

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA
DEL MELANOMA CUTÁNEO”**

Estudio descriptivo, retrospectivo transversal realizado en el Instituto
de Dermatología y Cirugía de Piel -INDERMA- 2008-2017

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Karla Michelle Montes Mazariegos

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2018

El infrascrito Decano y el Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

La estudiante:

1. Karla Michelle Montes Mazariegos 201210433 2310506740101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA
DEL MELANOMA CUTÁNEO”**

Estudio descriptivo, retrospectivo transversal realizado en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel –INDERMA- 2008-2017

Trabajo asesorado por el Dr. Juan José Mansilla Arévalo y revisado por la Dra. Elisa del Carmen Hernández López, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecisiete de octubre del dos mil dieciocho


DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS
DECANO DECANATO



DR. C. CÉSAR OSWALDO GARCÍA GARCÍA
COORDINADOR


César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950


Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Graduación
COORDINADOR

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que la estudiante:

1. Karla Michelle Montes Mazariegos 201210433 2310506740101

Presentó el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA
DEL MELANOMA CUTÁNEO"**

Estudio descriptivo, retrospectivo transversal realizado en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel -INDERMA- 2008-2017

El cual ha sido revisado por el Dr. Junior Emerson Jovián Ajché Toledo, al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, a los diecisiete días de octubre del año dos mil dieciocho.

"ID Y ENSAÑAD A TODOS"



Dr. C. César Osvaldo García García
Coordinador

César O. García G.
Doctor en Salud Pública
Colegiado 5,950



Guatemala, 17 de octubre del 2018

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. Karla Michelle Montes Mazariegos



Presenté el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA
DEL MELANOMA CUTÁNEO"**

Estudio descriptivo, retrospectivo transversal realizado en el Instituto
de Dermatología y Cirugía de Piel –INDERMA- 2008-2017

Del cual el asesor y la revisora se responsabilizan de la metodología,
confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y
de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES:

Revisora: Dra. Elisa del Carmen Hernández López
Reg. de personal 20000746

Asesor: Dr. Juan José Mansilla Arévalo



Dra. Elisa del Carmen Hernández López
Colegiado No. 9,151
Médica Patóloga



INDERMA
Dr. Juan José Mansilla
Colegiado 4,480

DEDICATORIA

A Dios por permitirme culminar este ciclo tan importante, por haber puesto en mi el deseo de servir en esta profesión desde una temprana edad, por nunca abandonarme y ayudarme a cumplir todos mis sueños y deseos.

A mi madre por ser el ángel que lo ha dado todo por mi, porque su amor, carisma, apoyo y bondad me han impulsado en la vida y me ha hecho ser la persona que soy, sin ella nada de esto fuese posible.

A mi familia por apoyarme, escucharme, alentarme y ayudarme a lo largo de la carrera, especialmente a mi hermana quien sus palabras, ayuda y risas me animaron a seguir adelante en los tiempos cruciales, todos ellos se merecen todo mi amor y cariño.

A mis amigos quienes a lo largo de los años se han convertido en mis hermanos, mi familia, gracias por todo lo vivido, reido, sufrido y aguantado, los llevo siempre en la mente y corazón.

A mis pacientes quienes depositaron en mi su confianza y me regalaron inconscientemente el significado de amar al prójimo.

A la Facultad de Ciencias Medicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, mi alma máter, y a todos los catedráticos que fueron los encargados de guiarme en este proceso tan edificante para mis aspiraciones de vida.

DEDICATORIA ESPECIAL

Doctores:

Elisa del Carmen Hernández López

Juan José Mansilla Arévalo

Junior Emerson Ajché Toledo

Por su apoyo, consejos y compromiso para hacer realidad este logro.

*De la responsabilidad del trabajo de
graduación:*

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar las características clínicas e histopatológicas de melanoma cutáneo en los pacientes mayores de 18 años en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA), entre el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

POBLACIÓN Y MÉTODOS: Estudio descriptivo retrospectivo transversal, se estudió la totalidad de casos encontrados, se analizó un total de 40 expedientes médicos. Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de datos.

RESULTADOS: El sexo más afectado por melanoma fue el femenino en el 67% (n=27) de los casos, la edad media de diagnóstico fue de 56 años y el lugar de residencia más frecuente fue el departamento de Guatemala en el 80% (n=32). El tamaño promedio de las lesiones fue de 1.95 centímetros, el tiempo promedio de evolución de la lesión fue de 3 años con 5 meses, la localización más frecuente de las neoplasias fue en miembro inferior en un 47.5% (n=19), específicamente en plantas de pies en el 22.5% (n=9). El tipo histopatológico mayormente encontrado fue el tipo acral lentiginoso en un 40% (n=16), se presentó satelitosis en el 12.5% (n=5); en el 25% (n=10) de los casos se encontró invasión vascular, se presentó invasión perineural en el 22.5% (n=9) y el 42.5% (n=17) presentó ulceración. **CONCLUSIONES:** Una cuarta parte de la población se situó entre los 60 y 69 años de edad, el melanoma acral lentiginoso fue el tipo de neoplasia más frecuente ubicándose principalmente en las plantas de los pies.

PALABRAS CLAVE: melanoma, neoplasia cutánea, manifestaciones clínicas, hallazgos morfológicos y microscópicos, piel.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO DE REFERENCIA.....	3
2.1 Marco de antecedentes.....	3
2.2 Marco referencial	7
2.3. Marco teórico	33
2.4 Marco conceptual.....	34
2.5 Marco geográfico e institucional.....	35
3. OBJETIVOS.....	37
3.1 Objetivo general.....	37
3.2 Objetivos específicos	37
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	39
4.1 Enfoque y diseño de investigación.....	39
4.2 Unidad de análisis y de información.....	39
4.3 Población y muestra	39
4.4 Selección de los sujetos a estudio	39
4.5 Definición y operacionalización de variables	41
4.6 Recolección de datos.....	45
4.7 Procesamiento y análisis de datos	45
4.8 Alcances y límites de la investigación	46
4.9 Aspectos éticos de la investigación.....	49
5. RESULTADOS.....	51
6. DISCUSIÓN	57
7. CONCLUSIONES	61
8. RECOMENDACIONES	63
9. APORTES	65
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
11. ANEXOS	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 2.1 Fototipos cutáneos	11
Tabla 2.2 Índice de Clark.....	26
Tabla 2.3 Márgenes de escisión según índice de Breslow.	28
Tabla 2.4 Efecto de la ulceración, grosor tumoral y número de ganglios linfáticos en la supervivencia a 5 años.....	31
Tabla 4.1 Definición y operacionalización de macro y micro variables.....	41
Tabla 4.2 Codificación de variables para la base de datos.	47
Tabla 5.1 Características generales de los pacientes a estudio.	51
Tabla 5.2 Características clínicas de los pacientes a estudio.	52
Tabla 5.3 Tipo histopatológico según localización de los pacientes a estudio.	53
Tabla 11.1 Tipo histopatológico de los pacientes a estudio.	76
Tabla 11.2 Hallazgos histopatológicos de los pacientes a estudio.....	76
Tabla 11.3 Hallazgos histopatológicos relacionados a profundidad tumoral de los pacientes a estudio.	76
Tabla 11.4 Número de mitosis de los pacientes a estudio.	77
Tabla 11.5 Características generales de los pacientes a estudio.	77
Tabla 11.6 Características clínicas de los pacientes a estudio.	78

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 5.1 Tipo histopatológico encontrado en los pacientes a estudio.....	54
Gráfica 5.2 Hallazgos histopatológicos en los pacientes a estudio.	54
Gráfica 5.3 Hallazgos histopatológicos relacionados a profundidad tumoral en los pacientes a estudio.	55
Gráfica 5.4 Número de mitosis encontradas en los pacientes a estudio.....	56

1. INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna de los melanocitos hallados en la epidermis, los melanocitos son células encargadas de la producción del pigmento melanina que da la coloración a la piel. Se puede presentar en cualquier grupo étnico y es multifactorial, entre los factores de riesgo se encuentra historia familiar, melanoma u otra neoplasia cutánea previa, nevos y múltiples pecas, nevos atípicos y exposición inmoderada al sol. El melanoma de extensión superficial es el tipo más frecuente en el 50% de los casos, el melanoma nodular es el tipo más agresivo y constituye el 15-30%, el melanoma acral lentiginoso es la forma más observada en las razas afroamericana, asiática e hispana. ¹⁻⁴

El melanoma es el tipo de cáncer cutáneo más agresivo y de difícil tratamiento por ser de poca sintomatología, rápido crecimiento, una tardía detección y su gran capacidad de realizar metástasis a órganos distantes; según el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, el melanoma constituye el 3% de las neoplasias cutáneas y el 75% de la mortalidad por cánceres cutáneos. ⁴⁻⁶

Se estima que la incidencia mundial de melanoma cutáneo se incrementó en los últimos 20 años. A nivel mundial se registró en el año 2015 un total de 351 880 casos, con una tasa estandarizada por edad de 5 casos por 100 000 personas, la mortalidad mundial fue de 59 782 con una tasa estandarizada por edad de 1 defunción por 100 000 personas. ^{2,7}

En Guatemala según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), entre 2003 y 2013 se registraron 3351 casos y 827 defunciones por melanoma, sin embargo dentro de esta cifra se incluyen diagnósticos ambiguos que podrían pertenecer a tipos de cáncer no melanoma y a lesiones no cancerosas sumado al subregistro de casos, por lo que no es una cifra confiable sobre la incidencia de esta neoplasia; dentro de estas cifras no se especifica el tipo histopatológico y en su gran mayoría no se detalla la localización de la neoplasia.⁸

El presente estudio sobre melanoma cutáneo caracteriza clínica e histopatológicamente dicha lesión al recolectar datos del Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA) de los expedientes médicos del período de enero de 2008 a diciembre de 2017, de pacientes mayores de 18 años que tras la consulta y biopsia se les haya confirmado el diagnóstico histopatológico de melanoma cutáneo.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

En Latinoamérica, entre 1997 y 2003, un estudio en la IV región de Chile realizado en los hospitales de Coquimbo y La Serena reportó 40 pacientes con diagnóstico de melanoma primario, la tasa de incidencia fue de 0.99 por 100 000 habitantes al año, la media de edad fue de 64.2 años, la localización más frecuente fue miembro inferior con un 37.5% de los casos, el índice de Clark V fue el más frecuente con 27.5% y se identificaron 13 pacientes en estadio IA.⁹

En Argentina se creó el Registro Argentino de Melanoma Cutáneo en el 2003 por la Sociedad Argentina de Dermatología y la Fundación del Cáncer de Piel con el fin de obtener información epidemiológica de melanoma cutáneo, los datos fueron recopilados de enero de 2003 a abril de 2009 de especialidades afines de instituciones públicas, privadas, se analizaron 3832 casos, la edad media de presentación fue de 55.1 años en mujeres y de 58.5 en hombres, la localización más frecuente en mujeres fue en miembros inferiores y en los hombres fue en el tronco. El tipo histológico más frecuente fue el melanoma de extensión superficial (54%) seguido por el melanoma nodular (27%), el melanoma lentigo maligno (8%) y el acral lentiginoso (6%). En el 56% de las lesiones el Breslow fue <1.01mm; los melanomas provenientes del sistema público de atención presentaron un mayor índice de Breslow que los provenientes del sector privado.¹⁰

En el hospital general «Dr. Manuel Gea González» ubicado en Ciudad de México, se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, de marzo de 1981 a diciembre del 2006 de los pacientes con melanoma, se identificaron 165 pacientes de los cuales el 67.8% fueron mujeres (n=112) y el 31.9% fueron hombres (n=53) con una proporción mujer: hombre de 2.1:1, la edad media de presentación fue de 59 años, el lugar de procedencia más frecuente fue el distrito federal en un 66% (n=110), la localización más frecuente fue extremidad inferior seguida de cabeza y cuello, extremidad superior y tronco; el tamaño de las lesiones fue de entre 2 y 3.9 cm en el 32.2% de los casos. El subtipo clínico más común fue el melanoma acral lentiginoso con 71 casos de los cuales 26 fueron subungueales y 44 fueron acral lentiginoso, de los de tipo acral 27 tuvieron un patrón de crecimiento vertical. El segundo más frecuente fue el tipo lentigo maligno con 39 casos, su localización más frecuente fue en la mejilla con 23 casos. El tercer tipo más frecuente fue la forma nodular con 28 pacientes, la localización más común fue la extremidad superior y cara. Dentro de los otros tipos de melanoma se encontraron cuatro metástasicos, dos melanomas de mucosas en genitales y un melanoma spitzoide; el índice de Breslow más frecuente fue de <0.76 mm en 32 casos, el índice de Clark más frecuente fue el I con 54 casos, se encontraron 52 melanomas in situ. Otros parámetros histopatológicos encontrados fueron: 36

casos presentaron ulceración (22 de tipo acral), dos invasiones neurales, nueve melanomas se originaron de un nevo previo, seis micrometástasis, dos presentaron regresión.¹¹

En el hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco ubicado en Chile, del período 01 de enero de 1995 y el 31 de octubre de 2008, se estudiaron fichas clínicas con diagnóstico de melanoma, se identificaron 162 pacientes de los cuales el 51% eran del sexo masculino (n=82), la mediana de edad fue de 63 años y el promedio fue de 60.2 años, el miembro inferior fue el más afectado (n=76) seguido de cabeza y cuello (n=44) y miembro superior (n=19), el 71.3% presentó ulceración (n=117), se tuvo en seguimiento a los pacientes de los cuales el 28.7% falleció producto del melanoma.¹²

En Bogotá se realizó un estudio retrospectivo de expedientes clínicos de entre 2006 y 2010 en el Instituto Nacional de Cancerología, hallando 599 pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo, de los cuales el 57.45% eran del sexo femenino (n=344) y el 42.6% eran de sexo masculino (n=255), la edad media de diagnóstico fue de 60.8 años, la localización más frecuente fue acral en el 42.2% de los casos (n=253) seguido de cabeza y cuello en un 31% de los casos (n=186), el tipo histológico más frecuente fue el melanoma lentiginoso acral en un 43.7% de los casos (n=262) seguido por el lentigo maligno con un 24% (n=144). Se identificó un 19% de melanomas in situ y un 19% de melanomas gruesos con una profundidad mayor a 4mm.¹³

En 2017 se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo en el servicio de Dermatología del Hospital General de México en el que se revisaron 176 expedientes con diagnóstico de melanoma de pacientes atendidos entre 2003 y 2014, la edad mínima registrada fue de 17 años y la máxima de 92 años, la edad media fue de 62.62 años, el subtipo más frecuente fue el melanoma acral lentiginoso en un 60% (n=105) de los cuales 84 se encontraban en el pie y/o plantas, seguido de melanoma nodular en un 20% (n=36) de los cuales 14 se encontraban en cabeza y 13 en extremidades inferiores y de melanoma lentigo maligno en un 13% (n=23) de los cuales el 78% se localizaron en la mejilla; el índice de Clark más reportado fue el IV en un 36% (n=63), el 19% de los casos (n=33) reportó un índice de Breslow menor a 1 mm.¹⁴

En Guatemala, el primer estudio efectuado sobre melanoma cutáneo fue en 1980 en el Instituto de Cancerología «Dr. Bernardo del Valle S.» (INCAN) en el que se estudió la incidencia de melanoma cutáneo entre el 1 de agosto de 1975 al 31 de julio de 1980, encontrando un total de 40 casos de los cuales el 55% fueron en el sexo femenino (n=22) y un 45% fueron en el sexo masculino (n=18), la mayor incidencia reportada fue en pacientes procedentes de la ciudad de Guatemala en un 45% (n=18) seguido de Escuintla y Jutiapa con un 10% cada uno, la incidencia por raza fue de 31 casos en ladinos y de 9 casos en indígenas, el grupo etario más afectado fue

el comprendido entre 61-70 años en un 30%, en el diagnóstico histológico 11 casos fueron melanocarcinoma, 7 fueron diagnosticados únicamente como melanoma, 8 casos presentaron ulceración.¹⁵

En 2001, se realizó un estudio retrospectivo en el INCAN de los años 1988 a 1998 en el que se encuentran 164 pacientes con melanoma, de los cuales el 77% perteneció a la raza ladina y el 23% perteneció a la raza indígena, el rango de edad entre 50-60 años fue el más afectado el cual representó el 24%, el departamento más afectado fue Guatemala en un 34% (n=56) seguido de Huehuetenango en un 9.6% (n=15) y Quetzaltenango en un 7.3% (n=12), las amas de casa fueron las más afectadas según la ocupación en mujeres en el 88% (n=73), en el sexo masculino los más afectados fueron agricultores en el 50% (n=41), el tipo histológico más frecuente fue el melanoma acral lentiginoso en el 62% (n=101) el segundo más frecuente fue el melanoma nodular con 26% (n=43) y el tercero fue el tipo lentigo maligno en el 9% (n=15), el índice de Clark más frecuente fue el V en el 60% de los casos (n=43), el área corporal más afectada fue la extremidad inferior con 114 casos seguido de la extremidad superior con 21 casos. El tratamiento más frecuente fue la escisión amplia más disección inguino pélvica en el 44% de los casos (n=72) escisión amplia y disección axilar en el 13% de los casos (n=21), de 53 pacientes que recibieron tratamiento adyuvante, el más utilizado fue dacarbazina más levamizol en 17 pacientes; el 70% de los procedimientos quirúrgicos no presentó complicaciones, el 27.3% de los procedimientos presentó infección de herida operatoria.¹⁶

En 2011 un estudio en el INCAN y el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA) entre enero de 2006 a agosto de 2011, se estudiaron 100 casos de melanoma en los que el melanoma lentiginoso acral fue el más frecuente (59%) seguido de melanoma nodular (23%) y de melanoma de mucosas (10%), el sexo más afectado fue el femenino (53.54%), la edad media de presentación de la enfermedad fue de 57 años en mujeres y de 61 años en hombres, la localización más frecuente fue miembro inferior con 71 casos, el 34% presentó nivel de Clark III, el índice de Breslow más frecuente fue menor a 1 mm en el 41% de los casos, el crecimiento vertical fue el más frecuente con un 74.73%, un 50.5% presentó ulceración del cual el 28% de la ulceración se presentó en melanomas acrales, el 70% de los melanomas presentaron mitosis, solo el 5% de los casos presentó mutación de gen BRAF.¹⁷

