por 100.000 habitantes. Afecta tanto a hombres como a mujeres, con un ligero predominio en las mujeres con una relación de 1,5:1, tiene un pico de presentación entre la cuarta y la quinta década de la vida, con mayor prevalencia en pacientes con ascendencia judía o mediterránea. Su tasa de mortalidad se estima en 5 a 10 % y en ella juegan un papel importante las infecciones y los efectos secundarios del tratamiento^{1,2}.

El 70 a 90 % de los casos se inician con compromiso mucoso, principalmente en la cavidad oral, donde son poco evidentes las ampollas, y predominan las erosiones dolorosas y persistentes; también, se pueden afectar la mucosa conjuntival, la esofágica y la genital. En pocos meses aparecen las lesiones cutáneas, las cuales se caracterizan por ampollas flácidas y generalizadas que, por



FIGURA 3. Paciente 30 días después de la segunda aplicación de Rituximab. **A.** Cuero cabelludo. **B.** Tórax anterior. **C.** Tórax posterior.

su fragilidad, rara vez se ven; es más frecuente encontrar múltiples erosiones que con el tiempo evolucionan a costuras. El signo de Nikolsky es positivo. Las lesiones localizadas en la piel se presentan principalmente en el cuero cabelludo, la parte superior del tronco y las áreas intertriginosas. El prurito y el grado de dolor son variables^{1,2}.

En el pénfigo vulgar puede haber compromiso mucoso sin afectarse la piel, pero no puede haber compromiso de la piel sin afectación mucosa¹.

Desde que se inició el tratamiento con corticoesteroides sistémicos en la década de 1950 y con inmunosupresores en la década de 1960, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado progresivamente, pero los efectos secundarios asociados con el uso prolongado de estos medicamentos continúa siendo una causa importante de morbilidad; esto ha llevado al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas dirigidas a los diferentes factores de la patogénesis de la enfermedad, que se relacionan a continuación³:

- **Capacidad inmunógena a la desmogleína:** se deben evitar medicamentos con el grupo tiol (captopril, penicilamina, piroxicam, tiamazol, tiopronina), alimentos condimentados y calientes, bebidas calientes y quemaduras, y se deben tratar las infecciones herpéticas coexistentes.
- **Producción de anticuerpos contra la desmogleína:** se utilizan corticoesteroides sistémicos, azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, rituximab, sales de oro, nicotinamida y piridostigmina.
- **Anticuerpos circulantes:** se utilizan la plasmaféresis y la inmunoadsorción.
- **Apoptosis mediada por anticuerpos:** son útiles los corticoesteroides, sales de oro, nicotinamida, piridostigmina, factor de crecimiento epidérmico, pimecrolimus y péptidos proteómicos derivados de las desmogleínas.

El nivel de 'evidencia' que apoya el uso de estos tratamientos es pobre, ya que existen pocos ensayos clínicos de asignación aleatoria, con muestras pequeñas. Sin embargo, la literatura científica ofrece niveles de evidencia con estos datos y es así como los corticoesteroides sistémicos son considerados el pilar del tratamiento, con un nivel de evidencia A2-3; los medicamentos inmunosupresores ahorradores de corticoesteroides, como la azatioprina, el micofenolato de mofetilo, la ciclofosfamida y la ciclosporina, tienen un nivel de evidencia C1, y el metotrexato de C2-2; los medicamentos inmunomoduladores adyuvantes en el tratamiento, como la dapsona y la plasmaféresis, tienen un nivel de evidencia C1, mientras

que para la inmunoglobulina intravenosa el nivel es B1⁴.

En algunos pacientes, la remisión completa (cicatrización de todas las lesiones con la mínima inmunosupresión) no se logra con los tratamientos convencionales; por esta razón, para el manejo del pénfigo vulgar resistente, se han desarrollado y reportado en la literatura científica nuevos agentes terapéuticos de gran utilidad en estos casos, entre los cuales se encuentra la plasmaféresis y el rituximab, que fue el tratamiento coadyuvante que recibió el presente paciente⁵.

La plasmaféresis se ha usado cuando se presentan efectos secundarios con el tratamiento convencional que amenazan la vida o cuando este ha tenido poco o ningún éxito. El fin de este tratamiento es disminuir la presencia de autoanticuerpos patógenos en el plasma, mediante un proceso de filtración.

La plasmaféresis se administra en ciclos; cada ciclo involucra la remoción de 400 a 4.000 ml de plasma que se reemplazan de inmediato con el mismo volumen de una solución isotónica de albúmina al 5 %. El número de ciclos que se requieren para lograr una reacción clínica óptima, varía entre 3 y 48 (promedio de 12,2), lo que equivale a un período entre 2 semanas y 10 meses. Los ciclos pueden ir de tres a cuatro veces por semana hasta un ciclo cada cuatro semanas. No hay un estándar sobre qué protocolo se deba usar; por esta razón, cada caso hay que individualizarlo y el mejor esquema terapéutico se determina según la condición clínica y la reacción del paciente después de cada ciclo.

Asociado a la plasmaféresis, se recomienda un inmunosupresor para evitar el rebote posterior a la plasmaféresis, efecto producido por los linfocitos B patógenos, el cual puede ocurrir en dos picos. El primer pico ocurre rápidamente en las primeras 24 a 48 horas y puede ser tratado con la siguiente plasmaféresis; el segundo pico ocurre una a dos semanas después de la última plasmaféresis y se cree que ocurre por un mecanismo regulador que aumenta la producción de anticuerpos específicos en el plasma.

El uso simultáneo de plasmaféresis e inmunosupresores (corticoesteroide sistémico, azatioprina, ciclofosfamida) puede suprimir este segundo pico, disminuyendo gradualmente su dosis en 6 a 11 meses. Sin embargo, una minoría de pacientes requiere bajas dosis de inmunosupresores para mantener el control de la enfermedad. La reacción clínica se observa en los primeros días después de la plasmaféresis y, por lo general, el control clínico se logra uno a dos meses después de iniciado el primer ciclo.

