

Cáncer de piel

Basocelular, epidermoide y melanoma

Dra. Lucía Turrión Merino

Servicio de Dermatología
Hospital Univ. Ramón y Cajal. Madrid

Coordinadores

Dr. Sergio Vañó
Dr. Pedro Jaén

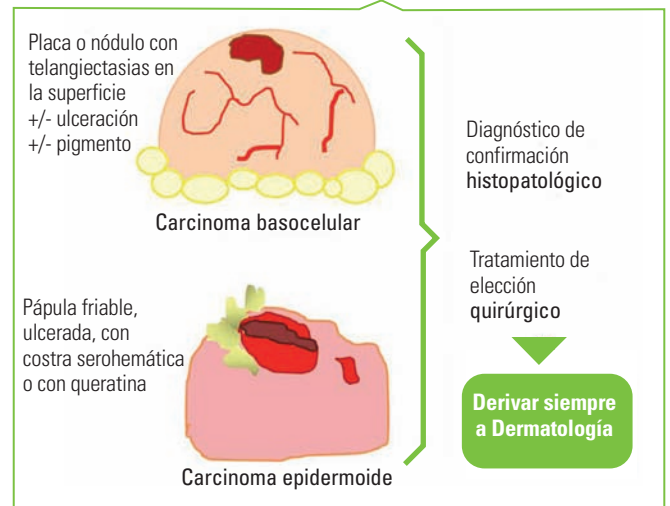
CÁNCER DE PIEL

La incidencia del **cáncer cutáneo**, tanto **melanoma (CCM)** como **no melanoma (CCNM)**, ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Tanto es así que se considera al **carcinoma basocelular (CBC)** como el tumor maligno más frecuente en el ser humano, seguido en frecuencia por el **carcinoma epidermoide o espinocelular (CEC)**, en una proporción de 4:1 aproximadamente. El **melanoma (MM)** es el tumor cutáneo más temido debido a su elevada agresividad y su capacidad de metastatizar en fases avanzadas.

Tabla 1 **Cáncer cutáneo No Melanoma. Visión general de la enfermedad**

	Carcinoma basocelular	Carcinoma epidermoide o espinocelular
Descripción	Tumor cutáneo más frecuente (60%)	2º tumor cutáneo en frecuencia (20-25%)
Presentación clínica	Placa o nódulo perlado con telangiectasias en la superficie +/- ulceración +/- pigmento Años de evolución	Pápula friable, ulcerada, con costra serohemática o con queratina Meses de evolución
Variantes clínicas	Superficial, nodular, ulcerado, o esclerodermiforme	Enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, queratoacantoma, CEC de alto riesgo
Diagnóstico	Exploración física +/- dermatoscopia. Confirmación histológica	
Tratamiento	Tratamiento de elección: quirúrgico En casos especiales: cirugía de Mohs o radioterapia En variantes superficiales (CBC superficial o enfermedad de Bowen): terapia fotodinámica (TFD) o tratamientos tópicos (imiquimod, crioterapia...)	

Figura 1 **Esquema-resumen del cáncer cutáneo no melanoma**



CARCINOMA BASOCELULAR^{1,2}

1 DESCRIPCIÓN^{3,4}

El CBC es el cáncer de piel y el tumor maligno más frecuente en el ser humano. Se origina en las células no queratinizadas de la capa basal de la epidermis. Es un tumor que tiende al crecimiento y a la invasión local, pudiendo producir una importante destrucción, sin embargo, su capacidad de metastatizar es prácticamente nula. Su crecimiento es muy lento, por lo que no debe suponer una urgencia dermatológica. Suele evolucionar en muchos meses o incluso años.