En 2008 un estudio realizado sobre cáncer de piel en el INDERMA reportó 15 melanomas de entre el periodo de 2003 a 2007, de los cuales 11 fueron en las extremidades inferiores y el 33.3% se manifestó en la población de entre 60 a 69 años de edad.¹⁸

En INCAN se realizó un estudio prospectivo descriptivo sobre las alternativas quirúrgicas para la reconstrucción de tejidos blandos en pacientes post resección melanoma acral a nivel plantar durante el período de enero 2013 a octubre del 2014. Dicho estudio incluyó a 24 pacientes con diagnóstico histológico de melanoma acral de los cuales el 70% fueron del sexo femenino, el 63% de los pacientes provenía del interior del país y los departamentos más frecuentes fueron San Marcos y Sololá, el rango de edad más frecuente fue de 48 a 86 años, con un promedio de 69 años de edad, el tiempo de evolución promedio fue de 16.8 meses para consultar, el 33% consultó entre los 19 y 24 meses y el 29% consultó con menos de 6 meses de evolución, el 43% se presentó con un tamaño de 1 a 3 cms, 13 de los melanomas (54.4%) eran mayores a 4 mm de grosor.¹⁹

2.1.1 Antecedentes históricos

En el siglo X a.C en las escrituras de Hipócrates de Cos se describe por primera vez el melanoma, palabra derivada del griego melas (oscuro) y oma (tumor). Más tarde se describiría también por el facultativo Rufus de Efeso.²⁰

Entre los años de 1650-1760, Highmore (1651), Bonet (1651), Henrici y Nothnagel (1757) describieron en la literatura médica europea, las lesiones de melanoma como: «tumores negros fatales que realizaban metástasis de fluidos negros en el cuerpo». Según la literatura médica occidental en Londres en el año 1787, el cirujano escocés John Hunter realiza la primera resección de melanoma recurrente situado en la mandíbula de un hombre de 35 años. Aunque en ese entonces, Hunter desconocía lo que estaba tratando, lo refirió como: «una excrecencia fungosa cancerosa», más tarde en 1968, el tumor preservado fue diagnosticado como melanoma.²⁰

El Dr. William Norris en el año 1820 realizó meticulosos enunciados tras estudiar durante 3 años y realizar la posterior autopsia a un paciente crónico de melanoma. En la realización de la autopsia al incidir en el tumor encontró que era de textura heterogénea, de pigmentación café blanquecina y rojiza. Al abrir el abdomen se topó con numerosos tumores de varios tamaños con lo que concluyó el alto índice de metástasis relacionado. El padre del paciente falleció de causas similares, con lo que fue el primero en inferir la relación hereditaria de la enfermedad.²⁰

En 1892, el cirujano británico, Herbert Snow, propuso como tratamiento quirúrgico no solo la escisión del melanoma, sino también una escisión anticipatoria de nódulo linfático. El cirujano creía en que la infectividad del tratamiento unitario al remover solo la neoplasia, sino que había que remover también las glándulas linfáticas en las cuales se había tenido el

primer contacto con el protoplasma infectivo, ahora es considerado esto como un método profiláctico.²⁰

Wallace Clark en 1966, estableció por medio de la examinación histológica una escala que calculaba el pronóstico en cuanto a la extensión descendente de la invasión neoplásica. El sistema «Niveles de Clark» dividía la invasión en 5 niveles al ubicar su extensión hacia epidermis, dermis e hipodermis, mientras más profunda la neoplasia más mortal. En 1969, Clark en un estudio de 209 casos, refutó la creencia previa de que todos los melanomas provenían de un nevo previo, afirmando que únicamente el 9.6% presentaban células de nevo.

²⁰

En 1970, Alexander Breslow propuso que tanto el tamaño del tumor como la invasión más el grosor del tumor influían en el pronóstico. El grosor de Breslow se definió como «La totalidad de la profundidad vertical del melanoma desde la capa granular de la epidermis hasta el área más profunda de penetración». El nivel II de Clark o las lesiones de menos de 0.76 milímetros de espesor fueron asociadas como las de mejor pronóstico.²⁰

Recientemente la actividad mitótica en el melanoma primario ha emergido como la clave del factor pronóstico, sin dejar atrás las observaciones hechas por Clark y Breslow.²⁰

2.2 Marco referencial

2.2.1 Definición

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna que se origina de la proliferación de melanocitos epidérmicos, dérmicos o del epitelio mucoso, con la capacidad de producir pigmento. Causa en la piel una neoformación pigmentada, plana o exofítica, que tiene un buen pronóstico en la etapa inicial, que sino se detecta y trata a tiempo puede realizar metástasis por vía linfática, hematólica y ser inductor de una alta mortalidad.²¹

2.2.2 Epidemiología

El melanoma cutáneo es el tercer cáncer de piel más frecuente después de los cánceres de piel tipo no melanoma, constituye el 3% de las neoplasias de piel y el 75% de la mortalidad por neoplasias cutáneas, es el tipo de cáncer cutáneo más agresivo por su alta capacidad de metástasis a órganos distintos y distantes como encéfalo, pulmón, ojo, tracto digestivo e inclusive corazón.^{3, 6}

En las últimas décadas a nivel mundial se ha incrementado la incidencia de melanoma cutáneo, convirtiéndolo en el cáncer de mayor crecimiento a nivel mundial. Pasó de ser una neoplasia rara hace un siglo, hacia tener una incidencia de 1 en 50 en las poblaciones

occidentales. Se expresa preferentemente en personas de piel clara con alta sensibilidad al sol, pero puede ocurrir en cualquier grupo étnico, se calcula un incremento anual en la población caucásica del 3 al 7% y un incremento en la incidencia general del doble por cada 10 a 20 años transcurridos.^{22, 23}

Se manifiesta entre los 20 y 60 años, la edad media de diagnóstico es de 57 años, se ha observado un aumento en forma lineal de la incidencia después de los 25 años y un descenso después de los 50 años de edad, en mujeres es más común entre los 25-29 años y en hombres es más común en la tercera edad. Aunque se manifiesta en ambos sexos hay estudios que encuentran que hombres tienen un 1.5 más probabilidad de padecer esta neoplasia que las mujeres.^{22, 23}

En hombres se localiza con más frecuencia en el tronco, especialmente en la espalda, y en mujeres se localiza principalmente en extremidades superiores e inferiores. Aunque según color de piel, el 90% de los melanomas en pieles claras se localizan en zonas expuestas y el 67% de los casos en pieles oscuras se localizan en zonas no expuestas como lechos ungueales, palmas, plantas y mucosas.^{22, 23}

La incidencia a nivel mundial registrada en el año 2015 fue de 35 880 casos con una tasa estandarizada por edad de 5 casos por 100 000 personas, la mortalidad mundial fue de 59 782 con una tasa estandarizada por edad de 1 defunción por 100 000 personas. Las cinco regiones con la mayor tasa de incidencia y tasa de mortalidad respectivamente fueron: Australasia con 54.11 y 5.62 por 100 000 habitantes, Norteamérica con 21.07 y 2.29 por 100 000 habitantes, Europa occidental con 15.66 y 2.06 por 100 000 habitantes, Europa central con 8.35 y 2.07 por 100 000 habitantes y Europa oriental con 7.83 y 2.27 por 100 000 habitantes; la incidencia calculada a nivel mundial de melanoma es de 1.01 por 100 000 habitantes.⁷

En los Estados Unidos la probabilidad de padecer melanoma en el año 1965 era de 1 en 600 habitantes, la probabilidad en 1985 era de 1 en 150, en la actualidad se calcula que la probabilidad de padecer melanoma cutáneo es de 1 por cada 39 personas, por lo que se rectifica como uno de los tipos de cáncer de mayor crecimiento a nivel mundial.^{1, 5} En Estados Unidos de los años 1973 al 2002 se observó un incremento del 270% de melanoma, en el año 1973 la probabilidad era de 6.8 por cada 100 000, entre 2003 y 2007 era de 20.1 por cada 100 000. Actualmente, el cáncer de piel es el cáncer más común en la población

estadounidense registrándose más de un millón de casos nuevos anuales, así como un aproximado de 10 000 muertes por año.^{3, 23}

En Estados Unidos en el año 2015, se reportaron 80 442 casos nuevos de melanoma y 8885 personas murieron a causa de esta neoplasia, se calcula que para el año 2018 se diagnosticarán 91 270 nuevos casos de los cuales 55 150 serán en el sexo masculino, se calculan 9320 defunciones de las cuales 5990 serán en hombres.^{24, 25}

En Queensland (Australia) en los años 1998-2002, se registró la incidencia más alta de melanoma a nivel mundial, en donde la incidencia para el sexo masculino es de 55.8 por 100 000 y para el sexo femenino de 41.1 por 100 000, siguiéndole Nueva Zelanda con una incidencia de 34.8 por 100 000 en masculinos y de 31.4 por 100 000 en femeninos.²³

En México el melanoma ocupa el décimo lugar de las morbilidades neoplásicas y el tercer lugar entre las neoplasias cutáneas con una tasa de 1.01/100 000 habitantes. En México los cánceres de piel ocupan el tercer lugar de las neoplasias con un 14.1%.² En América Latina no se tienen datos exactos, pero se estima una incidencia en 0 por 100 000 en Belice, de 2 por 100 000 en México y de 7.6 por 100 000 en Uruguay.²¹

La incidencia estimada de melanoma para Guatemala para el año 2012 es de 117 casos según la Organización Mundial de la Salud. Según el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), se han registrado 3351 casos y 827 defunciones entre 2003 y 2013 por melanoma, cáncer de piel y neoplasia maligna cutánea.^{8, 26}

2.2.3 Factores de riesgo

2.2.3.1 Exposición solar

En 1992, según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) se estableció que la exposición solar es el factor medioambiental más importante en el desarrollo de melanoma, especialmente la radiación tipo UVB (290-320 nm), y en ciertas ocasiones por el tipo UVA (320-400nm).^{21, 27} Se ha demostrado una fuerte relación entre la exposición aguda, intensa e intermitente de carácter recreativo de rayos ultravioleta que se evalúa con quemaduras solares previas (antes de los 15 años) como el factor más riesgoso para el desarrollo de melanoma cutáneo.^{4, 28} Las personas con antecedentes de más de tres quemaduras solares antes de los 20 años muestran el doble de riesgo de padecer esta neoplasia, y el riesgo es mayor

a mayor frecuencia y gravedad de las quemaduras. La radiación ultravioleta es mayor en áreas con menos espesor de la capa de ozono como lo es Australia, explicando la alarmante incidencia en dicho país.²⁸

2.2.3.2 Fuentes artificiales de radiación ultravioleta

La IARC en 2009 clasificó tanto la radiación ultravioleta solar y artificial como factores cancerígenos. El uso de lámparas de radiación ultravioleta tanto cosméticas (camas de bronceado) o terapéuticas como el Psoraleno UVA (PUVA) aumentan el riesgo de melanoma cutáneo al ser mayor la exposición a la radiación tipo UVA. El uso de dichos medios de bronceado antes de los 30 años aumenta el riesgo hasta un 75%.^{23, 27}

2.2.3.3 Historia de melanoma (familiar o personal)

Los melanomas en su mayoría se originan de factores ambientales, sin embargo, el 10% de los casos presenta un antecedente familiar, doblando el riesgo si se presentó en un familiar de primer grado. Se ha identificado en un 40% de los casos familiares, mutaciones germinales en dos genes no involucrados con el fototipo cutáneo: CDK4 y CKD-N2A. Los portadores de la mutación CDK-N2A tienen una alta probabilidad de desarrollar melanoma en algún punto de su vida, mientras un 20 y 40% desarrollarán melanoma al alcanzar los 80 años de edad, se han identificado mutaciones de este gen en un 30% de las familias que tres o más de sus miembros han presentado melanoma.²⁷ Los pacientes con dichas mutaciones o predisposiciones genéticas, presentan ciertas características como: edad menor de 40 años, presencia de múltiples melanomas primarios y antecedentes de nevos displásicos, dichos pacientes presentan melanomas menos invasivos y de mejor pronóstico. El antecedente personal de un cáncer o melanoma previo, aumenta las probabilidades de volver a padecer otro melanoma cutáneo.^{4, 28}

2.2.3.4 Fototipo cutáneo

Los fototipos (reacción de la piel al sol) I y II según Fitzpatrick, que se describen como pacientes con cabello pelirrojo o rubio, ojos de color azul o verde, sensibilidad solar cutánea con incapacidad de broncearse, presencia de efélides y una facilidad para las quemaduras tras una exposición solar mantenida manifestando una quemadura de primer grado eritematosa; son las personas que tienen dos veces más riesgo de desarrollar melanoma que el resto de la población.^{4, 28, 29} Se han descrito en estos fototipos, mutaciones germinales en los genes partícipes de la coloración de piel,

cabello y ojos como: MC1R, TYR, ASIP y TYRP1.²⁷ Mientras más oscura sea la piel, más baja será la incidencia de melanoma, esto debido a que, a mayor cantidad de melanina, mayor protección contra la radiación solar.²⁹ (Tabla 2.1)

Tabla 2.1 Fototipos cutáneos.

Fototipo	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible.	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso.
II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.
III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol.
IV	Se quema moderadamente o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).
V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).
VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata)	Razas negras.

Fuente: Marín D, Del Pozo A. Fototipos cutáneos. Conceptos generales. Offarm [en línea] 2005 [citado 6 Mayo 2018]; 24:136-7.³⁰

2.2.3.5 Edad y sexo

El melanoma se presenta con frecuencia en adultos jóvenes, se sabe que la incidencia aumenta con la edad. Los melanomas menos invasivos suelen presentarse en personas jóvenes y los de tipo invasivo en personas mayores, la edad media de presentación es de 57 años.^{23, 27} El melanoma se presenta en ambos sexos por igual, sin embargo, se ha observado una leve predominancia femenina en edades adultas medias y un leve predominio masculino en edades avanzadas, esto debido a distintos modos de exposición solar a lo largo de la vida. En el sexo femenino hay mejor pronóstico que en el sexo contrario.^{27, 29}

2.2.3.6 Presencia de nevos

La presencia de nevos melanocíticos o de nevos displásicos (atípicos) es uno de los rasgos fenotípicos más importantes. En el 25% de los casos ocurre una

neoplasia relacionada a una lesión preexistente. Las características fenotípicas de riesgo son:

- Presencia de más de 100 nevos comunes, tiene siete veces más probabilidad de desarrollar melanoma que solo presentar 15 nevos o menos.
- Presencia de un nevo displásico aumenta el riesgo, 5 nevos displásicos representa 6 veces más riesgo.
- Nevus melanocítico congénito gigante mayor de 20 cm aumenta dos veces el riesgo.
- Nevus melanocíticos adquiridos mayores de 5mm incrementan el riesgo.^{4, 23, 27, 28}

2.2.3.7 Inmunosupresión

Los pacientes inmunodeprimidos tales como post-trasplantados con fármacos inmunosupresores, enfermedades hematológicas, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y los pacientes con defecto en la reparación por los rayos ultravioleta (xeroderma pigmentoso) presentan mayor riesgo de padecer melanoma cutáneo y otros tipos de neoplasias.^{4, 27, 28} En los pacientes con tratamiento por Linfoma de Hodgkin se ha notado una incidencia de hasta 8 veces lo esperado, y el doble de incidencia en pacientes con linfoma no Hodgkin.²⁹

2.2.3.8 Factores hormonales y reproductivos.

Las mujeres presentan un mejor pronóstico y menos mortalidad relacionada por melanoma que los hombres, se han realizado estudios en los que se asocian los factores reproductivos con el riesgo de melanoma, encontrando que presentan menos riesgo las mujeres con antecedentes de uno o más partos y un primer embarazo precoz antes de los 20 años.^{27, 28}

2.2.4 Patogenia

El melanoma se origina de un conjunto de interacciones de factores genéticos y ambientales. El riesgo se determina según la presencia de genes con mutaciones hereditarias o polimorfismos de genes relacionados a melanoma y también por la exposición solar aguda o crónica recibida a lo largo de la vida, especialmente las quemaduras graves a tempranas edades.^{31, 32}

2.2.4.1 Modelo de progresión

En 1984, Clark et al, propusieron un modelo que describe los cambios histológicos en los melanocitos normales hasta su progresión a melanoma. El cual conlleva 5 etapas:

- Hiperplasia y formación del nevo benigno: consiste en la formación de un nevo benigno, compuesto de melanocitos nevales formando la lesión hiperplásica que no progresá debido a una senescencia celular inducida por oncogenes, limitando su crecimiento; solo algunos de estos nevos progresarán a neoplasias.
- Atipia celular: consiste en el crecimiento atípico de un nevo displásico previo o de un nevo nuevo, ocurre un crecimiento anormal, daño en la reparación del ADN y en la susceptibilidad a la apoptosis.
- Fase de crecimiento radial: las células atípicas proliferan en la epidermis, considerándose el primer estadio maligno de melanoma.
- Fase de crecimiento vertical: las células atípicas adquieren la habilidad de infiltrarse en la membrana basal hacia la dermis papilar y pueden llegar a extenderse hasta la dermis reticular e inclusive hipodermis.
- Melanoma metastásico: la etapa final en el modelo es el éxito en la propagación celular hacia otras áreas de la piel y órganos, donde establecen focos metastásicos de proliferación.^{33, 34}

A estas fases se le relacionan alteraciones genéticas en la que se involucran los genes siguientes:

2.2.4.2 CDKN2A y CDK4

Los principales genes implicados en melanoma son el gen supresor tumoral (CDKN2A) y el oncogén ciclina dependiente de quinasa 4 (CDK4), estos participan en el control del ciclo celular.³¹ En 20% a 50% de casos familiares de melanoma se encuentran mutaciones en CDKN2A y en el 10% de los casos fortuitos, este locus codifica tres genes supresores tumorales: p15/INK4b, p16/INK4r y el p14/ARF. El gen p16/INK4r potencia la actividad de las proteínas supresoras tumorales de la familia RB al bloquear la acción de CDK4 y de CDK6 regulando el ciclo celular de G1 a la fase S.^{31, 32}

La p14ARF se une al MDM2 y regula el crecimiento de los melanocitos, impide la destrucción de p53, el MDM2 interviene en la degradación de p53, y causa un

aumento en la resistencia de las células alteradas. La ausencia de p16/INK4r y p14/ARF se ve relacionada con la aparición de melanoma.^{31, 32}

2.2.4.3 BRAF

En un 40-60% de los casos se presenta una mutación activada del proto-oncogén BRAF y hasta en un 80% de los melanomas no causados por daño solar. Este gen normalmente codifica una serina/treonina proteína quinasa que forma parte de la vía de las quinasas RAS-RAF-MEK-ERK, la cual promueve crecimiento y proliferación celular. BRAF participa en la homodimerización o en la heterodimerización con una quinasa RAF en respuesta a las señales de crecimiento, sin embargo, una mutación en el gen, lleva a BRAF a actuar como un monómero independiente continuamente activado lo que conlleva a una activación de la proliferación tumoral. Las mutaciones del BRAF también se presentan en un 68% en nevos benignos.^{1, 31}

2.2.4.4 PI3K/AKT y PTEN

Se ha identificado hasta un 3% de mutación de PI3K/AKT y un 30-60% de mutaciones de PTEN en los melanomas no familiares, estos genes son los encargados de promover el crecimiento y la supervivencia celular. La activación de PI3K/AKT guía a un crecimiento competitivo por medio de mutaciones puntuales o cambios en el número de réplicas del cromosoma para genes codificadores de proteínas clave que da paso a la proliferación del melanoma, inhibición de la apoptosis celular y la vía para metástasis. La fosfatasa y los homólogos de tensina PTEN, son genes supresores tumorales que producen una proteína que desfosforila e inactiva el PI3/AKT. La falta de inhibición por PTEN y la activación de la vía mutada NRAS causa la activación exagerada de la vía de PI3K/AKT.^{1, 31}

2.2.4.5 NRAS

Las mutaciones por este oncogén se han identificado en un 15-20% de los melanomas. El neuroblastoma RAS oncogén (NRAS) forma parte de la vía de las quinasas RAS-RAF en la activación mitótica específicamente en las proteínas Ras que modulan la actividad proteica Raf llevando esto a la proliferación y senescencia celular. Los pacientes con estas mutaciones presentan un engrosamiento tumoral de crecimiento vertical atribuido a las alteradas tasas de proliferación celular. Al igual que el BRAF, los melanomas con metástasis con esta mutación muestran una menor sobrevida.^{1, 31}

2.2.4.6 p53

El gen supresor tumoral p53 se encuentra involucrado en el humano en una amplia gama de neoplasias. La proteína p53 se activa por el estrés celular o por ADN dañado provocando la muerte celular. Se ha registrado que hasta un 85% de casos por melanoma presenta alteraciones en esta proteína.^{1, 4}

2.2.4.7 MC1R

El receptor de Melanocortina 1 (MC1R) presenta 5 variantes y según su predominancia en el melanocito así será el fenotipo que exprese la piel, la variante 1 es la predominante en la raza caucásica y es la que mayor relación tiene con melanoma, presenta alrededor de 60 polimorfismos que se agrupan según su capacidad de correlacionarse con el fenotipo pelirrojo.^{1, 4}

La exposición solar estimula la producción de hormona estimulante de melanocitos alfa lo que guía la producción de melanina. La radiación ultravioleta sumado a una mutación de ADN puede llevar a la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) que conlleva un estrés oxidativo y mutaciones genéticas en los melanocitos, no obstante, en las variaciones de MC1R en las que no se origina suficiente melanina se produce un mayor daño por estrés oxidativo y daño estructural de ADN lo que puede inducir mecanismos responsables de neoplasias por mutaciones genéticas en los loci de BRAF, NRAS o CDKN2A.¹

2.2.4.8 c-KIT

Las mutaciones o las duplicaciones cromosómicas del gen c-KIT se han observado en un 23% en los melanomas acrales y en el resto de melanomas en un 2%. Este gen codifica un receptor transmembrana de tirosina quinasa involucrado en la melanogénesis y en la división celular melanocítica, en la presencia de mutaciones puntuales o duplicaciones del gen se obtiene un aumento en la expresión de la proteína KIT dando origen a una proliferación alterada de melanocitos, muerte celular, quimiotaxis y adhesión. Un total de 2-5% de todos los melanomas en la población caucásica la constituye el tipo acral lentiginoso, afecta en mayor proporción a las poblaciones africanas, asiáticas y es el más frecuente en poblaciones hispanas.^{1, 3}

2.2.5 Clasificación y características clínicas

2.2.5.1 Melanoma extensión superficial

Constituye el 70% de todos los melanomas, es la forma más frecuente, es levemente más frecuente en las mujeres, se presenta entre los 30-50 años de edad

predominantemente en personas caucásicas y únicamente en el 2% de las pieles oscuras. Puede ocurrir en cualquier localización, en hombres se observa más a menudo en tronco y en mujeres en miembros inferiores. Puede ocurrir sobre un nevo previo al oscurecerse o cambiar de color y forma u originarse de cero.^{35, 36}

Se caracterizan por ser máculas asintomáticas de color café rojizo, azul grisáceo o negra, de tamaño menor a 5 mm de diámetro, puede ser lisa o un poco infiltrada y a veces arciforme, de bordes y pigmentación irregulares.^{3, 34} Evoluciona entre 1 a 5 años. Inicia con una fase lenta de crecimiento horizontal en la epidermis o en la dermis papilar focalmente, luego ocurre una fase rápida de crecimiento vertical en donde se exterioriza una sobreelevación de la lesión como un nódulo o pápula y eventualmente sobrevienen las erosiones e inclusive úlceras superficiales. El fenómeno de regresión ocurre por la interacción inmune del paciente con el tumor manifestando áreas hipopigmentadas o grises dentro de la lesión.^{35 - 37}

2.2.5.2 Melanoma nodular

El melanoma nodular es el segundo más frecuente en fototipos claros representando entre el 15 al 30% de los melanomas. Ocurre alrededor del sexto decenio de vida, no tiene predominio de sexo, este tipo ocurre en cualquier raza, pero es hasta nueve veces más frecuente en la población japonesa. Se origina en su gran mayoría de nuevo en piel sana o de un nevo preexistente, es de evolución rápida de un par de meses.^{35, 36}

Clínicamente se observa como un nódulo liso elevado en su totalidad similar a un «arándano» o puede presentarse como una placa ulcerosa o vegetante que se puede tornar polipoide. De coloración uniforme azul oscuro, negro, o gris, también pueden ser de apariencia roja o rosada con trazos de color marrón o borde negro. El tamaño de las lesiones varía entre 1 a 3 cm, pasan desapercibidas y luego llegan a ser de mayores tamaños. Son lesiones ovaladas o redondas, de bordes lisos no irregulares bien definidos y en ocasiones pueden ser pedunculados.^{3, 35} Se sitúan en cualquier lugar del cuerpo no obstante son más frecuentes en cabeza, cuello y tronco. Se considera que este tumor inicia su crecimiento en fase vertical sin la etapa previa de crecimiento radial por lo que alcanza un mayor espesor y mayor metástasis en menor tiempo, es de mal pronóstico por su rápido nivel de diseminación sistémica.^{36, 37}

2.2.5.3 Melanoma lentigo maligno

Representa menos del 15% del total de melanomas, se diagnóstica en la séptima década de vida, de frecuencia similar en ambos sexos, es más frecuente en fototipos claros y muy infrecuente en tez negra. Ocurre en piel con foto daño crónico, principalmente en regiones de cara especialmente en frente, mejillas y nariz, en cuello, antebrazos y dorsos de las manos.^{33, 34}

La lesión precursora es el lentigo maligno, que evoluciona en un período de hasta 20 años, el lentigo maligno se presenta como una mácula plana bien definida de 0.5 cm o hasta 20 cm de diámetro, pero puede tener bordes irregulares o con muescas, es de color café. Cuando esta lesión cambia de crecimiento radial a crecimiento vertical es cuando inicia el tumor, se observa un cambio en el color abigarrado rojo, blanco y azul, y con pápulas, placas o nódulos.^{35, 36, 38}

2.2.5.4 Melanoma acral lentiginoso

Es el 7 a 9% de todos los melanomas, en caucásicos representa el 2-8%, en la raza negra alcanza hasta el 70%, en asiáticos hasta un 45%, en México es el tipo de melanoma más frecuente. La edad mediana de inicio es de 65 años. Es más frecuente en hombres con una proporción 3:1, Se manifiesta en la piel de plantas, palmas y lecho ungueal, zonas que están poco expuestas a la radiación solar y que por su gruesa capa de estrato córneo están protegidas ante dicho daño.^{35, 36, 38} Es de crecimiento lento, cerca de 2.5 años a partir de la aparición hasta el diagnóstico; las lesiones cutáneas en palmas de manos y plantas de pies inician como máculas color marrón-negra a veces elevadas de crecimiento radial, luego durante el crecimiento vertical surgen pápulas y nódulos focales, de color marrón, negro, azul y áreas despigmentadas, de bordes irregulares pero pueden estar definidos.^{3, 35, 36}

Las lesiones del lecho ungueal, usuales en pulgares y dedo gordo del pie, pueden ser periungeales o subungueales, afectan el eponiquio, la matriz, el lecho y la placa ungueal. Cuando compromete la matriz ungueal inicia como una mácula subungueal que se extiende generando una melanoniquia longitudinal o como una hiperpigmentación que se extiende hacia el hiponiquio, paroniquio o eponiquio (signo de Hutchinson), en el crecimiento vertical aparecen nódulos, zonas de ulceración, deformación de la uña y hasta el desprendimiento de la misma.^{3, 35, 36}

Las bandas longitudinales pigmentadas mayores de 3 mm de ancho en pacientes de fototipos claros, requiere la realización de biopsia de matriz ungueal; en

individuos de raza negra las bandas longitudinales pueden estar presentes hasta en un 70%, pero una irregularidad o un ensanchamiento del pigmento puede indicar un proceso neoplásico reciente.^{3, 35, 36}

2.2.5.5 Melanoma amelánico

Se presenta en frecuencia de 1.8%, cualquier tipo de melanoma puede ser amelánico, esto significa que no poseen pigmentación clínica evidente por lo que son difíciles de diagnosticar y se confunden con diversas patologías por lo que en la mayoría de veces se recurre a una biopsia, que desentraña su naturaleza. No obstante, a menudo hay clones pigmentados en el tumor que orientan hacia un melanoma.^{35 - 37}

2.2.5.6 Melanoma maligno de mucosas

Se calcula una incidencia anual de 0.15% por cada 100 000 habitantes en casos originados en mucosas respiratorias, digestiva y genito-urinaria. Son muy infrecuentes por lo que no se dispone de información extensa ni de estadificación, las principales zonas afectadas son la mucosa vulvar y vaginal en un 45%, y en cavidad nasal y oral en un 43%.³⁴

En la cavidad bucal se presenta como una mancha marrón o negra de desarrollo lento, de progresión rápida, puede estar ulcerada, sangrante, dolorosa y con destrucción ósea asociada, en el 40% de los casos se presenta en el paladar.^{35, 39}

Los melanomas en área genital se originan en el glande o en el prepucio, y en mujeres en los labios menores, es poco frecuente en clítoris y labios mayores. En el sexo femenino la edad promedio de este tipo de melanoma es a los 75 años, por lo general surgen todos de novo, pero se pueden originar de un nevo precursor. Los melanomas vulvares inician como una placa plana o como una masa elevada o nodular, con o sin pigmento, en su mayoría asintomáticos, aunque algunas pacientes han referido prurito o hemorragia. Cualquier lesión pigmentada en vulva debe de ser escindida a menos que sea una lesión previamente conocida y no presente cambios.^{39, 40}

Los melanomas ano-rectales son muy raros, se presentan como un nódulo o sensación de masa hasta en el 96% de los pacientes, puede ser ulcerado, plano o polipoide, generalmente con pigmento. Se acompañan de rectorragia, el síntoma más frecuente, luego con tenesmo, prurito, proctalgia. Se localizan en el canal anal o línea pectínea y solo un 2-5% se sitúan en la mucosa rectal.⁴⁰ Las formas vulvares y ano-

rectales son de mal pronóstico debido al retraso en el diagnóstico y por confundirse con otras patológicas benignas.⁴¹

2.2.5.7 Melanoma desmoplásico

Se manifiesta en la tercera edad y es más frecuente en hombres en una relación 2:1, se restringen en zonas expuestas al sol, es el más frecuente en la cabeza en un 53%, en cuello en un 26% y en tronco en un 20%.^{3, 35, 42}

La lesión se desarrolla en meses o años, inicia sin pigmentación usualmente, puede aparecer como máculas o placas lentiginosas abigarradas, con áreas color gris azulado, luego las lesiones pueden evolucionar a nódulos dérmicos generalmente sin melanina, pueden tener elevaciones papulosas color gris a azul, de bordes irregulares. Es de difícil diagnóstico ya que es asintomático y suele malinterpretarse con afecciones benignas, tiene más probabilidad de recidivas locales y de producir metástasis que un melanoma de tipo lentigo maligno, no obstante, la metástasis a ganglios linfáticos ocurre en menor frecuencia.^{35, 42}

2.2.5.8 Melanoma nevoide

Se caracterizan por tener la apariencia física e histológica de un nevo, son lesiones simétricas y bien definidas, son de difícil diagnóstico ya que asimilan un nevo y se acierta en el diagnóstico muchas veces cuando ya se realizó metástasis.³¹

2.2.5.9 Melanoma spitzoide

Este tipo es clínicamente e histológicamente similar a un nevo de Spitz, estos nevos ocurren en personas jóvenes menores de 20 años y en pacientes mayores a 20 años tienen un mayor riesgo de malignidad, evolucionan de lesiones nodulares amelanóticas y pueden crecer hasta un centímetro o más de diámetro. Afectan principalmente el rostro y las extremidades y en menos frecuencia la espalda. Es difícil de diferenciar de una tumoración benigna de Spitz por lo que se recurre a criterios de asimetría, tamaño, componente profundo y atipia celular.⁴³

2.2.6 Dermatoscopia

La dermatoscopia es una herramienta diagnóstica no invasiva que permite visualizar estructuras de la epidermis y dermis, por medio de un sistema de amplificación de la imagen y un sistema de iluminación que permite vencer la distorsión causada por la reflexión y refracción de la superficie cutánea, percibe patrones de pigmento y de vascularización invisibles al ojo desnudo.^{44, 45}

El procedimiento usual en la evaluación de lesiones pigmentadas es a base del «método de dos etapas» en la primera se determina si la lesión es melanocítica o no, y en la segunda fase se determina la naturaleza benigna o maligna. El melanoma es una lesión melanocítica que se acompaña de criterios dermatoscópicos, entre los criterios que indican malignidad se encuentran: ^{44, 45}

2.2.6.1 Retículo pigmentado prominente o atípico

El retículo pigmentado es una red de líneas color marrón o negro dispuestas en un fondo marrón más claro. El retículo pigmentado típico es el que tiene una red homogénea con líneas finas y orificios pequeños. El retículo prominente es el que manifiesta una red homogénea compuesta de líneas gruesas y más oscuras, y el retículo atípico es aquel que es heterogéneo e irregular y presenta orificios de diferentes tamaños. Este es el parámetro con mayor asociación con el diagnóstico de melanoma. ^{44, 45}

2.2.6.2 Puntos y glóbulos irregulares

Son estructuras circulares pigmentadas, menores de 0.1 mm son puntos y mayores de 0.1 mm son glóbulos. Son de coloración negra lo que indica su localización en la capa córnea, marrones si están en la epidermis, y azules en la dermis, histológicamente corresponden a agregados focales de melanocitos o de gránulos de melanina. La presencia de puntos y glóbulos de diferente color y tamaño en una disposición irregular en una lesión melanocítica es indicativa de malignidad. ^{44, 45}

2.2.6.3 Proyecciones irregulares

Corresponde a estructuras lineales irradiadas al contorno de la lesión que se extienden en la piel adyacente normal y no están combinadas con las líneas del retículo pigmentado. Existen dos tipos de proyecciones: los pseudópodos de apariencia digitiforme, bulbosa o en forma de «porra» y las proyecciones radiales que son estructuras lineales radiadas y finas. A nivel histológico representan pequeños nidos tumorales en la periferia de la lesión. Estas proyecciones tienen importancia ya que, si se distribuyen simétricamente y de forma regular en la periferia son sugerentes de un nevo de Spitz, mientras que si lo hacen de forma irregular y asimétrica son sugerentes de la fase de extensión superficial de melanoma. ^{44, 45}

2.2.6.4 Velo azul-blanquecino o azul-gris

Es la pigmentación difusa que contiene la tonalidad azul-grisáceo o azul-blanquecino, con ausencia de estructuras dentro del velo, que no debe de ocupar la

lesión completa. Se acompaña comúnmente de un velo blanquecino que le confiere una apariencia en vidrio esmerilado. Histológicamente corresponde a la presencia de nidos grandes confluentes de células tumorales fuertemente pigmentadas en la dermis superficial, que aparecen cubiertas por la superposición de una ortoqueratosis compacta con mayor o menor acantosis e hipergranulosidad.^{44, 45}

2.2.6.5 Áreas desestructuradas

Son zonas dentro de la lesión melanocítica en las que no se puede determinar la presencia de estructuras en su interior. Pueden ser hipopigmentadas o hiperpigmentadas de color negro, gris o marrón. Si estas áreas se distribuyen de forma regular y difusa se suelen asociar a lesiones benignas, y si se localizan de manera focal e irregular se asocian a malignidad. No deben de considerarse a las salidas foliculares que se encuentran dentro de muchos nevos como áreas de hipopigmentación.^{44, 45}