El problema de este tratamiento es que el uso concomitante de plasmaféresis e inmunosupresores aumenta el riesgo de infecciones, algunas de las cuales pueden conducir a la muerte. Los efectos transitorios que pueden presentarse con este tratamiento son: sobrecarga de

"La plasmaféresis se ha usado cuando se presentan efectos secundarios con el tratamiento convencional que amenazan la vida o cuando este ha tenido poco o ningún éxito".

líquidos que lleva a hipertensión arterial sistémica y edema pulmonar, trombocitopenia, hipogammaglobulinemia, anemia, leucopenia, hipocalcemia, náuseas, vómito y reacciones alérgicas a la albúmina que se usa para reemplazar el volumen. La plasmaféresis es una alternativa terapéutica en los pacientes con pénfigo vulgar grave y resistente a otros tratamientos^{3,5}.

El rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra las células B que expresan el antígeno CD20 en su superficie, fue desarrollado inicialmente para pacientes con linfoma no Hodgkin, pero ya se considera una alternativa eficaz en el tratamiento del pénfigo grave y resistente, aunque todavía no está aprobado para enfermedades ampollosas⁶.

Desde que se usó por primera vez para el pénfigo paraneoplásico hasta diciembre de 2008, se habían descrito, en idioma inglés, alemán y francés, 136 pacientes con pénfigo manejados con rituximab (103 con pénfigo vulgar, 20 con pénfigo foliáceo y 13 con pénfigo paraneoplásico)⁶.

El rituximab se une a los linfocitos B que expresan CD20, llevándolos a la muerte por una combinación que depende del complemento, la citotoxicidad celular y la apoptosis; esto disminuye el número de estas células en la circulación, por un período de 6 a 12 meses, acompañándose de una disminución progresiva de los niveles séricos de IgM durante los dos años siguientes. Este mecanismo de acción explica su uso en enfermedades autoinmunitarias ampollosas en las cuales hay aumento de ciertos autoanticuerpos, como el pénfigo, el pénfigoide ampolloso y la epidermólisis ampollosa adquirida. No hay que desconocer que también juega un papel importante en enfermedades autoinmunitarias mediadas por linfocitos T, como la artritis reumatoide, lo que sugiere mecanismos de acción adicionales que

no están relacionados con la función de las células del plasma como, por ejemplo, el procesamiento y la presentación de los autoantígenos, y la producción de citoquinas reguladas por células T⁶.

En un estudio se demostró que, al mismo tiempo de la depleción de los niveles de células B, se disminuían los niveles de desmogleína 3, de los linfocitos Th1 y Th2 CD4+, efecto que también duró de 6 a 12 meses después de la administración de rituximab. Esto indica que este agente tiene efecto en la población de células B y las células T; sin embargo, el número de células T no se altera⁶.

Aproximadamente, 10 % de los pacientes recuperan el número de células B previo al inicio del rituximab después de un año, y 50 %, después de dos años, llegando a requerir un nuevo ciclo de tratamiento⁶.

El rituximab afecta solo las células B que expresan CD20, por lo tanto, no afecta las células pro-B, los plasmoblastos ni las células plasmáticas. Inicialmente, fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del linfoma (1997) y, posteriormente, para otras enfermedades, como artritis reumatoide (2006), leucemia linfocítica crónica (2010) y granulomatosis con poliangeítis, conocida anteriormente como granulomatosis de Wegener (2011)⁷. También, se ha usado en enfermedades como: lupus eritematoso sistémico, linfoma cutáneo de células B, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad injerto contra huésped, crioglobulinemia, enfermedad de Churg-Strauss y poliangeítis microscópica, entre otras^{8,9}.

Existen dosis estándar para el tratamiento del linfoma no Hodgkin y para la artritis reumatoide. La dosis para el primero es de 375 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22; después de la primera infusión, las células B periféricas son eliminadas casi por completo; la vida media del rituximab

es de 8 días (206 horas) y se incrementa de 76 horas en la primera infusión a 206 horas en la cuarta infusión. La dosis estándar para el tratamiento de la artritis reumatoidea es de 1.000 mg en los días 1 y 15⁹.

Para evitar síntomas secundarios asociados con la infusión del medicamento, se recomienda la premedicación con antipiréticos (1.000 mg de acetaminofén), antihistamínicos (4 mg de difenhidramina en 500 ml de solución salina al 0,9 % por vía endovenosa o clemastina) y corticoesteroides (metilprednisolona o 100 mg de hidrocortisona por vía endovenosa); también, se recomienda suspender el tratamiento antihipertensivo 12 horas antes cuando se esté recibiendo, ya que se puede presentar hipotensión durante la infusión de rituximab^{9,10}.

El medicamento debe disolverse en solución salina al 0,9 % para obtener una concentración final de 1 a 4 mg/ml y se debe administrar en infusión escalonada sin superar los 400 mg por hora⁹.

En cuanto al esquema terapéutico adecuado para el paciente, existen características que benefician a unos u otros. Por ejemplo, el protocolo de tratamiento para el linfoma se acompaña de un menor número de recaídas (22,7 %) e infecciones serias (3,9 %), pero tiene una menor tasa de mejoría e, inclusive, hay pacientes que no mejoran (3,9%) y asociación con mayor mortalidad (2,2 %); mientras que, con el protocolo de tratamiento para la artritis reumatoidea, se presentan más recaídas (35,8 %) e infecciones (15,2 %), pero las tasas de mejoría son mayores, con menor mortalidad (1,0 %) y no se presentaron casos de fracaso terapéutico⁷. Sin embargo, la mayor parte de la información que respalda estos resultados, se obtiene de reportes o series de casos, lo que limita y dificulta su interpretación, pues las fuentes son múltiples, falta uniformidad en la selección de los pacientes y en la apreciación de la extensión y la gravedad de la enfermedad, y el tiempo de seguimiento es variable y limitado⁷.

Hay que tener en cuenta que ningún protocolo produce una remisión clínica sostenida y el paciente debe continuar con tratamiento sistémico⁷.