El principal factor de riesgo es la exposición solar (exposición intensa esporádica), por lo que la localización más frecuente son las zonas fotoexpuestas de la cabeza y el cuello, pero puede aparecer en cualquier localización. Suele aparecer en personas de mediana o avanzada edad con fototipo claro (I o II), aunque cada vez es más frecuente verlo en personas antes de los 40 años. Característicamente aparece sobre piel sana, sin lesión precursora

2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Típicamente se manifiesta como una placa o pápula rosada con borde perlado y telangiectasias en la superficie, que puede estar ulcerada o no, aunque estas características pueden variar según el subtipo clínico. Las principales variantes clínicas que debemos conocer son: CBC nodular (el más frecuente y típico), morfeiforme o esclerodermiforme, superficial, pigmentado y *ulcus rodens*. Puede ser asintomático o producir picor o molestias locales (Figuras 2 y 3).



Figura 2 Imagen clínica de carcinoma basocelular nodular

Figura 3 **Otras variantes clínicas del carcinoma basocelular**

CBC superficial: Placa eritematosa con descamación superficial. Tto: TFD o imiquimod DDx: eczema o enfermedad de Bowen		CBC Pigmentado: Tumor con pigmentación marrón o negra. DDx: MM, queratosis seborreica	
CBC esclerodermiforme: Tumor poco evidente con mucha fibrosis y muy agresivo. Tto: de elección cirugía de Mohs DDx: cicatriz		CBC rodens: Tumor muy destructivo que se ulcera y crece en profundidad	

Tto: tratamiento; DDx: diagnóstico diferencial; TDF: terapia fotodinámica

3 DIAGNÓSTICO

La exploración física suele ser suficiente para sospechar el diagnóstico. La dermatoscopia puede ayudar, sobre todo en casos de CBC pigmentado, para el diagnóstico diferencial con el MM. El diagnóstico de confirmación se debe hacer mediante biopsia cutánea.

4 TRATAMIENTO^{1,2}

El tratamiento de elección es quirúrgico con márgenes suficientes. En tumores en localizaciones especiales (párpados, nariz) o de gran agresividad y mal delimitados está indicada la cirugía micrográfica de Mohs. La ventaja de esta técnica es que se examina el 100% de los bordes, consigue asegurar la extirpación completa del tumor y ahorra tejido sano (Tabla 2).

En casos paliativos (tumores muy grandes donde no es posible la extirpación o pacientes de alto riesgo quirúrgico) se puede plantear radioterapia como tratamiento primario o bien como coadyuvante a una cirugía previa. Recientemente se han desarrollado fármacos indicados en CBC avanzados o metastásicos que inhiben la vía de Hedgehog, como el vismodegib.

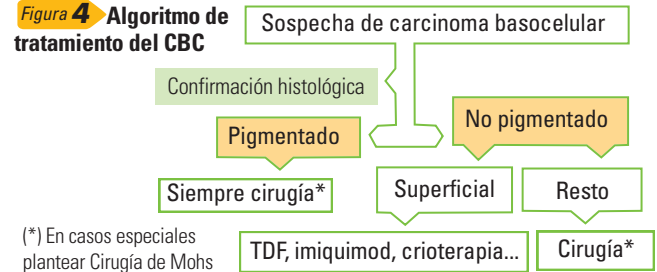
En variantes superficiales como el CBC superficial se pueden utilizar tratamientos no quirúrgicos como la **terapia fotodinámica (TFD)** (aplicación de un agente sensibilizante: metilaminolevulinato o ácido 5-aminolevulínico en crema y exposición a una luz roja, 2 sesiones separadas por una semana), tratamientos tópicos (imiquimod al 5%: 5 días/semana durante 6 semanas seguidas; 5-fluorouracilo [no comercializado], formulación magistral: 2 veces/día durante 6 semana), o tratamientos clásicos como crioterapia, electrocoagulación y curetaje... (Figura 4).

Los pacientes con diagnóstico de CBC deben seguir revisiones dermatológicas de periodicidad variable según los factores de riesgo o tratamiento recibido al menos durante los 3 primeros años.