2.2.6.6 Estructuras de regresión

Se distinguen como áreas de regresión blanca, azul o mixta. Las áreas blancas o áreas blancas pseudocicatriciales representan histológicamente áreas de fibrosis. Las áreas azules se denominan «áreas con punteado azul» o «en pimienta» ya que se observan como áreas de color azul-grisáceo con un punteado fino en su interior. Histológicamente significan áreas de melanofagia, es decir, macrófagos cargados de melanina o melanófagos. Las áreas mixtas contienen ambos tipos de regresión. Si más del 50% de la lesión presenta áreas de regresión de cualquier tipo se recomienda la extirpación, y en más del 10-50% en lesiones con áreas de regresión mixtas.^{44, 45}

2.2.6.7 Estructuras vasculares asociadas a malignidad

Es de gran importancia pues, en los casos de melanomas amelanóticos, es una de las claves diagnósticas. Existen cinco estructuras vasculares relacionadas con melanoma:

- Vasos puntiformes o en «cabeza de alfiler».
- Vasos en horquilla.
- Vasos lineales de distribución y morfología irregular.
- Glóbulos rojo-lechosos o rojo-azulados.
- Vasos y/o eritema dentro de estructuras de regresión.^{44, 45}

2.2.6.8 Patrón global

Por otra parte, se evalúa el patrón global que presente la lesión melanocítica al clasificarla en el patrón que presente el parámetro predominante. El melanoma puede presentar diferentes patrones globales:

- Patrón reticulado atípico: lesión predominantemente formada por un retículo pigmentado atípico.
- Patrón globular atípico: lesión formada por puntos y glóbulos irregulares en forma, distribución y tamaño.
- Patrón en estallido de estrellas: es el que presenta proyecciones de distribución radial y regular en la periferia de la lesión pigmentada.
- Patrón homogéneo: puede presentarse en lesiones de metástasis de melanoma.
- Patrón paralelo de la cresta: es común de las lesiones palmares y plantares.
- Patrón multicomponente: es la suma de tres o más patrones.
- Patrón inespecífico: son las lesiones cuyos patrones no pueden clasificarse en ninguno de los anteriores. Siempre se debe de descartar malignidad ante este comportamiento.^{44, 45}

2.2.7 Biopsia

La certeza del diagnóstico histopatológico depende en gran medida de la técnica y del sitio de la biopsia; biopsias muy pequeñas, tomadas superficialmente o de sitios poco representativos de la lesión en sospecha, puede llevar a diagnósticos desorientados, lo que tiene un impacto en el retraso de tratamiento y agrava el pronóstico. Se recomienda realizar una biopsia escisional de márgenes laterales de 1 a 3 mm, esta es considerada la biopsia más efectiva para facilitar el diagnóstico y la planificación del tratamiento de melanoma. No obstante, para lesiones en palmas, plantas, dedos, región subungueal, genitales, áreas de compromiso estético o funcional y lesiones de gran extensión se puede realizar una biopsia incisional o de sacabocado del lugar más oscuro y sobre elevado y de preferencia debe ser guiada por dermatoscopia. La biopsia tipo punch o en sacabocado puede ser muy ventajosa ya que provee una muestra de todo el espesor del tejido. La biopsia por afeitado a pesar de ser frecuentemente usada, debería de ser utilizada en lesiones melanocíticas benignas o con baja sospecha de malignidad, ya que genera duda en cuanto a la confiabilidad de la estadificación y la interpretación histológica que provee, es ventajosa en lesiones confinadas a la epidermis como el lentigo maligno.^{3, 31, 46} En el tipo lentigo maligno facial se practica la biopsia romboidal o llamada también de losange, de un extremo a otro de la lesión pigmentada, siempre se orienta la biopsia hacia las líneas de menor tensión, debe de medir

menos de 1 mm de ancho y se debe de utilizar sutura de hilo delgado (6-0) por fines estéticos. Se prefiere la inclusión de la muestra obtenida de biopsia en parafina para evitar errores en la interpretación.^{3, 31}

2.2.8 Datos histopatológicos

Los datos histopatológicos son el estándar de oro para el diagnóstico de melanoma. Se ha propuesto que el melanoma crece en dos fases, la fase de crecimiento radial u horizontal, la cual se identifica por un avance centrífugo de melanocitos neoplásicos dentro de la epidermis con infiltración de la dermis papilar en forma de nidos o aislada. Y la segunda fase de crecimiento vertical que se extiende hasta la dermis que se identifica por la presencia de nidos de melanocitos atípicos grandes y morfológicamente diferentes a los de la capa intraepidérmica, esta fase se relaciona con la capacidad de producir metástasis de melanoma por su cercanía a los vasos sanguíneos que sirven de trayecto. Los tipos histológicos son los siguientes.^{31, 35, 36}

2.2.8.1 Melanoma de extensión superficial

Inicialmente su proliferación es intraepidérmica o radial, las células neoplásicas solo están presentes en esta capa por lo que no producen metástasis. No hay mitosis presentes, su crecimiento es pagetoide o ascendente, e irregular y esta constituido por células aisladas o nidos melanocíticos de diferentes formas y tamaños y con tendencia a confluir; con frecuencia se localizan células neoplásicas en capas externas de los conductos ecrinos y vaina radicular externa del folículo piloso. Hay poca o ninguna respuesta inflamatoria, el daño actínico puede o no estar presente. Esta etapa se denomina también melanoma *in situ*.^{3, 27, 31, 35}

Cuando la lesión progresá hasta la dermis aparecen nidos asimétricos que no confluyen, sin maduración y con presencia de distribución irregular de pigmento, se aprecian mitosis, algunas atípicas y se puede encontrar una respuesta inflamatoria linfocitaria.^{3, 27, 31, 35}

2.2.8.2 Melanoma nodular

No tiene una fase de crecimiento radial ya que muestra un crecimiento vertical desde el inicio, es la forma con más riesgo de metastatizar. Suele presentar un crecimiento polipoide y asimétrico con adelgazamiento de la epidermis, generalmente ulcerada. La lesión es fundamentalmente intradérmica pueden encontrarse células neoplásicas intraepidérmicas. En la dermis se observa un nódulo formado por

pequeños nidos con crecimiento expansivo de células epiteloides inmaduras. En el estroma peritumoral se encuentra una respuesta inflamatoria crónica variable, melanófagos, fibroplasia y telangiectasias.^{27, 31}

2.2.8.3 Melanoma lentigo maligno

Inicia como un lentigo maligno y se transforma en melanoma cuando aparece invasión dérmica de melanocitos atípicos. Se caracteriza por la proliferación lineal y confluente de melanocitos pleomórficos con presencia de nidos irregulares agrupados, en una piel atrófica con elastosis solar acentuada, tiene la tendencia a invadir la vaina radicular externa del folículo piloso, en la dermis papilar se observa telangiectasias, fibroplasia focal, elastosis solar e infiltrado linfocitario. El componente invasivo maligno del crecimiento vertical esta constituido por melanocitos atípicos fusiformes, que se acompañan de células epiteloides, nevoides y gigantes, dispuestas en grupos estrechos, bandas y células aisladas mezcladas con melanofagos y linfocitos.^{27, 31, 35}

2.2.8.4 Melanoma acral lentiginoso

En su fase de crecimiento radial se observa acantosis, hiperqueratosis y elongación de la red de crestas, sumado a un crecimiento lentiginoso de melanocitos atípicos en la capa basal de la epidermis, suele presentarse una inflamación linfocítica intensa en la unión dermoepidérmica. En el crecimiento vertical, las células neoplásicas se extienden a la dermis a lo largo de las glándulas sudoríparas y forman nidos en las áreas más engrosadas, se observan nidos tumorales grandes y una respuesta estromal marcada; los melanocitos invasivos suelen ser fusiformes.^{27, 31, 47}

2.2.8.5 Melanoma in situ

Es un término histopatológico que se utiliza cuando las células neoplásicas se aíslan en la epidermis por encima de la membrana basal; se presenta atipia melanocítica basal, hiperplasia y la distribución es a lo largo de la membrana basal o por una distribución pagetoide por toda la epidermis. Todos los melanomas inician como una lesión in situ y se detectan en esta fase cuando las lesiones son visualmente detectables en cuanto a extensión.^{27, 31, 47}

2.2.8.6 Melanoma desmoplásico

Este tipo de neoplasia infrecuente se caracteriza por un componente fibroblástico en la dermis del melanoma con poca proliferación melanocítica en la unión dermoepidérmica, las lesiones contienen células fusiformes dérmicas y subcutáneas

dispuestas como un infiltrado u organizadas en fascículos, presenta neurotropismo asociándose frecuentemente a invasión neural o alrededor del endoneurio de pequeños nervios.^{27, 31, 47}

2.2.6.7 Melanoma nevoide

Esta lesión comúnmente se asemeja a un nevo dermal, generalmente es simétrica, de márgenes circunscritos en la periferia de la lesión, de poco componente intraepidérmico sin crecimiento pagetoide, en la dermis se encuentran poblaciones monomórficas cuboidales o poligonales de melanocitos similares a las células nevicas que se caracterizan por tener un patrón de crecimiento en forma de hoja en algunas áreas de la lesión y por mitosis localizadas en la dermis.⁴⁸

Otros datos histopatológicos clave a especificar en el diagnóstico y pronóstico de melanoma son:

2.2.8.8 Ulceración

Se detalla como la combinación de: defecto epidérmico en todo su grosor, presencia de cambios reactivos en depósitos de fibrina y neutrófilos y adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis adyacente, en ausencia de trauma o proceso quirúrgico. Su importancia es tal que se incluyó en el actual sistema de estadificación de tumor primario, su presencia empeora el pronóstico, melanomas mayores a 4 mm con ulceración tienen peor pronóstico que lesiones no ulceradas con metástasis. Se ha demostrado una reducción del 55 al 80% en la supervivencia de los pacientes con ulceración comparado a los que no la presentaban.^{27, 31, 47}

2.2.7.9 Regresión

Se define como la presencia de fibrosis y proliferación vascular en dermis papilar, sin identificarse células tumorales y un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y melanófagos dispersos en un área dentro o próxima al melanoma. En melanomas finos se ha relacionado la regresión con mayor riesgo de metástasis viscerales.^{27, 47}

2.2.7.10 Índice mitótico

Es el número de mitosis por milímetro cuadrado, tomando el área en que mayor número de mitosis se observen. Se afirma que los melanomas con mayor número de

mitosis tienen peor pronóstico, la supervivencia a los 8 años de los pacientes con más de 6 mitosis por milímetro cuadrado era de 38% comparado con el 95% de los que no presentaban mitosis, según un estudio realizado por Clark en 1989.^{27, 47}

2.2.8.11 Invasión neural

Es la presencia de células neoplásicas en el perineurio y/o endoneurio de los nervios adyacentes, lo que se relaciona con un aumento en el riesgo de las recurrencias locales.^{31, 47}

2.2.8.12 Invasión vascular

Es la presencia de acumulación tumorales en el lumen de los vasos contiguos, tiene relación directa con la profundidad del melanoma y la microsatelitosis, y es un predictor para la afección ganglionar. En melanomas de una profundidad mayor a 4 mm, acompañados de invasión vascular, se reducía la supervivencia a los cinco años en un 75%, comparada con la supervivencia del 50% cuando esta invasión no estaba presente.^{31, 47}

2.2.8.13 Índice de Clark

Fue propuesta hace 40 años, pero en la actualidad despierta dudas en cuanto a su validez y utilidad pronóstica ya que no se puede aplicar a todos los tipos de melanoma. Se utiliza para determinar la profundidad del tumor en base a la capa de la piel alcanzada por la neoplasia.^{27, 35} (Tabla 2.2)

Tabla 2.2 Índice de Clark.

Nivel	Descripción
I	Invasión intraepidérmica
II	Invasión parcial de la dermis papilar
III	Invasión total de la dermis papilar
IV	Invasión de la dermis reticular
V	Invasión de la hipodermis

Fuente: Lozano J. Melanoma: Detección y tratamiento de un tumor de gran incidencia. OFFARM [en línea] Jun 2004 [citado 4 Abr 2018]; 23(6): 86-92.³⁷

2.2.8.14 Índice de Breslow

Se utiliza para la medición del grosor del tumor primario desde la capa granulosa de la epidermis o desde la ulceración hasta la parte más profunda del tumor, se mide en milímetros con un micrómetro ocular en el microscopio, en los intervalos definidos

por Breslow se tomaron los valores menores a 0.75 mm, de 0.76 a 1.5 mm, de 1.6 a 3 mm, de 3.01 a 4 mm, y mayores a 4 mm. En la actualidad se ha incluido en el sistema de estadificación de melanoma primario y se ha redondeado a números enteros: menor a 1, de 1.01 a 2 mm, de 2.01 mm a 4mm y mayor a 4 mm.^{27, 35}

2.2.8.15 Satelitosis microscópica

Es la presencia de pequeños nódulos tumorales compuestos de nidos celulares neoplásicos, localizados en la dermis reticular, hipodermis o vasos que miden más de 0.05 mm, separados del tumor principal por al menos de 0.3 mm de tejido normal. Estas representan metástasis locales de tumores en proliferación vertical, es infrecuente encontrarlas en lesiones de menos de 2 mm de grosor.^{27, 31}

2.2.9 Tratamiento

El diagnóstico precoz es fundamental para la recuperación de melanoma, el tratamiento se basa en tres opciones según el estadio: tratamiento quirúrgico, adyuvante con inmunoterapia y la quimioterapia.^{49, 50}

2.2.9.1 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento adecuado para los estadios I-III, consiste en la escisión radical amplia de la lesión con un margen de unos cuantos centímetros de piel normal, el objetivo de esta ampliación es la extirpación del tumor visible y de su componente microscópico y de satélites micro y macroscópicos, así como de reducir el riesgo de recidiva tumoral y de enfermedad residual.^{49, 50}

Se procede en dos aspectos: que la resección del tumor primario incluya un margen periférico de piel normal medido a partir de la terminación del borde visible del tumor, tejido lesional o cicatriz de la biopsia, y el segundo aspecto consiste en extender la escisión hasta la fascia muscular. En cuanto a los márgenes de escisión adecuados se ha encontrado la necesidad de ampliar los márgenes según el grosor de Breslow, en los melanomas invasivos no se ha evidenciado que los procedimientos más radicales con márgenes de 3-5 cm y amputación de la extremidad tengan un impacto significativo en el comportamiento agresivo intrínseco del melanoma.^{49, 50} (Tabla 2.3)

La persistencia de márgenes quirúrgicos positivos para melanoma, es obligatorio realizar una segunda escisión, en casos en los que no es posible lograr márgenes negativos se ha optado por radioterapia, que en la mayoría de los casos ha reducido las tasas de recidiva local en algunos tipos de melanoma. Los melanomas

acrales, de cabeza y cuello y aquellos con presencia de ulceración, invasión angiolinfática, satelitosis o un alto índice de Breslow tienen mayor riesgo de recurrencia local; los melanomas in situ tienen un muy buen pronóstico y una supervivencia de hasta el 100%. Se recomienda la reconstrucción del defecto residual con un cierre primario o un injerto de espesor total o parcial, los colgajos se reservan para casos en los cuales los defectos primarios sean muy extensos para un método de los mencionados antes. El injerto no debe de ser recolectado de un área proximal ya que esto podría potencialmente reintroducir células tumorales al cierre cutáneo.^{49, 50}

Tabla 2.3 Márgenes de escisión según índice de Breslow.

Índice de Breslow	Margin de la escisión
In situ	0.5- 1 cm
< 1.00 mm	1 cm (en cualquier zona anatómica)
1.01 - 2.00 mm	1 cm (cabeza/cuello, extremidad distal) 2 cm (tronco y extremidad proximal)
> 2.00 mm	1 cm (cabeza/cuello, extremidad distal) 2 cm (tronco y extremidad proximal)

Fuente: Zuluaga M, Arellano I, Ocampo J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. Cirugía y Cirujanos. [en línea] 2016 [citado 9 Mayo 2018]; 84(1):77-84.⁴⁹

2.2.9.2 Tratamiento adyuvante

La justificación del tratamiento adyuvante después de la cirugía se basa en el mal pronóstico observado en pacientes de alto riesgo de padecer recaída, con índices de recurrencia entre 50 y 80%.

a. Interferón alfa 2b

En los estadios con alto riesgo de recaída hay alternativa de realizar un tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b en dosis altas. El interferón ha logrado prolongar la expectativa de vida, sin embargo, no mejora la supervivencia global.