Antes de iniciar el tratamiento y durante su seguimiento, se recomienda hacer exámenes de laboratorio, que incluyan: pruebas de función hepática y renal, prueba de tuberculina, tamización para infecciones virales (antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos contra hepatitis C, VIH 1 y 2), y además, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma. Se debe hacer un hemoleucograma completo con recuento diferencial (incluyendo los linfocitos B) al inicio y cada tres meses; en caso de presentar menos de $1,5 \times 10^9/L$ neutrófilos o menos de $75 \times 10^9/L$ plaquetas, se debe continuar el tratamiento con precaución. También, se reco-

mienda medir el nivel de anticuerpos séricos (mediante IFI o ELISA), antes, al mes y cada tres meses, y algunos autores recomiendan tener una medida basal previa de IgG ya que su reducción es un factor de riesgo para presentar infecciones graves^{9,10}.

Los efectos secundarios asociados con el rituximab se presentan con mayor frecuencia durante la infusión (10 %); son más frecuentes en la primera infusión (65 %), menos frecuentes en la segunda (15 %) y, aún menos, en la tercera y la cuarta (5 %). En la mayoría de los casos, los efectos secundarios se consideran leves^{8,10}.

Entre los efectos secundarios, se encuentran fiebre, escalofrío, cefalea, náuseas, dolor abdominal, mareo y broncoespasmo. En caso de presentarse, se debe suspender la administración del medicamento durante 30 minutos, y suministrar corticoesteroides y antihistamínicos; cuando remitan los síntomas, se puede reiniciar la infusión a una menor velocidad. Se comparó la frecuencia de infecciones bacterianas y virales, las cuales se presentaron en 35 % de los casos en un grupo de pacientes que recibía rituximab, en comparación con 28 % en el grupo placebo; se presentaron infecciones graves solo en 2 % en el grupo con rituximab, en comparación con 1 % en el grupo placebo. Las infecciones graves reportadas incluyeron sepsis de origen bacteriano, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, pielonefritis, gastritis por citomegalovirus, herpes zóster e infecciones cutáneas por *Mycobacterium chelonae*^{9,10}.

Se han reportado efectos cutáneos secundarios, como vasculitis, dermatitis exfoliativa, brotes, urticaria y angioedema, y cardiovasculares, como trombosis venosa profunda, taquicardia sinusal, isquemia miocárdica y arritmias, principalmente en pacientes con alteraciones cardíacas preexistentes¹⁰.

En 2006, en un consenso entre dermatólogos, reumatólogos y oncólogos llevado a cabo en Alemania, se discutió el uso de rituximab en las enfermedades ampollas y se propuso este medicamento para tratar el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, la epidermolisis ampollasa adquirida, el penfigoide mucoso y el penfigoide ampolloso⁹.

Zakka, *et al.*, recomiendan el rituximab cuando el tratamiento convencional durante un tiempo mínimo de seis meses ha fallado, cuando ha producido efectos secundarios catastróficos o cuando se encuentra contraindicado, y en casos de infecciones activas o latentes⁷. Incluso, Kanwar, *et al.*, consideran el rituximab como la primera opción terapéutica en pacientes con enfermedad grave¹⁰.

No se recomienda el rituximab en menores de 18 años debido a la poca experiencia clínica en ellos; sin embargo, algunos autores consideran que se debe valorar el riesgo contra el beneficio de este tratamiento en niños

y quienes lo han utilizado en pacientes pediátricos con pénfigo no lo han asociado a efectos adversos de larga duración^{7,9,10}. Se recomienda el uso de anticonceptivos en mujeres en edad fértil, por lo menos durante un año después de recibir el tratamiento¹⁰.

La mayoría de los pacientes presentan mejoría clínica a los 2 a 3 meses de haber recibido el rituximab, periodo en el cual se puede ir disminuyendo el tratamiento con corticoesteroides. Entre 50 y 60 % de los pacientes alcanzan una remisión completa con un ciclo de tratamiento y cerca de 40 a 50 % pueden presentar una o más recaídas, las cuales pueden tratarse con dosis pequeñas de corticoesteroides o nuevas infusiones de rituximab¹⁰.

CONCLUSIÓN

Se presenta un paciente con pénfigo vulgar resistente al tratamiento convencional, quien logró una mejoría clínica significativa con rituximab. Hasta el momento, este medicamento no ha sido aprobado para esta enfermedad, aunque cada vez son más los casos reportados en la literatura científica en los cuales se evidencian su éxito y seguridad, como en el presente caso.

REFERENCIAS

1. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13:482-9.
2. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:374-81.
3. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo Schiavo A. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:382-90.
4. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29:599-606.
5. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus vulgaris: Current and emerging options. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:327-42.
6. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:683-91.
7. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther.* 2012;2:17.
8. Carr DR, Heffernan MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:277-87.
9. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2008;6:366-73.
10. Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:671-6.

Vasculitis eosinofílica necrosante cutánea recurrente

Recurrent eosinophilic cutaneous necrotizing vasculitis

Claudia Juliana Mariaca¹, Liliana Tamayo², Rodrigo Restrepo³

1. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana; alergóloga, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médico dermatopatólogo, Profesor de dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Jefe Programa de Especialización en Dermatopatología Universidad CES. Medellín, Colombia.

RESUMEN

La vasculitis eosinofílica cutánea recurrente es una entidad poco común identificada recientemente. Se caracteriza por vasculitis necrosante de los pequeños vasos de la dermis, con infiltración vascular casi exclusiva de eosinófilos y con mínima presencia o ausencia de leucocitoclasia. Se presenta clínicamente con pápulas eritematosas o purpúricas, pruriginosas y recurrentes, algunas con configuración anular, y angioedema. En la mayoría de los casos, hay eosinofilia en sangre periférica, pero sin compromiso sistémico.

PALABRAS CLAVE: vasculitis, eosinofilia, necrosis

SUMMARY

Recurrent eosinophilic cutaneous necrotizing vasculitis is a recently identified rare entity. It is characterized by a necrotizing vasculitis of small vessels of the dermis with an infiltration almost exclusively of eosinophils, with minimal or no leukocytoclasia. Clinically, it is characterized for recurrent erythematous or purpuric papules, some of them with annular configuration, and angioedema. In most of the cases there is peripheral eosinophilia, but without systemic involvement.