Tabla 2 Indicaciones de la cirugía de Mohs en el CBC

Localización de alto riesgo: zona centofacial, periorcular, nariz, labios y orejas
Tamaño grande (>2 cm)
Subtipo histológico de mal pronóstico: morfeiforme, infiltrante, micronodular y basoescamoso
Bordes mal definidos
Invasión perineural o perivascular
Tumores recurrentes
Tumores en inmunodeprimidos
Pacientes con síndrome de carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin), xeroderma pigmentoso, síndrome de Bazex

Figura 4 Algoritmo de tratamiento del CBC



CARCINOMA EPIDERMÓIDE^{3,4}

DESCRIPCIÓN⁶⁻⁸

El CEC deriva de los queratinocitos de la epidermis. Es la segunda neoplasia cutánea en frecuencia dentro de los CCNM. En las últimas décadas se ha observado un incremento llamativo en la incidencia de este tipo de cánceres. Aparece en personas de edad avanzada, con una incidencia muy aumentada a partir de los 70 años.

El principal factor de riesgo para desarrollar un CEC es la exposición solar crónica, por lo que con frecuencia aparece en localizaciones fotoexpuestas como la cara o el dorso de las manos, aunque pueden afectar a otras localizaciones y también pueden afectar a mucosas (a diferencia del CBC).

Otros factores etiológicos son la inmunodepresión (sobre todo en trasplantados), o la presencia de procesos inflamatorios crónicos como úlceras, fístulas, etc., sobre los que se puede desarrollar un CEC. El CEC típicamente

se desarrolla sobre una piel con un importante daño solar y en muchas ocasiones se desarrolla sobre una lesión precursora: la **queratosis actínica (QA)**.

La mayoría de los CEC tienen un comportamiento benigno y pueden ser erradicados mediante cirugía u otros procedimientos. Sin embargo, no hay que olvidar que el CEC tiene **mayor capacidad metastásica** que el CBC, en torno al 5%, y una mortalidad a los 5 años del 1%, por lo que debe ser valorado de forma preferente por el dermatólogo para su tratamiento temprano.

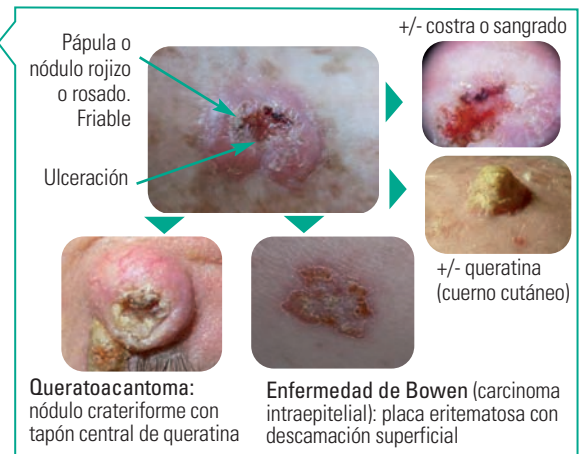
En los últimos años se ha intentado identificar un subgrupo de peor pronóstico y mayor riesgo de metástasis que se ha denominado **carcinoma epidermoide cutáneo de alto riesgo (CECAR)**^{3,4}. Algunos de los factores que definen los CECAR son: la inmunodepresión, el tamaño mayor de 2 cm, la profundidad de la invasión, la invasión perineural y la pobre diferenciación celular, entre otros.

2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Habitualmente se presenta en forma de una pápula o nódulo friable con erosiones o ulceraciones, que pueden presentar costras serohemáticas o queratina que en ocasiones forman verdaderos «cuernos cutáneos». Es frecuente que el paciente refiera sangrado ocasional o tras traumatismos. Son lesiones de crecimiento más rápido (meses) que el basocelular (muchos meses o años) (Figura 5).