Se recomienda el uso de interferón en pacientes con buen estado general, sin antecedente de patología psiquiátrica o trastorno autoinmune, con el tumor resecado y afectación ganglionar extensa. El objetivo del tratamiento es mantener las dosis más elevadas posibles toleradas por el paciente, realizando los cambios de dosis necesarios en base a la manifestación clínica o sanguínea de toxicidad.⁵⁰⁻⁵²

2.2.9.3 Radioterapia adyuvante

El tratamiento radioterapéutico después de la linfadenectomía de o de los territorios ganglionares disminuye la probabilidad en un 50-70 % de recidiva ganglionar en algunos de los casos de estadios III. Por lo que se indica su utilización en los siguientes casos:

- Recidiva ganglionar
- Metástasis ganglionares con afectación extracapsular histológicamente.
- Uno o más ganglios afectados en la glándula parótida.
- Dos o más ganglios afectados en cuello y/o un tumor de 3 cm o mayor dentro de unos de los ganglios.
- Dos o más ganglios afectados en región axilar y/o tumor de más de 4 cm o más de diámetro dentro de un ganglio.
- Tres o más ganglios afectados y/o tumor de 4 cm o más dentro de un ganglio en la región inguinal.⁵²

Se recomienda la irradiación complementaria un mes después de la cirugía, ya que podría comprometer la cicatrización, y no más de tres meses después de la cirugía ya que se perderían los beneficios en cuanto a disminución de la tasa de recidivas.⁵²

2.2.8.4 Quimioterapia

La quimioterapia está indicada en pacientes con múltiples metástasis, es fundamentalmente paliativa y no se ha demostrado aumentar la supervivencia. La dacarbacina y la fotemustina son los citostáticos más activos en melanoma, con unas repuestas del 20-24% y en un 5% de los casos se obtienen respuesta completa y una supervivencia libre de progresión de hasta 6 meses por lo que se considera el tratamiento estándar aprobado por la Food and Drug Administration (FDA). La temozolomida y la fotemustina han demostrado la misma eficacia que la dacarbacina, con el beneficio adicional en el tratamiento y prevención de las metástasis cerebrales ya que tienen un paso importante al sistema nervioso central, la temozolomida tiene la ventaja de su administración oral y una baja toxicidad.^{51, 53}

2.2.10 Pronóstico

El pronóstico varía de muy bueno a grave, según el estadio en el que se encuentre el melanoma; el mejor pronóstico es cuando ocurre el diagnóstico en estadios tempranos que en aquellos tardíos con metástasis regionales o a distancia. Los factores que condicionan el pronóstico son:^{31, 35}

2.2.10.1 Edad

Los pacientes de edad avanzadas presentan frecuentemente melanomas gruesos y ulcerados, se calcula que cada incremento de 10 años a partir de 30 años tiene una disminución en el pronóstico de supervivencia a los 5 y 10 años. En un estudio realizado se encontró que los pacientes jóvenes menores de 30 años tenían una tasa de supervivencia a los 5 años de 87%, comparado con las edades de 60, 70 y 80 en un 78%, 71% y 60% respectivamente, en otro estudio, en pacientes sin evidencia de metástasis se demostró una supervivencia del 84% en pacientes menores a 60 años, comparado con un 57% en pacientes de 65 años o más.^{31, 54}

2.2.10.2 Sexo

El sexo femenino tiene mejor pronóstico que el sexo masculino, inclusive en pacientes con metástasis a ganglios. En un estudio en pacientes sin evidencia de metástasis, se encontró una tasa de supervivencia a los 10 años del 86% en mujeres y de 68% en hombres. Se han encontrado melanomas menos gruesos, con una frecuencia menor de ulceración en mujeres que en hombres.^{31, 54}

2.2.10.3 Localización del tumor

Las lesiones localizadas en las extremidades tienen un mejor pronóstico que las que se localizan en cabeza, cuello y tronco. En cualquier espesor de la lesión con ausencia de metástasis, la sobrevida a los 10 años fue del 90% en las extremidades y del 70% en cabeza, cuello y tronco. En una serie de estudios se encontró que las localizaciones asociadas a más riesgo de muerte fueron las de melanomas primarios en cuero cabelludo, cuello, espalda, tórax y brazos.^{31, 54}

2.2.10.4 Ganglios linfáticos comprometidos

El pronóstico de vida en pacientes con metástasis ganglionares a los cinco años es de 49% y a los 10 años es de 37%, los pacientes con micrometástasis tienen una supervivencia a los 10 años de 63% comparada con los de macrometástasis en 47%.^{31, 54}

2.2.10.5 Espesor tumoral

Clark et al. fueron los primeros en proponer una relación del pronóstico con el incremento de la invasión tumoral según dermis e hipodermis, poco después Breslow encontró que el grosor vertical del tumor era un mejor predictor. El espesor tumoral de Breslow junto con la ulceración, son de los factores pronósticos más fuertes, un mayor

grosos de la lesión se asoció con peor pronósticos, como se muestra a continuación.^{31, 54} (Tabla 2.4)

La tasa de supervivencia en pacientes con tumores delgados sin otros factores adversos es de un 95%, y menos del 5% de estos pacientes presentan micrometástasis. La clasificación de Clark se utiliza principalmente en tumores delgados menores de 1 mm de grosor, el nivel II de Clark tiene una supervivencia a los cinco años del 95%, el estadio III y IV entre el 80-85%, y de 55% el estadio V.^{31, 54}

2.2.10.6 Ulceración

La incidencia de ulceración en un melanoma aumenta según el espesor tumoral, en los melanomas de más de 4 mm de espesor se presenta ulceración en un 63-72% de las lesiones en comparación con las lesiones delgadas que se presenta de un 6-12%. La presencia de ulceración reduce la supervivencia como se aprecia en la tabla 2.4.⁵⁴ (Tabla 2.4)

Tabla 2.4 Efecto de la ulceración, grosor tumoral y número de ganglios linfáticos en la supervivencia a 5 años.

Grosor (mm)	Tasa supervivencia 5 años (%)	
	Ulceración	Sin Ulceración
≤ 1.0	91	95
1.01 – 2.0	77	89
2.01 – 4.0	63	79
≥ 4.01	45	67

No. Ganglios linfáticos comprometidos	Tasa supervivencia 5 años (%)	
	Ulceración	Sin Ulceración
1	52	69
2 – 3	50	63
4 o más	37	27

Fuente: Homsi J, Kashani M, Messina J, Daud A. Cutaneos Melanoma: Prognostic Factors. Cancer control [en línea] Oct 2005 [citado 10 Mayo 2018]; 15(4): 223-229.⁵⁴

2.2.10.7 Índice mitótico

Un índice mitótico elevado representa una división celular acelerada que eventualmente se expande e invade vasos linfáticos y sanguíneos adyacentes, por lo que es un predictor de mal pronóstico.^{31, 54}

2.2.10.8 Metástasis a distancia

La media de supervivencia en pacientes con metástasis a distancia se calcula es de 7.5 meses. En un estudio se comprobó que los pacientes con metástasis subcutáneas o a nódulos linfáticos tenían mejor pronóstico que aquellos con metástasis a pulmón y otros órganos, la tasa de supervivencia es de 59%, 57% y 41% respectivamente.^{31, 54}

2.2.10.9 Lactato deshidrogenasa

Los niveles séricos de lactato deshidrogenasa es uno de los factores más predictivos de descenso de la supervivencia, esta correlacionado con el número de metástasis, se ha reportado que los niveles de LDH tiene una especificidad del 92% y una sensibilidad del 79% en detectar la progresión de la enfermedad hacia un estadio IV.^{31, 54}

2.2.11 Prevención

En vista que hasta un 80% de los melanomas se originan por exposición solar, las medidas de prevención se centran en la reducción de la exposición solar desde edades tempranas, y en las estrategias para la detección precoz de dicha neoplasia. La prevención se divide en dos componentes con el fin de disminuir la incidencia y la mortalidad:^{21, 53, 55}

2.2.11.1 Primaria

Consiste en la protección solar, esto es especialmente importante en personas con gran sensibilidad solar y que se queman con facilidad como los fototipos I y II. La fotoprotección se divide en dos grupos de medidas.

a. Medidas físicas

Consiste en la protección de la piel con objetos como: ropa, gafas de sol, sombrillas, gorra o sombrero, de estos los tejidos finos y claros tienen menos protección que los tejidos gruesos y oscuros, se incluye también el maquillaje por el contenido de pigmentos.^{21, 53, 55}

b. Medidas tópicas

Los protectores solares actúan al absorber y/o dispersar la radiación ultravioleta, la eficacia de los filtros solares frente a la radiación ultravioleta se mide con el Factor de Protección Solar (FPS) que es el cociente entre la dosis mínima de radiación ultravioleta requerida para producir eritema (MED) en la piel protegida tras la aplicación de 2mg/cm^2

de dicho fotoprotector. Se ha comprobado que los fotoprotectores con FPS igual a 15 o más filtran hasta el 94% de los rayos ultravioleta, mientras que un FPS de 30 o más filtran hasta en un 97%. Entre las indicaciones para el uso de filtros solares se encuentran:

- Utilización diaria.
- En épocas de verano, evitar la exposición solar entre las 12:00 horas hasta las 17:00 horas.
- Aplicación del filtro solar 20 minutos antes de la exposición y reaplicar a cada 2-3 horas, después de bañarse, nadar o sudoración excesiva.
- Proteger la cabeza, cuerpo y ojos con medidas físicas.
- Utilización de filtros solares en lactantes hasta los seis meses de edad para evitar sensibilización hacia estos productos.
- Extremar las medidas de protección solar en menores de 18 años, ya que debajo de esta edad se recibe hasta el 80% de la radiación solar total que se acumula a lo largo de la vida.
- Evitar radiación ultravioleta UVA artificial (camas de bronceado), a excepción de ser indicación médica (psoriasis).^{21, 53, 55}

2.2.11.2 Secundaria

Consiste en el cribado periódico de lesiones melanocíticas, para esto se requiere la colaboración de médico familiar, dermatólogos y de otros profesionales sanitarios, para la detección de signos precoces de melanoma, así como signos de alarma de las lesiones pigmentadas, para ser referidas y examinadas bajo un dermatoscopio por un médico especialista de la piel, así como de campañas públicas de concientización sobre la auto-examinación de nevos.^{21, 53, 55}

2.3. Marco teórico

2.3.1 Modelo epidemiológico de la multicausalidad

Una causa puede ser definida como un evento que trae un efecto o un resultado. En el ámbito de la salud se define una causa como un evento precedente, un requisito o una característica necesaria para la manifestación de la enfermedad y sin la cual la enfermedad podría no haber ocurrido. Según Rothman y Greenland (2005), el modelo de la multicausalidad implica que «una enfermedad dada puede ser causada por más de un mecanismo causal y cada mecanismo causal implica la acción conjunta de una multitud de causas componentes.» Las causas que no son necesarias implican que puede existir la enfermedad aún después de ser bloqueada la causa, las causas componentes son

necesarias para que la enfermedad ocurra. Que la causa no sea suficiente significa que una causa componente tenga que interactuar con esta causa para producir la enfermedad. La importancia de la multicausalidad radica en la identificación de las causas componentes, no necesarias y no suficientes para la prevención substancial de la enfermedad.^{56, 57}

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna que se origina debido a factores ambientales como hospederos, se puede explicar según el modelo epidemiológico de la multicausalidad ya que la patogenia del melanoma no se debe a un solo agente causal sino a la presencia y la interacción de varios factores en ciertos tiempos determinados; los factores causales más fuertemente involucrados en el desarrollo de la enfermedad son los factores genéticos como: historia familiar de melanoma, múltiples nevos melanocíticos benignos o atípicos, sensibilidad solar y el antecedente previo de melanoma, sumados a la interacción de factores ambientales como la radiación ultravioleta natural o artificial. En personas con predisposición genética, la exposición a la radiación ultravioleta de una manera intermitente y/o que esta ocasione quemaduras solares ocasiona cambios genéticos cutáneos, perjudica la inmunidad de la piel, incrementa la producción de factores de crecimiento locales e induce el daño de ADN por especies reactivas de oxígeno en los melanocitos y queratinocitos, posterior a estos cambios se origina la neoplasia.³³

2.4 Marco conceptual

- **Diámetro de la lesión:** anchura máxima del cuerpo circular de la lesión.⁵⁸
- **Edad:** tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta un punto determinado.⁵⁸
- **Fase de crecimiento:** el melanoma crece en dos fases, la fase de crecimiento radial la cual se identifica por un avance de melanocitos neoplásicos dentro de la epidermis, y la fase vertical que se extiende hasta la dermis.³¹
- **Invasión perineural:** es la presencia de células neoplásicas en el perineurio y/o endoneurio de los nervios adyacentes.³¹
- **Invasión vascular:** es la presencia de acumulación tumorales en el lumen de los vasos contiguos.³¹
- **Localización de la lesión:** región anatómica en donde la neoplasia se ubica.⁵⁸
- **Lugar de residencia:** domicilio o localización geográfica en donde vive el paciente.²⁷
- **Mitosis:** es el número de mitosis por milímetro cuadrado, tomando el área en que mayor número de mitosis se observen.²⁷

- **Nevus previos:** presencia de nevos melanocíticos o de nevos displásicos precursores de la neoplasia.²⁷
- **Satelitosis:** presencia de pequeños nódulos de nidos celulares neoplásicos, localizados en la dermis reticular, hipodermis o vasos que miden más de 0.05 mm, separados del tumor principal por al menos de 0.3 mm de tejido normal.^{27, 31}
- **Sexo:** condición orgánica, masculina o femenina, de los seres vivos.⁵⁸
- **Tipo histopatológico de melanoma:** estudio de las características histológicas y patológicas de la lesión con el fin de identificar la neoplasia en cuestión.³⁵
- **Ulceración:** es el defecto epidérmico en todo su grosor con un adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis adyacente, en ausencia de trauma o proceso quirúrgico.²⁷

2.5 Marco geográfico e institucional

2.5.1 Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel

El INDERMA cuenta con tres sedes dentro del área urbana en zona 1, 7 y en Chinautla y con dos sedes fuera de la ciudad ubicadas en Antigua Guatemala, Sacatepéquez y en Tecolután, Zacapa. La sede principal se ubica en el sector deportivo, lote 44 Colonia Santa Luisa, código postal 01006, municipio de Chinautla en el departamento de Guatemala. Es uno de los centros dermatológicos más grandes y relevantes del país, cuenta con los servicios de dermatología clínica, dermatología pediátrica, dermatología quirúrgica, cirugía menor, sala de operaciones, flebología, reumatología, dermatopatología, nutrición clínica, farmacia, laboratorio clínico y hospitalización. En cuanto a melanoma, se atienden a los pacientes diagnosticados en la sede central como a los pacientes referidos de las otras sedes para el diagnóstico histopatológico, cirugía y hospitalización.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- 3.1.1 Determinar las características clínicas e histopatológicas de melanoma cutáneo en los pacientes mayores de 18 años en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA), entre el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Establecer el departamento, la edad y el sexo presentados en los pacientes con melanoma cutáneo a estudio.
- 3.2.2 Determinar el tiempo de evolución, la región anatómica y el tamaño de las lesiones presentadas por el melanoma cutáneo en la población a estudio.
- 3.2.3 Identificar los tipos y los hallazgos histopatológicos de las lesiones de melanoma cutáneo en la población a estudio.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de investigación

4.1.1 Enfoque

Cuantitativo.

4.1.2 Diseño

Descriptivo retrospectivo transversal.

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1 Unidad de análisis

Datos clínicos e histopatológicos recolectados de expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de melanoma cutáneo en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA), en el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

4.2.2 Unidad de información

Expedientes médicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo en el INDERMA, en el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población diana

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo.

4.3.2 Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo en el INDERMA, en el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

4.3.3 Muestra

Se analizó a la totalidad de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de melanoma cutáneo en el INDERMA, en el período de enero de 2008 a diciembre de 2017, que cumplan los criterios de inclusión. Debido a que se desconoce la totalidad de casos de melanoma de ese período en INDERMA se procedió a tomar toda la población.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Expedientes médicos de pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Expedientes médicos con diagnóstico histopatológico confirmado de melanoma cutáneo en el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Expedientes médicos sin resultado de estudio histopatológico.
- Expedientes médicos con diagnóstico histopatológico no concluyente o incompleto.
- Expedientes médicos con letra ilegible.

4.5 Definición y operacionalización de variables

Tabla 4.1 Definición y operacionalización de macro y micro variables.

Macro-Variable	Micro-Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación/ unidad de medida
Datos Generales	Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento hasta un punto determinado. ⁵⁸	Dato de la edad del paciente, según fecha de nacimiento referida en el expediente médico.	Numérica discreta	Razón	Años
	Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los seres vivos. ⁵⁸	Sexo referido por paciente en el expediente médico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino ▪ Masculino
	Lugar de residencia	Domicilio o localización geográfica en donde habita el paciente. ⁵⁸	Departamento en donde se localiza el domicilio referido por el paciente en el expediente médico.	Categórica policotómica	Nominal	Departamentos de Guatemala.
Características clínicas	Diámetro de la lesión	Anchura máxima del cuerpo circular de la lesión. ⁵⁸	Anchura máxima de la lesión descrita en el expediente médico.	Numérica continua	Razón	Centímetros
	Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido en el que se ocurrieron cambios graduales los cuales originaron la lesión. ⁵⁸	Tiempo transcurrido desde el cambio cutáneo hasta el momento de consulta referido en el expediente médico.	Numérica continua	Razón	Años
	Nevus previos	Presencia de nevos melanocíticos o de nevos displásicos precursores de la neoplasia. ²⁷	Nevo previo a la lesión referido por el paciente en el expediente médico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No

Características clínicas	Localización de la lesión	Región anatómica en donde la neoplasia se ubica. ⁵⁸	Región anatómica en donde se localiza la lesión descrita en el expediente médico	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuero cabelludo ▪ Cara <ul style="list-style-type: none"> ➢ Región frontal ➢ Región auricular ➢ Región orbitaria ➢ Región nasal ➢ Región cigomática ➢ Región geniana ➢ Región bucal ➢ Región mentoniana ▪ Cuello ▪ Tórax ▪ Abdomen ▪ Espalda ▪ Extremidades superiores <ul style="list-style-type: none"> ➢ Brazo ➢ Antebrazo ➢ Mano ➢ Palmas ▪ Extremidades inferiores <ul style="list-style-type: none"> ➢ Muslo ➢ Pierna ➢ Pie ➢ Plantas ▪ Genital <ul style="list-style-type: none"> ➢ Prepucio ➢ Vulva ▪ Región ano-rectal
---------------------------------	---------------------------	--	--	-------------------------	---------	--

Características histopatológicas	Tipo histopatológico de melanoma	Estudio de las características histológicas y patológicas de la lesión con el fin de identificar la neoplasia en cuestión. ³⁵	Tipo histopatológico de melanoma reportado en el informe histopatológico del expediente médico.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melanoma de extensión superficial ▪ Melanoma nodular ▪ Melanoma lentigo maligno ▪ Melanoma acral lentiginoso ▪ Melanoma maligno de mucosas ▪ Melanoma desmoplásico ▪ Melanoma nevoide
	Índice de Breslow	Medición del grosor del tumor desde la capa granulosa de la epidermis o desde la ulceración hasta la parte más profunda del tumor. ^{27, 35}	Índice de Breslow reportado en el informe histopatológico del expediente médico	Numérica continua	Razón	Milímetros
	Índice de Clark	Es la invasión tumoral en base a la capa de la piel alcanzada por la neoplasia. ^{27, 35}	Índice de Clark reportado en el informe histopatológico del expediente médico	Categórica policotómica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ I – Intraepidérmica ▪ II – Parcial de la dermis papilar ▪ III – Total de la dermis papilar ▪ IV – Dermis reticular ▪ V – Hipodermis
	Fase de crecimiento	El melanoma crece en dos fases, la fase de crecimiento radial la cual se identifica por un avance de melanocitos neoplásicos dentro de la epidermis, y la fase vertical que se extiende hasta la dermis. ³¹	Fase de crecimiento identificada en el informe histopatológico del expediente médico	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Radial ▪ Vertical
	Invasión perineural	Es la presencia de células neoplásicas en el perineuro y/o	Invasión perineural observada o no, en el informe	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presente ▪ Ausente

Características histopatológicas		endoneurio de los nervios adyacentes. ³¹	histopatológico del expediente médico.			
	Invasión vascular	Es la presencia de acumulación tumorales en el lumen de los vasos contiguos. ³¹	Invasión vascular observada o no, en el informe histopatológico del expediente médico	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presente ▪ Ausente
	Satelitosis	Presencia de pequeños nódulos de nidos celulares neoplásicos, localizados en la dermis reticular, hipodermis o vasos que miden más de 0.05 mm, separados del tumor principal por al menos de 0.3 mm de tejido normal. ^{27, 31}	Satelitosis observada o no, en el informe histopatológico del expediente médico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presente ▪ Ausente
	Ulceración	Es el defecto epidérmico en todo su grosor con un adelgazamiento, borramiento o hiperplasia reactiva de la epidermis adyacente, en ausencia de trauma o proceso quirúrgico. ²⁷	Ulceración reportada en historia clínica y/o en el informe histopatológico del expediente médico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presente ▪ Ausente
	Mitosis	Es el número de mitosis por milímetro cuadrado, tomando el área en que mayor número de mitosis se observen. ²⁷	Número de mitosis observadas por campo reportadas en el expediente médico.	Numérica discreta	Razón	Cantidad de mitosis

4.6 Recolección de datos

4.6.1 Técnica

Revisión de datos clínicos e histopatológicos, recolectando los datos más relevantes, influyentes y alcanzables, sobre melanoma cutáneo de los expedientes con diagnóstico confirmado de melanoma en el INDERMA durante el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2017.