KEYWORDS: vasculitis, necrosis, eosinophilia

Correspondencia:

Claudia Juliana Mariaca

Email:

julianamariaca@hotmail.com

Recibido: 5 de febrero de 2015

Aceptado: 2 de agosto de 2015

Conflictos de interés:

No se declaran conflictos de interés.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 71 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, cáncer de mama e hipotiroidismo, en tratamiento con furosemida, verapamilo, lovastatina y levotiroxina. Consultó por un cuadro clínico de un año y medio de evolución de lesiones pruriginosas recurrentes en manos, asociadas a brote en las piernas. Además, desde un mes y medio atrás, aparecieron lesiones muy pruriginosas en la

espalda y los senos. En la revisión por sistemas, refirió pérdida de 10 kg de peso en 10 meses, hinchazón recurrente de la mano, el antebrazo y el talón derechos, con importante prurito.

Había recibido tratamientos previos con loratadina, difenhidramina y betametasona en crema, con poca mejoría. Además, le habían realizado pruebas de parche, las cuales fueron negativas, y una biopsia de piel que descartaba dermatitis de contacto.

En el examen físico se evidenciaron placas con des-



FIGURA 1. Placa eritematosa de configuración anular sin descamación en la axila derecha



FIGURA 2. Placa eritematosa sin descamación, con borde activo y excoriaciones por rascado en la región lumbar

camación y máculas eritemato-violáceas en las palmas. En los senos, las axilas y la región lumbar, presentaba placas eritematosas sin descamación y de configuración anular, con excoriaciones por rascado (**FIGURAS 1 Y 2**). Había máculas puntiformes y violáceas en el reborde plantar derecho que no desaparecían con la digitopresión. Se observó angioedema de la mano y el pie derechos (**FIGURA 3**).

Debido a la naturaleza polimorfa de las lesiones y los hallazgos no concluyentes en la biopsia inicial de piel, se tomaron nuevas biopsias de piel planteándose como diagnósticos diferenciales: eritema anular centrífugo, toxicodermia, granuloma anular y sarcoidosis y, por sus antecedentes de cáncer de mama, síndrome paraneoplásico.

En las biopsias de piel se observó compromiso vascular de la dermis, con extravasación de glóbulos rojos e infiltrado perivascular compuesto principalmente por eosinófilos con daño del endotelio y obstrucción de la luz por fibrina, y ausencia de leucocitoclasia (**FIGURA 4**).

Con estos hallazgos, se diagnosticó vasculitis eosinofílica necrosante cutánea recurrente y se complementó el estudio con exámenes de laboratorio, en los cuales se encontró eosinofilia de 910 células/ μ l y antígenos antinucleares (ANA: 1:80) con patrón homogéneo.

Se inició el tratamiento con corticosteroides orales, a dosis diarias de 1 mg/kg, y se obtuvo resolución completa de las lesiones al cabo de dos semanas. Se hizo la disminución gradual del medicamento hasta una dosis de 5 mg al día, alcanzada en seis semanas; no obstante, ante la reaparición de las lesiones en la región lumbar y los



FIGURA 3. Angioedema de la mano derecha

senos, se aumentó nuevamente a 10 mg al día, con posterior control de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Desde la primera clasificación de las vasculitis en 1952, estas se han nombrado con base en el tamaño del vaso afectado y según la célula infiltrativa predominante.

La vasculitis eosinofílica se describió recientemente con dos formas de presentación: como vasculitis eosinofílica primaria o necrosante cutánea recurrente y aquella asociada con enfermedades del tejido conjuntivo. La primera es un tipo raro de vasculitis; fue descrita inicialmente por Chen, *et al.*, en 1994 y solo hay

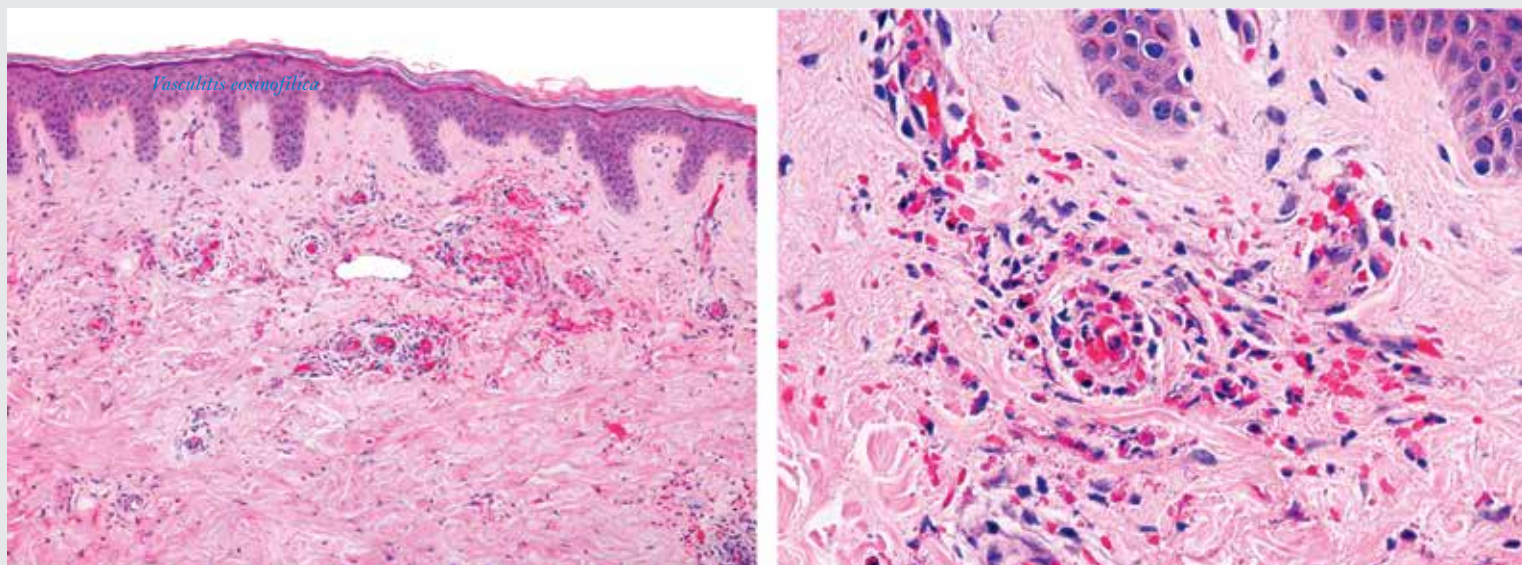


FIGURA 4. A la izquierda, se observa piel con epidermis normal y hemorragia reciente en el plexo vascular superficial. Hematoxilina y eosina, 40X. A la derecha, se observa, además de la extravasación eritrocitaria descrita, daño de la pared vascular por numerosos eosinófilos. Hematoxilina y eosina, 200X

siete casos publicados (**TABLA 1**). En la segunda forma, es de anotar que la eosinofilia periférica es poco común en enfermedades del tejido conjuntivo, pero puede asociarse con vasculitis y otras manifestaciones articulares de la artritis reumatoidea, el síndrome de Sjögren y el lupus eritematoso sistémico¹⁻³.