Mención especial requiere el **queratoacantoma**: existe controversia de si se trata de una variante bien diferenciada de CEC o si se trata de un tumor diferente. Característicamente presenta un rápido crecimiento (en unos pocos meses) y una involución posterior espontánea. Se localiza más frecuentemente en la región facial de ancianos y se manifiesta como un nódulo crateriforme con tapón central de queratina. Aunque regresa de forma espontánea, la actitud habitual es la extirpación, ya que clínicamente y en ocasiones histopatológicamente es indistinguible del CEC.

Figura 5 Imagen clínica del carcinoma epidermoide y variantes



3 DIAGNÓSTICO

La inspección suele ser suficiente para sospechar el diagnóstico. El diagnóstico de confirmación se debe hacer mediante biopsia cutánea. Es imprescindible **palpar** posibles **adenopatías locales** y, en caso de sospecha, solicitar una PAAF o una biopsia ganglionar. En tumores grandes o con otros factores de mal pronóstico estaría indicado solicitar una prueba de imagen, como por ejemplo una TAC, para descartar afectación locorregional.

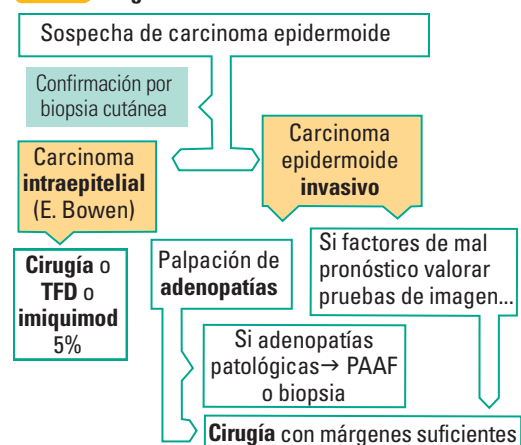
4 TRATAMIENTO^{3,4}

El tratamiento de elección es quirúrgico con márgenes libres. En casos paliativos se puede plantear radioterapia. Si nos encontramos ante un CEC con metástasis nodales será necesario hacer linfadenectomía y asociar radioterapia. En casos de metástasis diseminadas se puede optar por la quimioterapia con citotóxicos o con inhibidores del EGFR como el cetuximab.

En variantes superficiales como la **enfermedad de Bowen** (carcinoma intraepitelial), se pueden utilizar tratamientos no quirúrgicos como TFD, o tratamientos tópicos como imiquimod (fuera de ficha técnica) (Figura 6).

Los pacientes diagnosticados de un CEC deben seguir revisiones dermatológicas estrechas los primeros años tras el diagnóstico y al menos una revisión anual durante los 5 primeros años.

Figura 6 Algoritmo del tratamiento del CEC



1 DESCRIPCIÓN⁵

El **melanoma** es un tumor originado en los melanocitos, más frecuentemente en los melanocitos cutáneos, pero también puede aparecer en otras localizaciones como la úvea o las mucosas. Es el tumor cutáneo responsable de la mayor cantidad de muertes causadas por cáncer cutáneo. Sin embargo, su tratamiento es prácticamente siempre curativo si se trata en fases iniciales. Por ello, cada vez se da más importancia al *screening* y la detección precoz del mismo.

La incidencia del MM ha aumentado de forma dramática en las últimas décadas. Se ha relacionado, como factores de riesgo para desarrollar un MM, la presencia de múltiples nevos displásicos, los antecedentes familiares o personales de MM, las quemaduras en la infancia y la exposición solar (sobre todo la exposición intensa intermitente).

2 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Se debe sospechar un MM ante la presencia de una lesión pigmentada que cumpla uno o más de los siguientes criterios (Regla del ABCDE) (Figura 7):

- **Asimetría:** de las dos mitades de la lesión (izquierda-derecha o arriba-abajo) en color, o forma.
- **Bordes:** asimétrico, forma irregular.
- **Color:** irregular, múltiples colores, cambio de color.
- **Diámetro:** mayor de 0,6 cm.
- **Evolución:** crecimiento, ulceración, aparición de un lunar nuevo en personas adultas...