4.6.2 Procesos

- Se elaboró anteproyecto y se aprobó el mismo por la Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG) de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Se elaboró protocolo de investigación.
- Se autorizó la realización del estudio y el trabajo de campo en el pertinente establecimiento.
- Aprobación de protocolo de investigación para realización de trabajo de campo por COTRAG.
- Se solicitó en departamento de registro y estadística, el número de registro de los casos confirmados de melanoma cutáneo en el período de enero de 2008 hasta diciembre de 2017.
- Se solicitó en archivo los expedientes médicos de pacientes que correspondían al diagnóstico de melanoma cutáneo.
- Se recopiló los datos de interés en papeletas seleccionadas.
- Se tabuló los datos y se realizaron las estadísticas, tablas y gráficas.
- Se analizó los resultados.
- Se presentó el informe final en COTRAG de la Universidad de San Carlos de Guatemala.

4.6.3 Instrumentos

Se utilizó la ficha de recolección de datos clínicos e histopatológicos de melanoma cutáneo en el Instituto de Dermatología y Cirugía y piel en el período de enero de 2008 hacia diciembre de 2017. (Anexo 11.1)

4.7 Procesamiento y análisis de datos

Se analizó la información recolectada por el instrumento de recolección de datos de expedientes médicos que hayan cumplido los criterios de selección e inclusión, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel®. Se asignó un código a cada variable para el manejo de

variables categóricas y para las variables numéricas se ingresó la cifra y posteriormente se agrupó por intervalos. (Tabla 4.2)

- **Objetivo general:** se creó una tabla de codificación de variables categóricas que incluye: sexo, lugar de residencia, nevus previos, localización de la lesión, tipo histopatológico, índice de Clark, índice de Breslow, fase de crecimiento, invasión vascular, invasión perineural, satelitosis y ulceración a las cuales se les aplicará medidas de frecuencia (razones, porcentajes y proporciones). Para las variables numéricas: edad, tiempo de evolución, diámetro de la lesión, se utilizaron medidas de tendencia central.
- **Objetivo específico 1:** con el fin de establecer el departamento, edad y el sexo más afectado por melanoma cutáneo en la población a estudio se utilizaron medidas de frecuencia, la variable edad se agrupó en intervalos para el análisis de frecuencias, se determinó la edad media de diagnóstico según medidas de tendencia central.
- **Objetivo específico 2:** para la determinación del tiempo de evolución y el tamaño más encontrado por melanoma cutáneo en la población a estudio se agrupó primeramente en intervalos y luego se utilizaron medidas de frecuencia, para la región anatómica más afectada se utilizó medidas de frecuencia, para el tiempo medio de evolución y el tamaño medio de presentación se usó medidas de tendencia central así como medidas de dispersión.
- **Objetivo específico 3:** para la identificación de los tipos y los hallazgos histopatológicos más frecuentes por melanoma cutáneo en la población a estudio se utilizaron medidas de frecuencia.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

Los obstáculos que retrasaron el proceso de investigación fueron: expedientes incompletos, largos trámites para la obtención y análisis de los archivos médicos más antiguos y la depuración de gran parte de los archivos antiguos necesitados.

4.8.2 Alcances

El melanoma es uno de los cánceres de mayor crecimiento a nivel mundial, sin embargo, no se cuentan con estadísticas precisas y recientes sobre las características

clínicas o histopatológicas de melanoma en Guatemala de ninguno de los centros hospitalarios nacionales.

El estudio aportó una actualización de datos clínicos de la enfermedad, de las clasificaciones de dicha enfermedad y de los hallazgos histopatológicos de melanoma cutáneo, en la descripción del comportamiento de dicha neoplasia en la población del INDERMA al estudiarse la población adulta en un análisis descriptivo retrospectivo transversal abarcando desde el año 2008 al 2017, se obtuvo un parámetro de como el melanoma se manifestó en esta población, los datos obtenidos de esta investigación servirán como base clínica e histopatológica para estudios posteriores de melanoma en nuestro país.

Tabla 4.2 Codificación de variables para la base de datos.

Variable	Codificación	Categoría	Código
Edad	edad	Cantidad de años	Años
Sexo	sexo	Femenino	1
		Masculino	2
Lugar de residencia	residen	Alta Verapaz	1
		Baja Verapaz	2
		Chimaltenango	3
		Chiquimula	4
		El Progreso	5
		Escuintla	6
		Guatemala	7
		Huehuetenango	8
		Izabal	9
		Jalapa	10
		Jutiapa	11
		Peten	12
		Quetzaltenango	13
		Quiche	14
		Retalhuleu	15
		Sacatepéquez	16
		San Marcos	17
		Santa Rosa	18
		Sololá	19
		Suchitepéquez	20
		Totonicapán	21
		Zacapa	22
Nevus previos	nevpre	Sí	1
		No	2
Tiempo de evolución	tevo	Cantidad de tiempo	Años
		Cuero cabelludo	1
		Región frontal	2
		Región auricular	3

Localización de la lesión	localiza	Región orbitaria	4
		Región nasal	5
		Región cigomática	6
		Región geniana	7
		Región bucal	8
		Región mentoniana	9
		Cuello	10
		Tórax	11
		Abdomen	12
		Espalda	13
		Brazo	14
		Antebrazo	15
		Mano	16
		Palmas	17
		Muslo	18
		Pierna	19
		Pie	20
		Plantas	21
		Prepucio	22
		Vulva	23
		Región anal	24
Diámetro de la lesión	diam	Cifra en centímetros	Centímetros
Tipo histopatológico de melanoma	histopato	Melanoma de extensión superficial	1
		Melanoma nodular	2
		Melanoma lentigo maligno	3
		Melanoma acral lentiginoso	4
		Melanoma maligno de mucosas	5
		Melanoma desmoplásico	6
		Melanoma nevoide	7
Índice de Clark	indclark	I	1
		II	2
		III	3
		IV	4
		V	5
Índice de Breslow	indbres	Cantidad de milímetros	Milímetros
Fase de crecimiento	fascreci	Radial	1
		Vertical	2
Invasión vascular	invasc	Presente	1
		Ausente	2
Invasión perineural	invperi	Presente	1
		Ausente	2
Satelitosis	satelit	Presente	1
		Ausente	2
Ulceración	ulcer	Presente	1
		Ausente	2
Mitosis	mito	Cifra de mitosis por campo	Cantidad de mitosis

4.9 Aspectos éticos de la investigación

Esta investigación por ser de carácter retrospectivo no se tiene contacto directo con los pacientes, por lo que se conservan los cuatro principios éticos fundamentales:

- **Justicia:** es la obligación ética del trato justo y equitativo hacia el paciente según lo amerite por su condición. Dicho principio se aplica ya que no se excluirán expedientes por condiciones sociales, religiosas, étnicas, socioeconómicas o de género.
- **Beneficencia:** es siempre hacer el bien al actuar en beneficio del prójimo y al curar el daño o enfermedad. Los datos recopilados en la investigación serán de utilidad en poblaciones a futuro al expandir conocimientos sobre el melanoma en INDERMA se podrían tomar acciones efectivas en la detección y del melanoma.
- **No-maleficencia o «primum non nocere»:** es el no actuar para producir daño, dolor o sufrimiento, así como el evitar todo esto. Se aplica en la investigación ya que al ser un estudio de hechos pasados no se les puede provocar daño alguno a los sujetos de estudio.
- **Autonomía:** se refiere a la capacidad de decisión que tienen las personas, su derecho a actuar bajo sus propios fines. Se respeta dicho principio al no divulgar la información personal o del número de registro que los pudiese conectar con este estudio.

5. RESULTADOS

En este capítulo se anuncian los resultados obtenidos de la revisión de 40 expedientes médicos de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico confirmado melanoma cutáneo que consultaron al Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA) entre enero de 2008 a diciembre de 2017, los datos recopilados a través de una ficha de recolección fueron sobre las características generales del paciente, características clínicas de las lesiones y los hallazgos histopatológicos confirmatorios de melanoma cutáneo.

Tabla 5.1 Características generales de los pacientes a estudio.

Característica	f	%	n=40
Sexo			
Femenino	27	(67)	
Masculino	13	(33)	
Edad			
20 - 29	1	(2.5)	
30 - 39	5	(12.5)	
40 - 49	7	(17.5)	
50 - 59	9	(22.5)	
60 - 69	10	(25)	
70 - 79	4	(10)	
80 - 89	4	(10)	
Lugar de residencia			
Guatemala	32	(80)	
Jutiapa	2	(5)	
Otros	6	(15)	

El sexo más afectado fue el femenino en un 67% de los casos, el rango de edad más afectado se situó entre los 60 y 69 años en un 25% de los casos, el lugar de residencia más afectado fue el departamento de Guatemala en el 80%.

Tabla 5.2 Características clínicas de los pacientes a estudio.

Características clínicas		n=40
Tamaño de la lesión		
\bar{x} (DE)		1.95 cm (± 1.31 cm)
Tiempo de evolución		
\bar{x} (P25, P75)		3 años 5 meses (6 meses, 3 años 6 meses)
Nevo previo	f	%
No	25	(62.5)
Sí	15	(37.5)
Localización de la lesión	f	%
Cara	7	(17.5)
Región frontal	2	(5)
Región geniana	2	(5)
Región auricular	1	(2.5)
Región cigomática	1	(2.5)
Región nasal	1	(2.5)
Espalda	3	(7.5)
Miembro superior	11	(27.5)
Antebrazo	5	(12.5)
Mano	4	(10)
Palmas	1	(2.5)
Brazo	1	(2.5)
Miembro inferior	19	(47.5)
Plantas	9	(22.5)
Pierna	7	(17.5)
Pie	2	(5)
Muslo	1	(2.5)

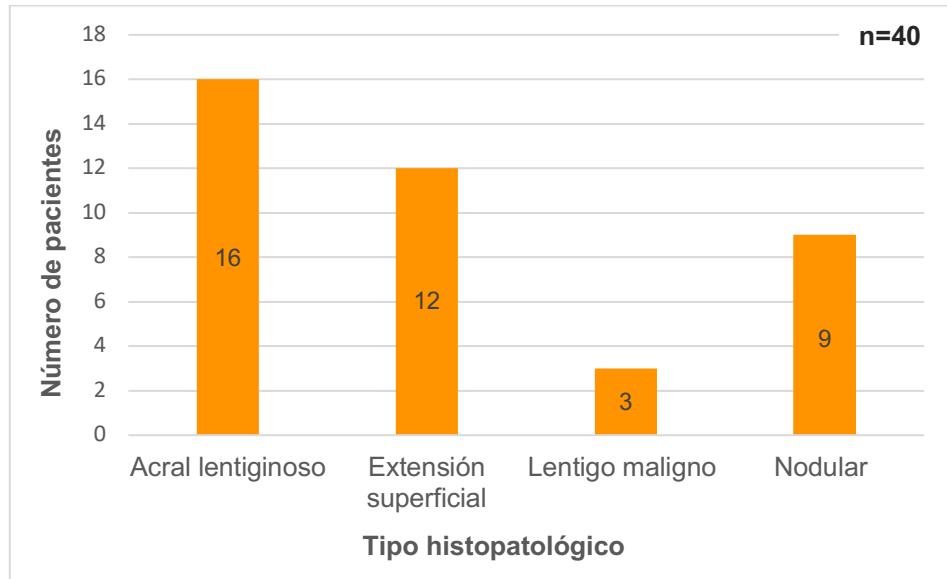
El tamaño promedio de presentación de las lesiones fue de 1.95 centímetros, el tiempo de evolución promedio hasta el día de la consulta fue de 3 años y 5 meses y la localización más frecuente de las neoplasias fue en miembro inferior en un 47.5%.

Tabla 5.3 Tipo histopatológico según localización de los pacientes a estudio.

Tipo histopatológico según localización	f	%	n=40
Acral lentiginoso	16	(40)	
Mano	4	(25)	
Palmas	1	(6.25)	
Pie	2	(12.5)	
Plantas	9	(56.25)	
Extensión superficial	12	(30)	
Antebrazo	4	(33.33)	
Brazo	1	(8.33)	
Espalda	1	(8.33)	
Pierna	3	(25)	
Región cigomática	1	(8.33)	
Región geniana	2	(16.67)	
Lentigo maligno	3	(7.5)	
Región frontal	2	(66)	
Región nasal	1	(34)	
Nodular	9	(22.5)	
Antebrazo	1	(11.11)	
Espalda	2	(22.22)	
Muslo	1	(11.11)	
Pierna	4	(44.44)	
Región auricular	1	(11.11)	

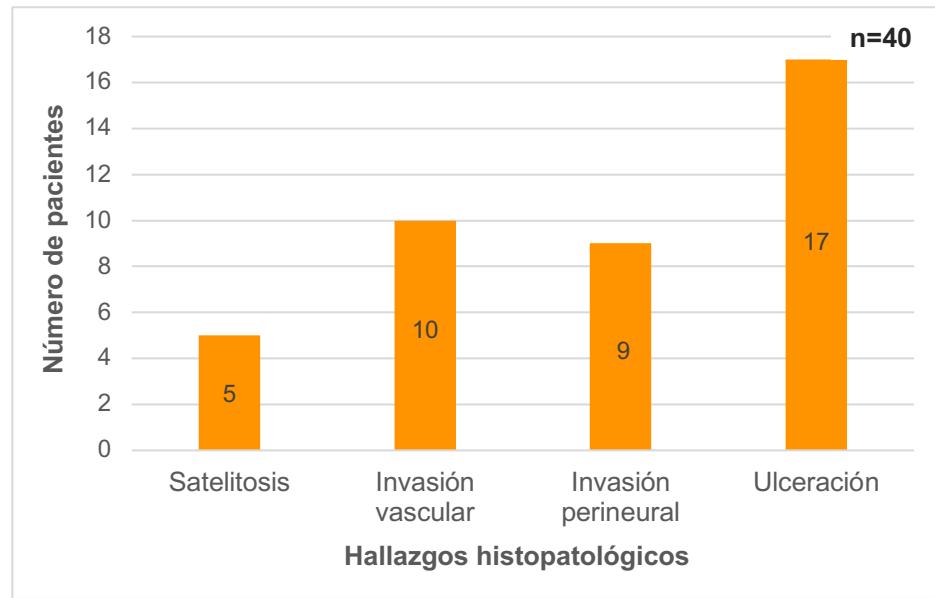
El tipo histopatológico más frecuente fue el acral lentiginoso en el 40% de los pacientes, la localización más frecuente del tipo acral fue en plantas de pies en el 22.5% del total de casos, se encontró una sola sub variante amelanótica.

Gráfica 5.1 Tipo histopatológico encontrado en los pacientes a estudio.