La vasculitis eosinofílica necrosante cutánea recurrente se caracteriza por vasculitis necrosante de los pequeños vasos de la dermis, con infiltración vascular casi exclusivamente por eosinófilos, sin leucocitoclasia o con la mínima. Se manifiesta clínicamente por pápulas eritematosas pruriginosas y recurrentes, las cuales pueden

confluir y formar placas de urticaria (algunas con configuración anular), por pápulas purpúricas y por angioedema. Con frecuencia se asocia con eosinofilia, la cual no se relaciona con la gravedad de la enfermedad, y en algunos pacientes pueden aparecer las lesiones sin eosinofilia periférica⁴⁻⁶.

Su patogenia no está bien entendida, pero se han encontrado gránulos citotóxicos de los eosinófilos depositados en los vasos sanguíneos, lo cual sugiere que estos median el daño vascular al aumentar la permeabilidad vascular, ya que liberan interleucina 5 (IL-5), fracción C4 del complemento hemolítico y factor activador de plaquetas⁷.

AÑO	SEXO	EXAMEN FÍSICO	LABORATORIO	TRATAMIENTO
Arch Dermatol. 1994;130:1159-66 ¹	2 mujeres 1 hombre	Pápulas purpúricas y eritematosas pruriginosas, angioedema en manos, pies y boca, urticaria	Eosinófilos: 1.300-18.800 células/μl	Prednisolona – recurrencia
Acta Derm Venerol. 2000;80:394-5 ⁸	Mujer	Pápulas purpúricas pruriginosas, angioedema en la mano derecha	Eosinófilos: 3.900 células/μl; ANA: +	Prednisolona – recurrencia
Acta Derm Venerol. 2004;85:380-1 ⁴	Mujer	Urticaria en placas anulares y eritematosas	Normal	Prednisolona – recurrencia
Ann Dermatol. 2012;25:252-4 ⁶	Mujer	Máculas purpúricas en palmas, extremidades y tronco	Eosinófilos: 10.000 células/μl; ANA: 1:80, en patrón homogéneo	Prednisolona – recurrencia
Diagn Pathol. 2013;8:1-5 ⁷	Hombre	Pápulas pruriginosas en miembros inferiores, angioedema, lesiones necróticas pretibiales	Eosinófilos: 3.400 células/μl	Prednisolona – recurrencia

ANA: anticuerpos antinucleares

TABLA 1. Casos reportados de vasculitis eosinofílica cutánea recurrente.

Tiene un curso crónico y benigno, sin evidencia de compromiso sistémico. Los pacientes mejoran rápidamente con corticoesteroides por vía oral. Sin embargo, hay recurrencias frecuentes al disminuir la dosis, por lo cual se recomiendan dosis bajas de mantenimiento para el control de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La vasculitis eosinofílica cutánea recurrente es una enfermedad poco común, recientemente descrita y con tan solo siete casos reportados en la literatura científica, todos ellos con presentaciones clínicas similares asociadas a eosinofilia periférica; mejora rápidamente con corticoesteroides por vía oral, pero se presentan frecuentes recaídas al disminuir las dosis.

REFERENCIAS

1. Chen KR, Pittelkow MR, Su D, Gleich J, Newman W, Leiferman KM. Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1994;130:1159-66.
2. Chen KR, Daniel WP, Pittelkow MR. Eosinophilic vasculitis in connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:173-82.
3. Yomoda M, Inoue M, Nakama T, Mori O, Chen KR, Hashimoto T. Cutaneous eosinophilic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol.* 1999;140:754-5.
4. Tsunemi Y, Saeki H, Tamaki K. Recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis presenting as annular urticarial plaques. *Acta Derm Venerol.* 2004;85:380-1.
5. Kiorpelidou D, Gaitanis G, Zioga A, Tsili AC, Bassakas ID. Chronic periaortitis (retroperitoneal fibrosis) concurrent with recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis. *Case Rep Dermatol Med.* 2011;2011:548634.
6. Sugiyama M, Nozaki Y, Ikoma S, Koji k, Funauchi M. Successful treatment with tacrolimus in a case of the glucocorticoid-dependent recurrent cutaneous eosinophilic vasculitis. *Ann Dermatol.* 2012;25:252-4.
7. Li W, Cao W, Song H, Ciu Y, Lu X, Zhang F. Recurrent cutaneous necrotizing eosinophilic vasculitis: A case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2013; 8:185.
8. Launay D, Delaporte E, Gillot JM, Janin A, Hachulla E. An unusual case of vascular purpura: recurrent cutaneous eosinophilic necrotizing vasculitis. *Acta Derm Venerol.* 2000;80:394-5.

Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico?

A 52 years-old man with generalized and recurrent ulcers, ¿what is your diagnosis?

Ana María Téllez¹, Gerzaín Rodríguez², María Cristina Ronderos³

1. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sánitas, Bogotá, D.C., Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatopatólogo, consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
3. Médica dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

Diagnóstico: C. Eritema nudoso leproso necrosante

RESUMEN

El eritema nudoso leproso, o reacción de tipo 2, es una reacción de hipersensibilidad de tipo III. Se caracteriza por presentar erupciones de nódulos dolorosos que duran pocos días o semanas y, generalmente, se asocia con compromiso sistémico. Raras veces cursa con la formación de nódulos ulcerados de aspecto necrótico. Esta variedad se ha denominado eritema nudoso leproso necrosante, debido al importante proceso vasculonecrotico que ocurre. Es poco frecuente, ocurre en reacciones graves de tipo 2, asociadas a índices bacilares elevados, principalmente en casos de lepra multibacilar de larga evolución. Cursa con importante compromiso cutáneo y sistémico. Su diagnóstico clínico no siempre es fácil: el aspecto necrótico de las lesiones y la presencia de úlceras, pueden generar confusión con otras enfermedades.