Las **formas clínicas** que clásicamente se describen son cuatro: léntigo maligno melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular,

3 Melanoma. Visión general de la enfermedad

Descripción	Pronóstico excelente en fases iniciales, pronóstico pobre en fases avanzadas (riesgo de metástasis linfáticas y hematógenas)
Presentación clínica	Lesión melanocítica atípica: lunar irregular, varios colores, crecimiento, sangrado, aparición reciente
Variantes clínicas	Cuatro variantes clínicas: extensión superficial, léntigo maligno melanoma, melanoma nodular, melanoma lentiginoso acral * Melanoma <i>in situ</i>: variante histopatológica superficial. Importancia pronóstica * Melanoma amelanótico: difícil sospecha clínica
Diagnóstico	Sospecha clínica (Regla del ABCDE) +/- dermatoscopia Confirmación histopatológica
Tratamiento	Tratamiento protocolizado en función del Breslow: extirpación, + ampliación de márgenes, +/- biopsia de ganglio centinela, +/- linfadenectomía, +/- tratamiento adyuvante o paliativo

melanoma lentiginoso acral. Tienen diferencias en la presentación clínica, la población a la que afecta y las características histológicas. El valor pronóstico del tipo de MM todavía no está claramente establecido (Tabla 4).

Es importante destacar una variante clínica poco frecuente y de mal pronóstico como es el **melanoma amelanótico**, que se caracteriza por la ausencia de pigmento de la lesión, siendo muy difícil la sospecha clínica y con frecuencia diagnosticándose de forma tardía, ya en estadios avanzados (Figura 8).

Actualmente esta clasificación clínica está en desuso y se utiliza más frecuentemente la **clasificación histológica** en función del Breslow, teniendo por tanto dos clases: el MM invasor y el MM *in situ*, con comportamiento y pronóstico diferente. Clínicamente el **MM *in situ*** es indistinguible de otros tipos, pero histológicamente la lesión no sobrepasa la membrana basal, por lo que no tiene capacidad de metastatizar.

Figura 7 Regla de ABCDE en MM



Figura 8 Melanoma amelanótico



Tabla 4 Variantes clínicas del melanoma

	Melanoma de extensión superficial	Melanoma nodular	Léntigo maligno melanoma	Melanoma lentiginoso acral
Paciente	30-50 años. El más frecuente en la raza blanca	5ª-6ª década	Ancianos	El más frecuente en raza asiática y negra
Localización	Cualquier lugar	Cualquier lugar	Cara	Acral
Clínica	Lunar que cambia de color, crece o es irregular	Lesión pigmentada nueva que desde un principio crece verticalmente y puede sangrar	Mancha en la cara de un anciano de años de evolución y que ha cambiado	Lunar irregular en palmas y plantas
Imagen				

3 DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO^{5,6}

Ante una sospecha importante de MM es esencial derivarlo al dermatólogo de forma **urgente** (menos de 2 semanas). El especialista llegará a un diagnóstico de sospecha mediante la exploración clínica ayudándose de la dermatoscópica, pero el diagnóstico de confirmación siempre es histológico. En las lesiones melanocíticas no está indicada la biopsia incisional, sino que es recomendable la extirpación completa de la lesión sospechosa, con un margen clínico de unos 2 mm.

La **variable histológica** más importante a la hora del pronóstico de un MM es el **índice de Breslow** (profundidad medida en mm desde la granulosa). Recientemente se ha demostrado también la importancia de otras características histológicas (número de mitosis o ulceración). En función de dichas variables se clasifica al MM en diferentes estadios que marcarán el tratamiento y el pronóstico del paciente (Tablas 5 y 6).

En la mayoría de los centros el tratamiento y el seguimiento de los pacientes diagnosticados de MM está protocolizado (Figuras 9-12).