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.1

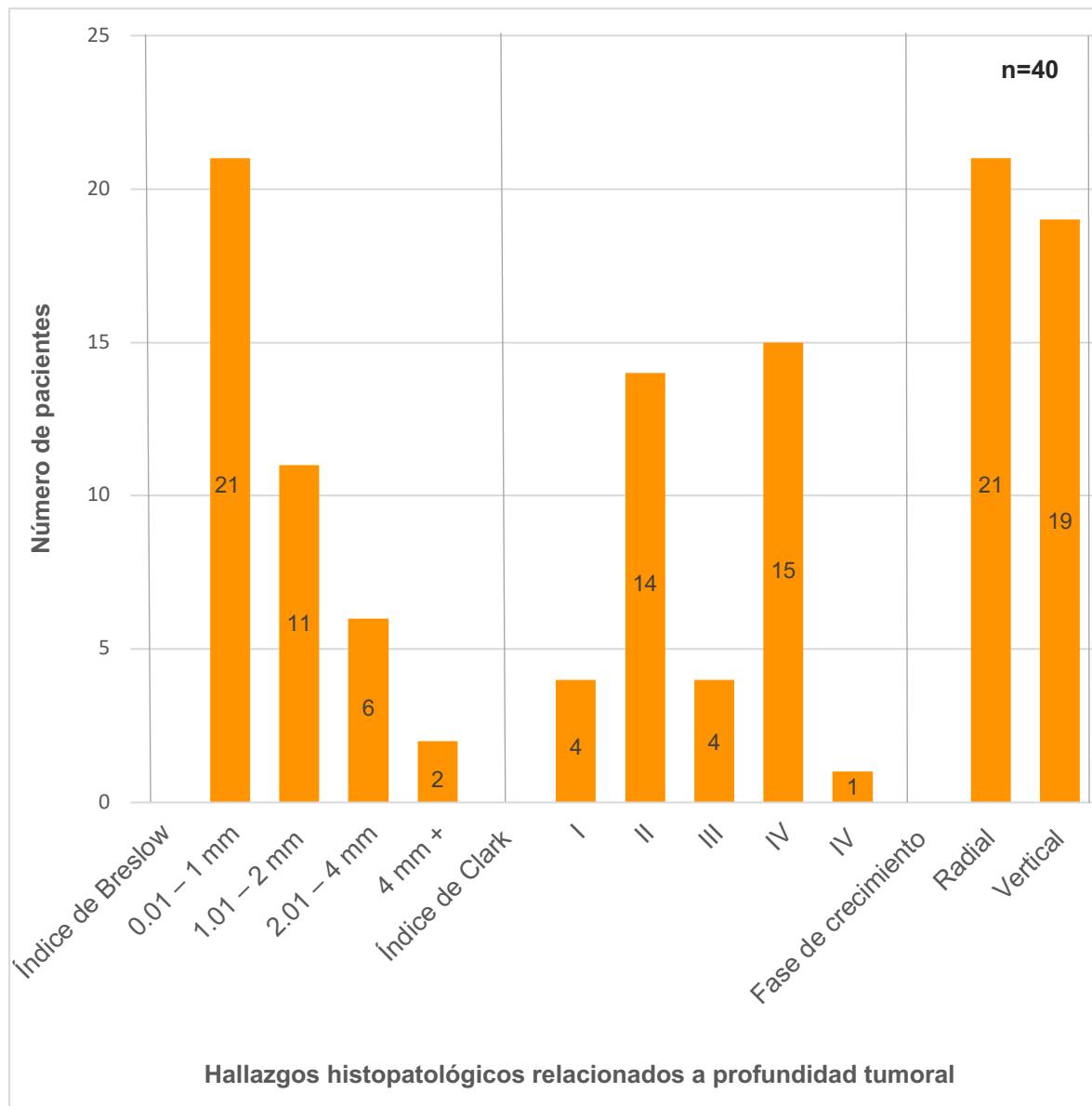
Gráfica 5.2 Hallazgos histopatológicos en los pacientes a estudio.



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.2

La satelitosis estuvo presente en el 12.5% de los casos, en el 25% de los casos se encontró invasión vascular, se presentó invasión perineural en el 22.5% de los casos y el 42.5% de los casos presentaron ulceración.

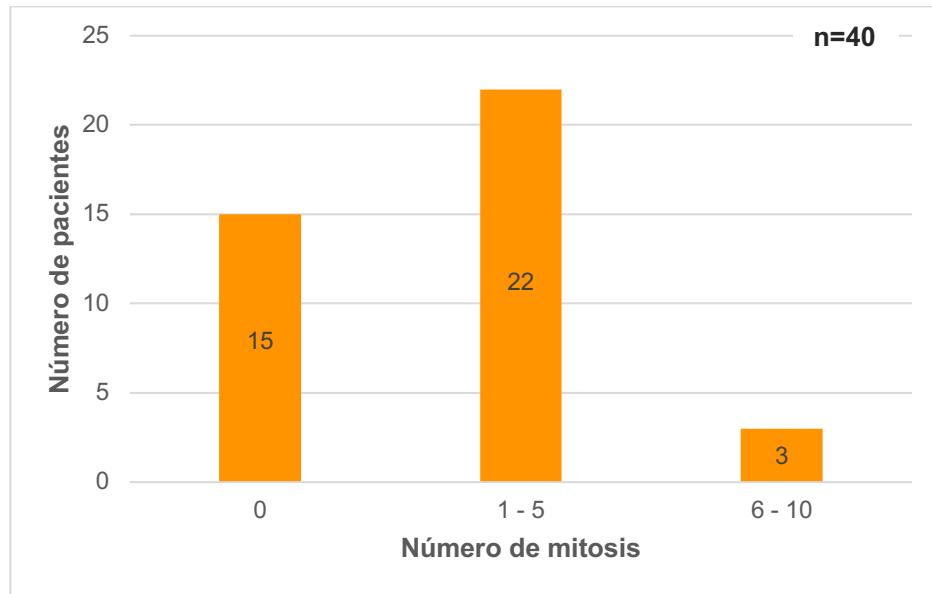
Gráfica 5.3 Hallazgos histopatológicos relacionados a profundidad tumoral en los pacientes a estudio.



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.3

Se encontró que el 52.5% del total de los casos son menores de 1 milímetro de profundidad según índice de Breslow, el índice de Clark más encontrado fue el nivel IV en un 37.5% de los casos y el tipo de crecimiento más frecuente fue el de tipo radial en el 52.5%.

Gráfica 5.4 Número de mitosis encontradas en los pacientes a estudio.



Fuente: datos obtenidos de tabla 11.4

El 55% de los melanomas presentó entre 1 a 5 mitosis por campo, mientras que el 37.5% no presentó ninguna mitosis.

6. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo caracterizar clínica e histopatológicamente el melanoma cutáneo en pacientes adultos que hayan consultado al Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA) entre el enero de 2008 hasta diciembre de 2017. A continuación, se exponen y analizan los resultados obtenidos de una población total de 40 expedientes médicos, de los cuales el sexo femenino representó el 67% de los casos, la proporción mujer/hombre fue de 2.1/1, el rango de edad más afectado se situó entre los 60 y 69 años en un 25% de los casos, la edad mínima encontrada fue de 24 años y la máxima de 85 años, la edad media de diagnóstico fue de 56 años, el lugar de residencia más frecuente fue el departamento de Guatemala en el 80%.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 1.95 centímetros, el tiempo promedio de evolución de la lesión hasta el día de consulta fue de 3 años 5 meses, el 62.5% de los pacientes refería no presentar un nevo previo.

En un estudio realizado en Chile del año 1995 al 2008 se encontró que el miembro inferior fue el más afectado en el 46.9% de los casos, seguido de cabeza y cuello en un 27.1% y en tercer lugar el miembro superior en un 11.7%. En el presente estudio la localización más frecuente de las lesiones se situó en el miembro inferior en un 47.5% de los casos, específicamente en las plantas de pies en un 22.5%, la segunda región anatómica más afectada fue miembro superior en un 27.5%, específicamente en el antebrazo en un 12.5% de los casos, la tercera área más afectada fue en cara afectando la región frontal y geniana en un 5% respectivamente; se observó similitud en la localización más frecuente correspondiente al miembro inferior en ambos estudios, pero difirió en el orden de la segunda y tercera localización. Los hallazgos concuerdan con la bibliografía revisada la cual indica que la localización más frecuente encontrada en pieles oscuras, como lo es la raza hispana, ocurre en áreas no expuestas al sol como palmas, plantas y lechos ungueales.^{12, 22}

En el 2017 en México se realizó un estudio el cual halló que el tipo más frecuente fue el acral lentiginoso en un 60% que del total se encontró el 21% en plantas, seguido de melanoma nodular en un 20% que del total el 7.9% se encontraban en cabeza, en tercer lugar, fue el tipo lentigo maligno en un 13% del total el 10% se localizó en la mejilla (región geniana). El tipo histopatológico mayormente encontrado en el INDERMA fue el tipo acral lentiginoso en un 40% de los casos, localizándose en el 22.5% del total de casos en las plantas de los pies, el segundo

tipo más frecuente fue el de extensión superficial en el 30% de los pacientes presentándose principalmente en el antebrazo en el 10% de los casos, el tercer tipo histopatológico más frecuente fue el tipo nodular en un 22.5% localizándose en el 10% del total de los casos en la pierna, se encontró únicamente una sub variante no pigmentada de melanoma amelanótico; ambos estudios coinciden en encontrar al tipo acral lentiginoso como el más frecuente y ambos refieren que la región anatómica más afectada por melanoma fue en las plantas de pies, se halló un porcentaje similar entre la variante nodular y diverge en la localización más frecuente del mismo, el presente estudio encontró como segundo tipo histopatológico más frecuente al tipo de extensión superficial en un 30% de los casos mientras que el estudio mexicano lo sitúa como el menos frecuente en un 6.8%. El tipo acral lentiginoso es el tipo más frecuente en las razas negra, asiática y es el más frecuente en países latinoamericanos, el tipo de extensión superficial es la forma descrita más frecuente de todos los melanomas y fue el segundo más frecuente en el estudio, el tipo nodular ocurre entre el 15 al 30% de los casos, en el estudio se coincidió con una frecuencia del 22.5%.^{14, 35, 38}

Un estudio realizado en México en el año 2008 describió la presencia del 1.21% de invasión perineural y un 21.8% de los melanomas presentaron ulceración, no se investigó la satelitosis. Entre los hallazgos histopatológicos se encontró que la satelitosis estuvo presente en el 12.5% de los casos, en el 25% de los casos se encontró invasión vascular, se presentó invasión perineural en el 22.5% de los casos y el 42.5% de los casos presentaron ulceración; Se identificó un mayor porcentaje de ulceración en los presentes casos investigados a los encontrados en dicho estudio, se encontró un porcentaje significativamente mayor (22.5%) en cuanto a invasión perineural reportada en dicho estudio, el estudio no encontró invasiones vasculares, se encontró una diferencia significativa ya que en el actual estudio se encontró un 25% de invasión vascular.¹¹

En Guatemala un estudio realizado en el año 2011 encontró que el 41% de los casos eran menores a 1 milímetro, el 34% de los melanomas presentó un índice de Clark nivel III, el crecimiento vertical fue el más frecuente en el 74.7% de los casos. Entre los hallazgos histopatológicos relacionados a profundidad tumoral del presente estudio se halló que el 52.5% del total de los casos son menores de 1 milímetro de profundidad según índice de Breslow que se clasifican como melanomas *in situ*, el índice de Clark más encontrado fue el nivel IV en un 37.5% de los casos que pertenece a la invasión tumoral hasta la dermis reticular, el crecimiento más frecuente fue el de tipo radial en el 52.5% de los casos; en ambos estudios se describen los melanomas delgados como los más frecuentes, el índice de Clark tuvo discrepancia en un nivel de medición, la fase de crecimiento mayormente encontrada fue la de tipo radial que concuerda con los datos encontrados sobre melanomas delgados.¹⁷

En un estudio realizado en Guatemala en el año 2011 evidenció que el 70% de los casos presentaron mitosis atípicas. El 55% de los melanomas presentó entre 1 a 5 mitosis por campo, mientras que el 37.5% no presentó ninguna mitosis; sin embargo no se especifica el número de mitosis observadas por campo.¹⁷

Entre los factores limitantes del estudio, se tuvo como obstáculo la revisión de los expedientes de mayor antigüedad ya que muchos de los expedientes médicos necesitados no se encontraban en bodega, archivo y/o ya habían sido depurados, por lo que se tomó como población únicamente a los expedientes encontrados con información histopatológica completa.

Los resultados encontrados brindan datos sobre las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos del melanoma cutáneo en el INDERMA, brinda datos importantes como una actualización sobre esta patología y nueva información sobre variables no estudiadas antes en el país, dichos datos aportan una base para futuras tomas de decisiones sobre melanoma cutáneo en el INDERMA.

7. CONCLUSIONES

- 7.1 El sexo más afectado fue el femenino encontrándose en seis de cada diez personas, una de cada cuatro personas afectadas se situó entre los 60 y 69 años, cuatro quintas partes de los afectados provenían del departamento de Guatemala.
- 7.2 El tamaño promedio de las lesiones fue de 1.95 centímetros, el tiempo promedio de evolución de la lesión hasta el día de consulta fue de tres años con cinco meses y la localización más frecuente de las lesiones se situó en el miembro inferior.
- 7.3 Los tipos histopatológicos hallados en orden de frecuencia fueron acral lentiginoso, de extensión superficial y nodular, cuatro de cada diez casos fueron melanomas ulcerados.
- 7.4 La mayoría de los melanomas encontrados fueron menores de un milímetro de profundidad según índice de Breslow, el índice de Clark más encontrado fue el nivel IV, el crecimiento más frecuente fue el de tipo radial y más de la mitad de los melanomas presentó entre una a cinco mitosis por campo.

8. RECOMENDACIONES

A) Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA)

- 8.1 Realizar campañas anuales públicas sobre la concientización de melanoma.
- 8.2 Implementar un sistema digital para el procesamiento de expedientes y así facilitar su acceso en futuras investigaciones.

A los médicos residentes del INDERMA

- 8.1 Realizar siempre una historia clínica completa y detallada sobre todas las características clínicas de las lesiones.
- 8.2 Ofrecer a los pacientes como un servicio extra, la examinación de nevos displásicos y aconsejar a los pacientes una revisión anual de dichos nevos.

A la Facultad de Ciencias Médicas

- 8.1 Instruir a los médicos en formación acerca de las características de esta neoplasia cutánea y saber referir correctamente al especialista indicado.

9. APORTES

Tras la realización del estudio y la respectiva obtención de los resultados, se presentará un informe final al Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA) y a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, con la finalidad de brindar datos estadísticos sobre la presentación clínica e histopatológica de melanoma cutáneo en la población investigada y que pueda ser de utilidad en acciones para la detección y prevención de dicha neoplasia.

Se publicará el presente estudio en forma física y virtual en la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, con el fin de dar a conocer los resultados y que ofrezca antecedentes para futuras investigaciones sobre esta neoplasia.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liu Y, Sheikh M. Melanoma: Molecular pathogenesis and therapeutic management. *Mol Cell Pharmacol* [en línea]. 2015 Mar [citado 26 Mar 2018]; 6(3): 1-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346328/pdf/nihms663680.pdf>
2. Gallegos J. Melanoma. Fundamentos del diagnóstico y la terapéutica. *Acta Med* [en línea]. 2012 Oct - Dic [citado 26 Feb 2018]; 10(4): 207-213. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/actmed/am-2012/am124h.pdf>
3. Arenas R. Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. 6 ed. Mexico: Mc Graw Hill Education; 2015.
4. Lavanderos J, Pérez J, Jeria S, Concha D. Actualizaciones en melanoma maligno cutáneo. *Cuad Cir* [en línea]. 2010 [citado 28 Mar 2018]; 24(1): 47-56. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v24n1/art08.pdf>
5. Riker A, Zea N, Trinh T. The epidemiology, prevention, and detection of melanoma. *The Ochsner Journal* [en línea]. 2010 [citado 27 Mar 2018]; 10: 56–65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3096196/pdf/i1524-5012-10-2-56.pdf>
6. Frías G, Ortiz C, Lara M. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en el American British Cowdry Medical Center. *An Med Mex* [en línea]. 2011 [citado 24 Abr 2018]; 56 (4): 196-204. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2011/bc114d.pdf>
7. Karimkhani C, Green A, Nijsten T, Weinstock M, Dellavalle R, Naghavi M, Fitzmaurice C. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *British Journal of Dermatology* [en línea]. 2017 Mar [citado 20 Jun 2018]; 177: 134–140. doi: 10.1111/bjd.15510
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Sistema de Atención Gerencial de Salud. *Datos de salud* [en línea]. Guatemala: MSPAS; 2018 [citado 25 Mayo 2018]. Disponible en: <http://sigsa.mspas.gob.gt/datos-de-salud>

9. Iribarren O, Sepúlveda M, Hidalgo J, Madariaga J. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en la IV Región de Chile. *Cuad Cir* [en línea]. 2005 [citado 20 Jun 2018]; 19(1): 33-38. Disponible en: <http://mingaonline.uach.cl/pdf/cuadcir/v19n1/art06.pdf>
10. Loria D, González A, Latorre C. Epidemiología del melanoma cutáneo en Argentina: análisis del registro argentino de melanoma. *Dermatol Argent* [en línea]. 2010 [citado 20 Jun 2018]; 16(1): 39-45. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/279462315_Epidemiologia_del_melanoma_cutaneo_en_Argentina_analisis_del_Registro_Argentino_de_Melanoma_Cutaneo
11. Karam M, Toussaint S, Domínguez J, Veja E. Características clínicas e histopatológicas del melanoma maligno en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. *Gac Méd Méx* [en línea]. 2008 [citado 22 Jun 2018]; 144(3): 219-223. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/30_vol_144_n3.pdf
12. Bellolio E, San Martín A, Quiññir L, Orellana J, Tapia O, Rifo P, et al. Evaluación de factores histológicos pronósticos de sobrevida en melanoma maligno cutáneo, seguimiento de 13 años. *Rev. Chilena de Cirugía* [en línea]. 2010 Ago [citado 08 Jul 2018]; 62(4): 331-338. Disponible en: http://www.cirujanosdechile.cl/revista_antiguos/PDF%20Cirujanos%202010_04/6-Bellolio.pdf
13. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E. Epidemiología del melanoma en el Instituto Nacional de Cancerología, 2006-2010. Bogotá, Colombia [tesis Dermatología en línea]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina; 2012 [citado 20 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/11513/1/05598712.2012.pdf>
14. Calderón L, Peniche A, Fierro L, Montes de Oca S, Arellano I. Melanoma cutáneo: 12 años de experiencia. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2017 May [citado 08 Jul 2018]; 61(3): 179-189. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2017/rmd173b.pdf>
15. Rosal H. Melanoma; durante los años 1ro. de agosto de 1975 al 31 de julio de 1980 en el Instituto de Cancerología [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1980.