PALABRAS CLAVE: lepra, lepra lepromatosa, necrosis, vasculitis.

SUMMARY

Erythema nodosum leprosum, or type 2 reaction, is a type III hypersensitivity reaction. It is characterized by eruptions of painful nodules that last a few days or weeks and is generally associated with systemic involvement. It rarely occurs with the formation of necrotic ulcerated nodules. This variety has been called necrotic erythema nodosum leprosum due the important vasculonecrotic process that occurs. The necrotic erythema nodosum leprosum is a rare condition, occurring in severe type 2 leprosy reactions associated with high bacillary indexes, mainly in cases of longstanding multibacillary leprosy. It presents with significant cutaneous and systemic involvement. Clinical diagnosis is not easy, the necrotic lesions and the presence of ulcers, can cause confusion with other diseases.

KEYWORDS: leprosy, lepromatous leprosy, necrosis, vasculitis.

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 1 de septiembre de 2015

Aceptado: 5 de noviembre de 2015

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

DIAGNÓSTICO

La biopsia de piel mostró una epidermis delgada ortoqueratósica. En la dermis había importante inflamación difusa con grandes abscesos, algunos rodeando vasos pequeños con trombosis y necrosis fibrinoide (**FIGURA 2A Y B**). Eran evidentes macrófagos vacuolados (**FIGURA 2C**), perivasculares y perianexiales. En los cortes seriados se observaron filetes nerviosos rodeados por polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos, que penetraban al endonervio y distorsionaban la estructura neural. La coloración de Ziehl-Neelsen fue positiva, evidenció abundantes formas granulosas y pocos bacilos enteros ácido-alcohol resistentes, fagocitados por los macrófagos (**FIGURA 2D**), cambios concluyentes de enfermedad de Hansen multibacilar en reacción leprótica de tipo 2 o eritema nodoso leproso. La magnitud de la vasculitis permitió clasificarlo como eritema nodoso leproso necrosante.

Con estos hallazgos, se valoró al paciente nuevamente. No había presentado epistaxis, dolor testicular, ni alteraciones visuales o de la sensibilidad. Tampoco, había tenido contacto con enfermos de Hansen. En el examen físico se evidenció madarosis e hipoestesia para la temperatura y el dolor en el primer dedo de ambos pies. La baciloscopia mostró un índice bacilar de 4,5 en la escala internacional de Ridley. Se inició tratamiento con poliquimioterapia (rifampicina, clofazimina y dapsona) y 100 mg diarios de talidomida, con mejoría notoria de las lesiones después del primer mes de tratamiento.

COMENTARIO

La lepra es una enfermedad sistémica, crónica, producida por *Mycobacterium leprae*, bacilo ante el cual el ser humano reacciona con una variedad asombrosa de reacciones inmunitarias, cambiantes en el tiempo. Su característica esencial es que lesiona los nervios cutáneos y troncos nerviosos, desde su inicio^{1,2}.

Su presentación clínica incluye máculas, placas, pápulas y nódulos, con alteración de la sensibilidad y variable presencia de bacilos, que va desde su no demostración con la baciloscopia (lepra paucibacilar), hasta la presencia de un enorme número de bacilos, tan densamente agrupados que no se distinguen individualmente, llamados globias (lepra multibacilar). Esta ausencia o abundancia bacilar se correlaciona con la presencia de pocas o muchas lesiones, lo cual refleja la reacción inmunitaria celular del huésped para controlar la progresión bacilar^{1,2}. La lepra se inicia en 80 a 90 % de los casos con máculas hipocrómicas (lepra indeterminada, LI)², que

pueden curarse por la reacción inmunitaria del huésped, o evolucionar a placas anestésicas tuberculoideas, paucibacilares (lepra tuberculoidea, LT), hasta placas y nódulos ricos en bacilos, multibacilares (lepra lepromatosa multibacilar, LL)^{1,2}.

La reacción inmunitaria para la lepra paucibacilar es de tipo Th1, adecuada para controlar este bacilo intracelular obligado, mientras que la reacción en las formas multibacilares es de tipo Th2, mediada por anticuerpos, e inadecuada para el control de este germen intracelular. La progresión de la enfermedad es lenta e indolente. Los cambios inmunitarios, abruptos y agudos, dan lugar a la reacción de tipo 1 o de reversión, que ocurre en la lepra paucibacilar y a la reacción de tipo 2 o eritema nodoso leproso, que se presenta en las formas multibacilares. Son episodios agudos y graves que requieren atención médica urgente, ya que son responsables del mayor daño neural de la lepra^{1,3}.

El eritema nodoso leproso, o reacción de tipo 2, es un proceso inflamatorio agudo. La liberación de antígenos bacilares induce inicialmente la expresión de la inmunidad celular, con liberación de interleucinas Th1, como el interferón gama y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que lleva a un cambio transitorio de la reacción inmunitaria de tipo Th2 a Th1, que busca liberar al paciente del bacilo^{2,4-6}. Esto es seguido de una nueva fase Th2, con producción de anticuerpos y formación de complejos inmunitarios, los cuales se depositan en las paredes vasculares y en los tejidos, generando una reacción inflamatoria sistémica, rica en polimorfonucleares neutrófilos, atraídos por los complejos inmunes (hipersensibilidad de tipo III), que amplifica el daño tisular ya producido por las interleucinas⁴⁻⁶. Estos cambios en la reacción inmunitaria se traducen en destrucción bacilar, evidenciada por la abundancia de formas granulosas ácido-alcohol resistentes y pocos bacilos enteros, como se observó en la biopsia del presente paciente. No obstante, la reacción inmunitaria no es suficiente para controlar la enfermedad y, por el contrario, aumenta el daño tisular, principalmente el neural^{5,6}. El depósito de complejos inmunes en las paredes vasculares, genera un proceso inflamatorio endotelial que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, evidenciado por la necrosis fibrinoide y la trombosis vascular, de predominio en vénulas, es decir, un proceso vasculítico^{7,8}. Por otro lado, el depósito de complejos inmunes circulantes en diferentes órganos, como en los glomérulos renales, puede llevar a glomerulonefritis, una lesión importante y eventual en la lepra⁹. Este daño también ocurre en otros órganos donde se aloja el bacilo, de tal manera que pueden presentarse lesiones cutáneas, articulares, oculares y testiculares^{2,4-6}.