Ante todo paciente con el diagnóstico de MM confirmado histopatológicamente se debe realizar una historia clínica completa con anamnesis por aparatos, y una exploración física que incluya un examen completo de la piel y la palpación de ganglios locales y a distancia. Las pruebas complementarias a solicitar varían según el estadio clínico. En función del protocolo del hospital y el estadio del paciente, se pedirá una analítica con LDH, una radiografía de tórax y una ecografía abdominal o ecografía ganglionar. En casos de MM en estadios avanzados está indicado solicitar una TAC, RMN o PET-TAC para detectar enfermedad metastásica a distancia.

El margen necesario en la ampliación variará según el estadio clínico. En los casos de MM invasores sin datos de enfermedad diseminada, con Bres-

low mayor de 1 mm o de menor profundidad con factores de mal pronóstico, estará indicada la realización de una biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) con objetivo de estadificar el tumor. Si ésta sale positiva, se procederá a la realización de una linfadenectomía regional. No se realizará linfadenectomía profiláctica en ningún caso.

En función del estadio del paciente se decidirá comenzar tratamiento adyuvante con interferón alfa, radioterapia o quimioterapia. Recientemente se han comercializado nuevos fármacos biológicos como los inhibidores del BRAF (vemurafenib o dabrafenib) y otros, indicados en casos de melanoma metastásico.

Los pacientes con diagnóstico de MM deben seguir revisiones periódicas por el dermatólogo de por vida por el riesgo de un segundo melanoma, donde se realizará una exploración física y anamnesis por aparatos u otras pruebas complementarias, variables según el estadio.

Tabla 5 TNM del melanoma

Tumor (T)		Ganglios (N)	
Tx	El tumor no se puede valorar (biopsia-afeitado o intensa regresión)	N1	1 ganglio a. Micrometástasis b. Macrometástasis
T0	No evidencia de tumor primario	N2	2-3 ganglios a. Micrometástasis b. Macrometástasis
Tis	<i>In situ</i>	N3	4 o más ganglios, masa adenopática o metástasis satélites o en tránsito con metástasis nodal
T1	≤1 mm de Breslow a. Sin ulceración y mitosis <1 mit/mm ³ b. Con ulceración o mitosis ≥1 mit/mm ³	Metástasis (M)	
T2	1-2 mm de Breslow a. Sin ulceración b. Con ulceración	M1a	Piel distante o subcutánea. Metástasis nodal distante LDH normal
T3	2-4 mm de Breslow a. Sin ulceración b. Con ulceración	M1b	Metástasis pulmonar LDH normal
T4	>4 mm de Breslow a. Sin ulceración b. Con ulceración	M1c	Otras metástasis LDH normal
			Cualquier metástasis a distancia Con LDH elevado

Tabla 6 Estadaje de la AJCC del melanoma

Estadificación (AJCC, 2009)	
0	<i>In situ</i>
IA	≤1 mm sin ulceración y Clark II/III (T1a)
IB	≤1 mm con ulceración o ≥1 mitosis/mm ² (T1b), o 1-2 mm sin ulceración (T2a)
IIA	1-2 mm con ulceración (T2a), o 2-4 mm sin ulceración (T3a)
IIB	2-4 mm con ulceración (T3b), o >4 mm sin ulceración (T4a)
IIC	>4 mm con ulceración (T4b)
IIIA	Micrometástasis 1-3 ganglios (N1a-N2a) sin ulceración
IIIB	Micrometástasis 1-3 ganglios (N1a-N2a) con ulceración, o macrometástasis 1-3 ganglios (N1b-N2b) sin ulceración, o metástasis en tránsito/satélites sin ganglios (N2c)
IIIC	Macrometástasis 1-3 ganglios (N1b-N2b) con ulceración, o ≥4 ganglios (N3) o metástasis en tránsito/satélites con ganglios (N3)
IV	M1a: metástasis distantes cutáneas, subcutáneas o ganglionares M1b: metástasis pulmonares M1c: otras metástasis viscerales, o cualquiera con LDH elevada