16. Gómez G. Caracterización, clínica y terapéutica por áreas corporales de melanoma cutáneo [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2001 [citado 21 Jun 2018]. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/pre/2001/095.pdf>
17. Hernández López H. "Caracterización epidemiológica y clínica de pacientes con cáncer de piel, en el instituto de dermatología y cirugía de piel (inderma)" [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2008. [citado 18 Abr 2018]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_8592.pdf
18. Hernández López E. Melanoma cutáneo en Guatemala: estudio morfológico inmunohistoquímico y detección de la mutación del gen BRAF [tesis Doctoral en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2008 [citado 20 Abr 2018]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/33390/1/T36473.pdf>
19. Zepeda A. Reconstrucción de tejidos blandos en pacientes post resección de melanoma acral a nivel plantar [tesis especialidad en Cirugía Oncológica en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2015 [citado 7 Jul 2018]. Disponible en: <http://bibliomed.usac.edu.gt/tesis/post/2015/327.pdf>
20. Vito R, Vernon S, Keiran S. A brief history of melanoma: from mummies to mutations. Melanoma Res [en línea]. 2012 Abr [citado 22 Abr 2018]; 22(2): 114–122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3303163/pdf/nihms360930.pdf>
21. Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo. Gac Méd Méx [en línea]. 2010 [citado 23 Abr 2018]; 146(2): 126-135. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2010/n2/40_vol_146_n2.pdf
22. Leitner R. Epidemiología del melanoma cutáneo. Rev Argent Dermatol [en línea]. 2006 [citado 24 Abr 2018]; 87(2): 86-97. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v87n2/v87n2a02.pdf>

23. Rastrelli M, Tropea S, Rossi C, Alaibac M. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo* [en línea]. 2014 [citado 25 Abr 2018]; 28: 1005-1012. Disponible en: <http://iv.iuarjournals.org/content/28/6/1005.full.pdf+html>
24. Centers for Disease Control and Prevention. United States Cancer Statistics: Data Visualizations [en línea]. Atlanta: CDC, NCI; 2018 [citado 21 Jun 2018]. Disponible en <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
25. American Cancer Society. Key statistics for melanoma skin cancer [en línea]. Atlanta: American Cancer Society; 2018 [citado 21 Jun 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics.html>
26. GLOBOCAN. Melanoma of skin - Estimated incidence, all ages: both sexes [en línea]. Francia: IARC; 2012 [citado 20 Abr 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site.html.asp?selection=16120&title=Melanoma+of+skin&sex=0&type=0&window=1&america=2&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0
27. Martínez J, Piñero A, de Torre C, Rodenas J. Melanoma cutáneo, guía clínica práctica [en línea]. España: Consejería de Sanidad y Política Social Servicio Murciano de Salud; 2012. [citado 25 Abr 2018]. Disponible en: <https://www.seoq.org/docs/guia-melanoma-2-edicion.pdf>
28. Burgués M, Llamas R. Factores de riesgo y detección temprana del melanoma maligno en pacientes con nevus melanocíticos. *Más Dermatol* [en línea]. 2011 [citado 30 Abr 2018]; 14: 5-13. Disponible en: <http://masdermatologia.com/PDF/0084.pdf>
29. Casariego ZJ, Baudo JE. Trabajo de revisión: melanoma. *Av Periodon Implantol* [en línea]. 2004 [citado 30 Mar 2018]; 16(3): 157-177. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/peri/v16n3/original3.pdf>
30. Marín D, Del Pozo A. Fototipos cutáneos. Conceptos generales. *Offarm* [en línea]. 2005 [citado 6 Mayo 2018]; 24: 136-137. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fototipos-cutaneos-conceptos-generales-13074483?referer=buscador>

31. Acosta A, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. Rev Asoc Col Dermatol [en línea]. 2009 Jun [citado 22 Abr 2018]; 17(2): 87-108. Disponible en: <http://www.dermatologia.hc.edu.uy/images/stories/7.%20revision-melanomas.pdf>
32. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Patología estructural y funcional. 8 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2010.
33. Miller A, Mihm M. Mechanisms of disease: Melanoma. N Engl J Med [en línea]. 2006 [citado 23 Mayo 2018]; 355: 51-65. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra052166>
34. Pico M, Fernández N, López P. Melanoma: Diagnóstico, evolución y tratamiento bajo una perspectiva molecular. Cienc investig (Argentina) [en línea]. 2010 [citado 23 Mayo 2018]; 60(2): 37-50 Disponible en: http://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/14256/CONICET_Digital_Nro.17785_A.pdf?sequence=2&isAllowed=y
35. Wolff K, Johnson R, Saavedra A. Fitzpatrick. Atlas de dermatología clínica. 7 ed. México: McGraw-Hill; 2014.
36. Mordoh A. Clínica del melanoma. Acta Bioquím Clín Latinoam [en línea]. 2009 [citado 24 Abr 2018]; 43 (3): 327-31. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v43n3/v43n3a06.pdf>
37. Lozano J. Melanoma: Detección y tratamiento de un tumor de gran incidencia. Offarm [en línea]. 2004 Jun [citado 24 Abr 2018]; 23(6): 86-92. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-melanoma-deteccion-tratamiento-un-tumor-13063509?referer=buscador>
38. Herrera N, Aco A. El melanoma en México. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas [en línea]. 2010 Jul - Sep [citado 28 Abr 2018]; 15(3): 161-164. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47316054010.pdf>
39. Zapata S, Núñez L, Zamorano G, Villanueva J. Melanoma oral: Importancia de un diagnóstico temprano. Un caso clínico. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [en línea]. 2010 Jul - Sep [citado 28 Abr 2018]; 15(3): 161-164. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47316054010.pdf>

- línea]. 2017 [citado 4 Mayo 2018]; 10(2): 90-92. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/piro/v10n2/0719-0107-piro-10-02-00090.pdf>
40. Arica D, Sánchez J, Álvarez M, Alarcón E. Melanoma maligno de vulva en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas: experiencia de 50 años. *Folia dermatol (Perú)* [en línea]. 2007 [citado 4 Mayo 2018]; 18 (3): 118-123. Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/folia/vol18_n3/pdf/a03v18n3.pdf
41. Reina A, Errasti J, Espín E. Melanoma anorrectal. Revisión de conjunto. *Cir Esp* [en línea]. 2014 [citado 4 Mayo 2018]; 92(8): 510-516. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.07.004>
42. Kordahi A, Elston J, Robertson E, Cruse W. Desmoplastic melanoma. *Eplasty* [en línea]. 2017 [citado 5 Mayo 2018]; 17: ic23 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5608073/pdf/eplasty17ic23.pdf>
43. Yeol H, Hyun J, Byul E, Ju E, Ho Kwang, Joong K. A case of ditzoid melanoma. *Ann Dermatol* [en línea]. 2015 [citado 5 Mayo 2018]; 27(2): 206-209. doi: <http://dx.doi.org/10.5021/ad.2015.27.2.206>
44. Zaballos P, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Criterios dermatoscópicos para el diagnóstico del melanoma. *Med Cutan Iber Lat Am* [en línea]. 2004 [citado 7 Mayo 2018]; 32(1): 3-17. Disponible en: <http://www.medicographic.com/pdfs/cutanea/mc-2004/mc041b.pdf>
45. Marghoob A, Malvehy J, Braun R. *Atlas of dermoscopy* [en línea]. 2 ed. Londres: UK; Informa Healthcare; 2012 [citado 7 Mayo 2018]. Disponible en: <https://ia802800.us.archive.org/5/items/AtlasOfDermoscopy2ndEdition/Atlas%20of%20Dermoscopy%202nd%20Edition.pdf>
46. Ward W, Farma J. Cutaneos melanoma: Etiology and therapy [en línea]. Brisbane: Australia; Codon Publications; 2017 [citado 8 Mayo 2018]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481860/pdf/Bookshelf_NBK481860.pdf
47. Casanova J, Martí R, Baradad M. Estatificación y pronóstico del melanoma. *Piel* [en línea]. 2005 [citado 8 Mayo 2018]; 20(3): 133-40. Disponible en: <http://baradad.cat/admin/moduls/nodes/images/adjuntos/A14.pdf>

48. Barnhill R, Crowson A, Margo C, Piepkorn M. *Dermatopathology*. 3 ed. N.Y: McGraw-Hill; 2010.
49. Zuluaga M, Arellano I, Ocampo J. Actualización en el tratamiento quirúrgico del melanoma cutáneo primario y metastásico. *Cirugía y Cirujanos* [en línea]. 2016 [citado 9 Mayo 2018]; 84(1): 77-84. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.06.020>
50. Camacho C, Gerson R, Góngora M, Villabos A, Blanco Y, et al. Actualidades para el tratamiento del melanoma metastásico, estado del arte. *An Med* [en línea]. 2017 [citado 9 Mayo 2018]; 62 (3): 196-207. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2017/bc173g.pdf>
51. Mayordomo J, Andrés R, Tres A. Estadificación y tratamiento del melanoma. *JANO* [en línea]. 2006 Sep [citado 9 Mayo 2018]; 1620: 51-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/267803682_El_Estadificacion_y_tratamiento_d_el_melanoma
52. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Protocolo de consenso: Valoración inicial, diagnóstico, estadiaje, tratamiento y seguimiento de los pacientes con melanoma maligno cutáneo [en línea]. Asturias, España: Hospital Universitario Central de Asturias; 2016 [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/informatica/dirmedica/almacen/protocolo_melanoma.pdf
53. Asin M, Bañuls J, Berrocal A, Giménez J, González M, et al. Guía de prevención y tratamiento del melanoma [en línea]. Valencia, España: Generalitat Valenciana; 2006 [citado 9 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.ivo.es/wp-content/uploads/2015/03/GUIA-DE-PREVENCIÓN-Y-TRATAMIENTO-DEL-MELANOMA-CONSELLERIA-DE-SANITAT.pdf>
54. Homsi J, Kashani M, Messina J, Daud A. Cutaneos melanoma: prognostic factors. *Cancer control* [en línea]. 2005 Oct [citado 10 Mayo 2018]; 15(4): 223-229. Disponible en: <https://moffitt.org/File%20Library/Main%20Nav/Research%20and%20Clinical%20Trials/Cancer%20Control%20Journal/v12n4/223.pdf>

55. Curiel-Lewandrowski C, Chen S, Swetter S. Screening and prevention measures for melanoma: is there a survival advantage? *Curr Oncol Rep* [en línea]. 2012 Oct [citado 10 Mayo 2018]; 14(5): 458–467. doi:10.1007/s11912-012-0256-6.
56. Lara C. La causalidad en epidemiología. *Investigaciones Andina* [en línea]. 2006 [citado 21 Jul 2018]; 8(12): 1-13. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/2390/239017506002.pdf>
57. Rothman K, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *American Journal of Public Health* [en línea]. 2005 [citado 21 Jul 2018]; 95: 144-150. Disponible en: <https://ajph.aphapublications.org/doi/pdf/10.2105/AJPH.2004.059204>
58. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. [en línea]. Madrid: RAE; 2018 [citado 10 Mayo 2018]. Disponible en: <http://www.rae.es>



11.1 Instrumento de recolección de datos

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Coordinación de Trabajos de Investigación

Boleta No. _____

Instrumento de recolección de datos

Caracterización clínica e histopatológica del melanoma cutáneo.
A realizarse en el Instituto de Dermatología y Cirugía de Piel (INDERMA).

Datos generales

Edad: _____ años

Lugar de residencia:

Sexo: _____

Expediente médico: _____

Número de patología: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Características morfológicas

Tipo histopatológico:

- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma nodular
- Melanoma lentigo maligno
- Melanoma acral lentiginoso
- Melanoma maligno de mucosas
- Melanoma desmoplásico
- Melanoma nevoide

Índice de Breslow: _____ mm

Índice de Clark: _____

Fase de crecimiento: Satelitosis:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Radial | <input type="checkbox"/> Presente |
| <input type="checkbox"/> Vertical | <input type="checkbox"/> Ausente |

Invasión vascular: Ulceración:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Presente | <input type="checkbox"/> Presente |
| <input type="checkbox"/> Ausente | <input type="checkbox"/> Ausente |

Invasión perineural: Mitosis:

- | | |
|-----------------------------------|-----------------|
| <input type="checkbox"/> Presente | _____ por campo |
| <input type="checkbox"/> Ausente | |

Características clínicas

Diámetro de lesión: _____ cms

Tiempo de evolución: _____

Nevus previo asociado: _____

Localización de la lesión:

- Cuero cabelludo
- Cara
 - Región frontal
 - Región auricular
 - Región orbitaria
 - Región nasal
 - Región cigomática
 - Región geniana
 - Región bucal
 - Región mentoniana
- Cuello
- Tórax
- Abdomen
- Espalda
- Extremidades superiores
 - Brazo
 - Antebrazo
 - Mano
 - Palmas
- Extremidades inferiores
 - Muslo
 - Pierna
 - Pie
 - Plantas
- Genitales
 - Prepucio
 - Vulva
- Región ano-rectal

11.2 Tablas de resultados

Tabla 11.1 Tipo histopatológico de los pacientes a estudio.

Tipo histopatológico	f	%	n=40
Acral lentiginoso	16	40	
Extensión superficial	12	30	
Lentigo maligno	3	7.5	
Nodular	9	22.5	

Tabla 11.2 Hallazgos histopatológicos de los pacientes a estudio.

Datos histopatológicos	Satelitosis		Invasión vascular		Invasión perineural		Ulceración	n=40
	f	%	f	%	f	%		
Ausente	35	87.5	30	75	31	77.5	23	57.5
Presente	5	12.5	10	25	9	22.5	17	42.5

Tabla 11.3 Hallazgos histopatológicos relacionados a profundidad tumoral de los pacientes a estudio.

Datos histopatológicos relacionados a profundidad	f	%	n=40
Índice de Breslow			
0.01 – 1 mm	21	52.5	
1.01 – 2 mm	11	27.5	
2.01 – 4 mm	6	15	
4 mm +	2	5	
Índice de Clark			
I	4	10	
II	14	35	
III	4	10	
IV	15	37.5	
IV	1	2.5	
Fase de crecimiento			
Radial	21	52.5	
Vertical	19	47.5	

Tabla 11.4 Número de mitosis de los pacientes a estudio.

Mitosis	f	%	n=40
0	15	37.5	
1 - 5	22	55	
6 - 10	3	7.5	

Durante la recolección de datos, se encontraron 85 expedientes médicos con información general y clínica completa, sin embargo, 45 de estos expedientes no se analizaron en los resultados generales ya que no cumplían con los criterios de inclusión porque no poseían información histopatológica completa. Se describen los hallazgos del total de casos completos clínicos (n=85) comparados con los casos completos histopatológicos (n=40).

Tabla 11.5 Características generales de los pacientes a estudio.

Característica	n=40	f	%	n=85	f	%
Sexo						
Femenino		27	(67)		57	(67)
Masculino		13	(33)		28	(33)
Edad						
20 - 29		1	(2.5)		2	(2.36)
30 - 39		5	(12.5)		8	(9.41)
40 - 49		7	(17.5)		15	(17.65)
50 - 59		9	(22.5)		12	(14.11)
60 - 69		10	(25)		24	(28.23)
70 - 79		4	(10)		14	(16.47)
80 - 89		4	(10)		9	(10.6)
90 - 99		0	(0)		1	(1.17)
Lugar de residencia						
Guatemala		32	(80)		62	(72.94)
Jutiapa		2	(5)		4	(4.70)
Chimaltenango		1	(2.5)		3	(3.50)
Sacatepéquez		0	(0)		2	(2.35)
San Marcos		0	(0)		2	(2.35)
Alta Verapaz		0	(0)		1	(1.18)
Amatitlán		1	(2.5)		1	(1.18)
Chiquimula		0	(0)		1	(1.18)
Escuintla		0	(0)		1	(1.18)
Izabal		1	(2.5)		1	(1.18)
Jalapa		0	(0)		1	(1.18)
Quetzaltenango		1	(2.5)		1	(1.18)
Retalhuleu		0	(0)		1	(1.18)
Santa rosa		1	(2.5)		1	(1.18)
Sololá		0	(0)		1	(1.18)
Suchitepéquez		1	(2.5)		1	(1.18)
Zacapa		0	(0)		1	(1.18)

Tabla 11.6 Características clínicas de los pacientes a estudio.

Características clínicas					
Tamaño de la lesión		n=40			n=85
\bar{x}		1.95 cm			2.37 cm
(DE)		(± 1.31 cm)			(± 1.46 cm)
Tiempo de evolución.					
\bar{x}		3 años 5 meses			3 años 8 meses
(P25)		(6 meses)			(6 meses)
(P75)		(3 años 6 meses)			(4 años)
Nevo previo		n=40	f	%	n=85
No		25	(62.5)		62
Si		15	(37.5)		23
Localización de la lesión		f	%	f	%
Cara		7	(17.5)	15	(17.45)
Región frontal		2	(5)	3	(3.49)
Región geniana		2	(5)	6	(6.98)
Región auricular		1	(2.5)	2	(2.33)
Región cigomática		1	(2.5)	1	(1.16)
Región nasal		1	(2.5)	2	(2.33)
Región orbitaria		0	(0)	1	(1.16)
Tórax		0	(0)	2	(2.33)
Espalda		3	(7.5)	5	(5.81)
Miembro superior		11	(27.5)	19	(22.09)
Antebrazo		5	(12.5)	5	(5.81)
Mano		4	(10)	8	(9.30)
Palmas		1	(2.5)	3	(3.49)
Brazo		1	(2.5)	3	(3.49)
Miembro inferior		19	(47.5)	44	(52.34)
Plantas		9	(22.5)	24	(27.91)
Pierna		7	(17.5)	10	(10.47)
Pie		2	(5)	9	(11.63)
Muslo		1	(2.5)	2	(2.33)