Las lesiones cutáneas del eritema nodoso leproso,

que dan el nombre a la reacción, son erupciones recurrentes de nódulos eritematosos, calientes y dolorosos, que aparecen sobre piel sana y duran pocos días o semanas^{2,4,5}, lo cual explica su ausencia en la valoración inicial del paciente reportado. Raras veces el eritema nudoso leproso cursa con la formación de pústulas y vesículas, así como nódulos ulcerados de aspecto necrótico^{6,10-12}, tales como las lesiones descritas en este caso. Esta variedad se ha denominado eritema nudoso leproso necrosante, debido al importante proceso vasculonecrotico que se produce^{7,8,10}.

El eritema nudoso leproso necrosante es poco frecuente, ocurre en reacciones graves de tipo 2, con índices bacilares elevados, principalmente en los casos de lepra multibacilar de larga evolución⁸. Consiste en una vasculitis necrosante, secundaria al proceso inflamatorio, rico en complejos inmunitarios e inflamación neutrofílica. Usualmente, se presenta durante el primer año de tratamiento^{7,12}, aunque puede ser la manifestación inicial de la enfermedad de Hansen^{13,14}, como en el paciente reportado en este caso.

Además del compromiso cutáneo, el eritema nudoso leproso necrosante cursa con importante compromiso sistémico, más grave que en el eritema nudoso leproso común. Es frecuente encontrar leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, anemia y elevación de los reactantes de fase aguda^{5-7,10,11}. Las manifestaciones extracutáneas usuales incluyen fiebre, pérdida de peso, uveítis, iridociclitis, neuropatía dolorosa, artralgias, edema, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, glomerulonefritis y orquiepididimitis^{7,8,12}.

El diagnóstico clínico de esta entidad no siempre es fácil. El aspecto necrótico de las lesiones y la presencia de úlceras, pueden generar confusión con otras enfermedades, como vasculitis necrosante sistémica, fenómeno de Lucio, pioderma gangrenoso, ectima gangrenoso y leishmaniasis cutánea, entre otras¹⁵.

Histológicamente, el eritema nudoso leproso necrosante presenta cambios de eritema nudoso leproso grave con reacciones vasculonecroticas importantes^{7,8}. En la dermis y en los lobulillos adiposos, se evidencia un infiltrado neutrofílico y linfocítico junto con histiocitos vacuolados llenos de formas granulosas de bacilos. La presencia de bacilos enteros puede ser escasa o inexistente, ya que el propósito de la reacción es destruirlos^{2,5,6}. Se observa vasculitis leucocitoclástica, con compromiso predominante de vénulas y venas de pequeño y mediano calibre, que se inicia en la hipodermis y progresa a una panvasculitis cutánea, con edema del endotelio, engrosamiento y necrosis fibrinoide de la pared vascular, que llevan a una reacción necrótica por el depósito de complejos inmunitarios^{7,8}. Se diferencia del fenómeno

de Lucio, en el que ocurre una necrosis de coagulación secundaria a la invasión bacilar del endotelio vascular, que compromete principalmente las venas dérmicas superficiales^{7,8}.

El tratamiento de elección para el eritema nudoso leproso necrosante es la talidomida³, a la que respondió muy bien este paciente. Otras opciones terapéuticas son los corticoides sistémicos, la clofazimina, la azatioprina, la pentoxifilina, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y los antiinflamatorios no esteroideos³. Por supuesto que es indispensable el tratamiento con poliquimioterapia para la lepra multibacilar, el cual recibió este paciente, con resultados satisfactorios.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente con eritema nudoso leproso necrosante, como manifestación inicial de la enfermedad de Hansen. Clínicamente no se sospechó que el paciente tuviera lepra y el diagnóstico se hizo por el estudio histopatológico de la biopsia de piel. El eritema nudoso leproso necrosante constituye una variante inusual de eritema nudoso leproso, con una importante vasculitis; cursa con manifestaciones cutáneas y sistémicas, las cuales pueden confundirse con diferentes enfermedades vasculíticas e infecciosas.

REFERENCIAS

1. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:338-81.
2. Rodríguez G, Pinto R. La Lepra. Imágenes y conceptos. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia, Universidad de La Sabana; 2007.
3. Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1-9.
4. Rodríguez G, Abaúnza MC, Vargas EJ, López F. La lepra y el testículo. *Biomédica.* 2012;32:13-22.
5. Rodríguez G. Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprótica tipo 2. *Biomédica.* 2003;23:373-87.
6. Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008;102:329-37.
7. Fogagnolo L, de Souza EM, Cintra ML, Velho PE. Vasculonecrotic reactions in leprosy. *Braz J Infect Dis.* 2007;11:378-82.
8. Benard G, Sakai-Valente NY, Bianconcini Trindade MA. Concomitant Lucio's phenomenon and erythema nodosum in a leprosy patient: Clues for their distinct pathogenesis. *Am J Dermatopathol.* 2009;31:288-92.
9. Rodríguez G, Berrío J, Sarmiento L. La lepra y el riñón. *Biomédica.* 1999;19:45-55.
10. Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema

- S. Rare atypical presentations in type 2 lepra reaction: A case series. *Int J Dermatol.* 2014;53:323-6.
11. Ramesh V, Pahwa M. Some unusual type 2 reactions in leprosy. *Int J Dermatol.* 2010;53:172-5.
 12. Ranugha P, Chandrashekar L, Kumari R, Thappa DM, Badhe B. Is it Lucio phenomenon or necrotic erythema nodosum leprosum? *Indian J Dermatol.* 2013;58:160.
 13. Pandhi D, Metha S, Agrawal SA. Erythema nodosum leprosum necroticans in a child. An unusual manifestation. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2005;73:122-6.
 14. Tournalaki A, Marzano AV, Gianotti R, Fiallo P, Nunzi E. Necrotic erythema nodosum leprosum as the first manifestation of borderline lepromatous leprosy. *Arch Dermatol.* 2008;144:818-20.
 15. Vandana Mehta R, Balachandran C. Necrotic erythema nodosum leprosum (NENL). *Dermatol Online J.* 2006;12:12.
-
-

Índice Anual

EDITORIALES

Velásquez MM. Medicamentos biológicos y biosimilares: más allá del horizonte terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 16-17.

Hart AA, El interesante proceso de aproximarnos a entender la realidad. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 100-101.

Motta, A. Reflexiones sobre una buena práctica de la Dermatología en el país. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 3 (Julio-Septiembre), 174-176.

Velásquez MM. Compromiso con el profesionalismo en Dermatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 242.

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO

Granados LM, Escobar C, Ospina JP. Lesiones pruriginosas en la vulva en una mujer de 24 años. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 102/153-155.

Téllez AM, Rodríguez G, Ronderos MC. Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico? *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 23: 4 (Octubre-Diciembre), 243-244/319-322.

Gaitán M, Trujillo MC, Toro AM, et al. Tumor exofítico en antebrazo. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 18 / 77-79.

García A, Rodríguez G. Nódulo verrugoso de la pierna de un hombre de 55 años. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 19-20 / 80-82.

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

Castro-Ayarza JR, González C, Velásquez-Lopera MM, et al. Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 23-29

Maya J. El profesionalismo en la práctica médica actual. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 247-251.

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Jiménez SB, Montoya L, Gaviria A, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, Centro Dermatológico CES Sabana, abril a junio de 2012. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 30-38.

Acosta A, Rueda X, Sánchez G, et al. Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: queratosis actínica. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 105-128.

Argote A, Rivera H, Suárez FA, et al. Correlación clínica de los hallazgos ultrasonográficos de las uñas y de las articulaciones interfalángicas distales en pacientes con psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 3 (Julio-Septiembre), 179-186

Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma escamocelular. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 3 (Julio-Septiembre), 189-215.

Martínez C, Pardo E, Álvarez I, Muñoz A, Vivas S. Determinación espectrofotométrica del eritema en psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 252-257.

Acosta A, Nova J, Sánchez G, et al. Guía de atención integral con evaluación económica para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer de piel no melanoma: carcinoma basocelular. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 258-296

Índice Anual

REPORTES DE CASO

Gómez LV, Londoño AM, Restrepo R, et al. Psoriasis rupioide, una variante rara de psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 69-72.

Quiroz N, Bravo JH, Rueda R. Siringocistoadenoma papilífero de localización inusual. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 73-76.

Habib Araújo LS, Filho FB, Maia RC, et al. Lesiones cutáneas de reacción leprosa inversa que simulan queiloide. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 141-145.

Torres PA, Restrepo S. Herpes zóster en un niño inmunocompetente. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 146-148.

Acosta A, Martínez V, de Castro P. Gnatostomiasis cutánea. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 149-152.

Acosta LT, Ruiz AC. Acné fulminante y pioderma gangrenoso asociados a tratamiento con isotretinoína oral. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 3 (Julio-Septiembre), 216-220.

Loriatt Rojas K, Victoria J, Acosta F, et al. Ictiosis arlequín, un caso impactante. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 3 (Julio-Septiembre), 221-224.

Gaviria C, Colmenares M. Pénfigo vulgar grave: reporte de caso de tratamiento exitoso con plasmáferesis y rituximab. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 308-314.

Marlaca C, Tamayo L, Restrepo R. Vasculitis eosinofílica necrosante cutánea recurrente. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 313-318.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Acosta A, Rolón M, Muñoz C. Técnicas para toma de biopsias ungulares. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 49-60.

Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 61-68.

Acosta LT, Del Río DY. Eritrodermia en niños. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 2 (Abril-Junio), 131-140.

Díaz-Granados LM, Velásquez MM. Mutaciones de KIT, NRAS y BRAF en melanoma. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 4 (Octubre-Diciembre), 299-307.

Dávila VL, Velásquez MM. Omalizumab en dermatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015; 23: 1 (Enero-Marzo), 39-48.

Único laboratorio
especializado en dermatología
a nivel mundial.



ÁREAS TERAPÉUTICAS >>

Acné

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la glándula pilosebácea de la piel.

Onicomycosis

Infección de las uñas causada por hongos que atacan la queratina, provocando alteraciones en la estética de la uña y en algunos casos, inflamación y dolor.

Trastornos pigmentarios

Se caracterizan por un aumento en la pigmentación de la piel.

Rosácea

Es una afección cutánea, inflamatoria y crónica que se caracteriza por el enrojecimiento facial.

Protección celular diaria

El envejecimiento de la piel es causado, entre otras variables, por la exposición a la radiación UV crónica.

Limpieza y humectación para pieles sensibles

Las pieles sensibles y delicadas se caracterizan por presentar constante enrojecimiento, tirantez, ardor y en algunos casos, comezón.

Pieles maltratadas

Las pieles exigentes se caracterizan por ser muy resacas, tener asperezas, ser poco elásticas y en algunos casos, presentar heridas o fisuras.

Corticoterapia / Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, caracterizada por ser roja, escamosa y en ocasiones, con parches de dermatitis atópica que causa comezón.

Antienvejecimiento

La piel cambia a medida que las personas envejecen. Con el paso del tiempo es posible que aparezcan líneas, pliegues y arrugas.

Queratosis actínica

Galderma desarrolla soluciones para la prevención y el tratamiento de Queratosis Actínicas no pigmentadas, carcinoma Basocelular superficial y/o nodular, enfermedad de Bowen.

Pieles atópicas

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de la piel que se desarrolla en la interacción entre una predisposición genética y factores desencadenantes ambientales.

Soluciones médicas
para la piel,
nuestra conexión
con el mundo.