Figura 9 Algoritmo terapéutico del MM (Estadio 0)

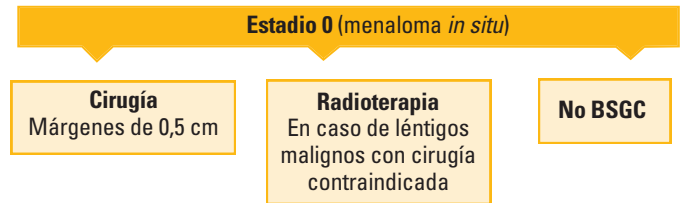
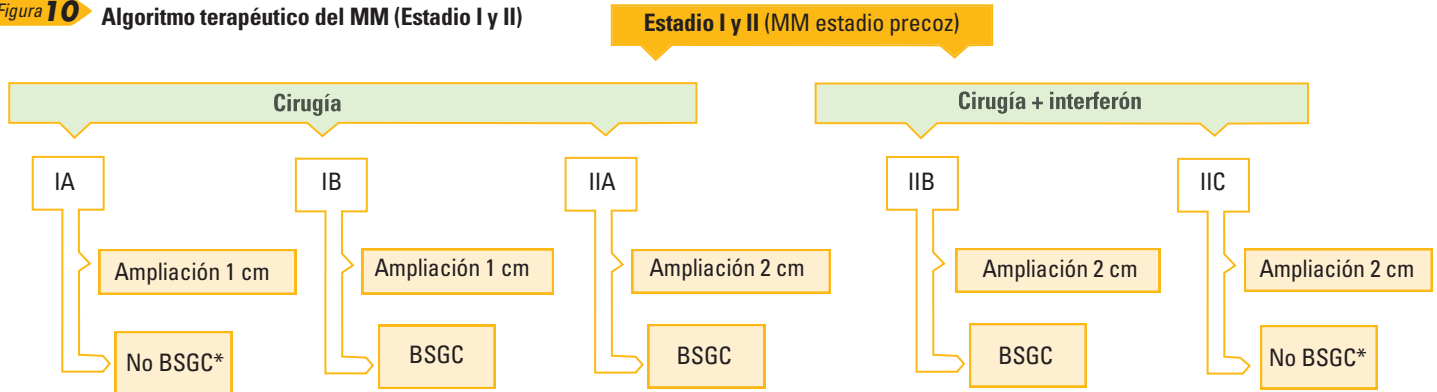


Figura 10 Algoritmo terapéutico del MM (Estadio I y II)



(*) Indicada en ocasiones en MM con Breslow 0,75-1 mm y en <0,75 mm si tiene otros factores de mal pronóstico

Figura 12 Algoritmo terapéutico del MM (Estadio IV)

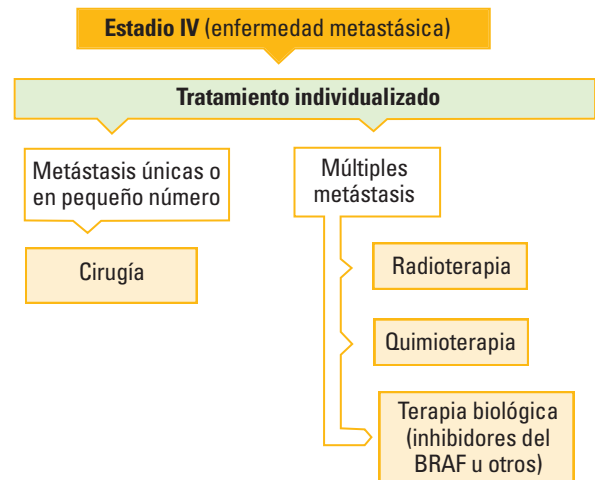
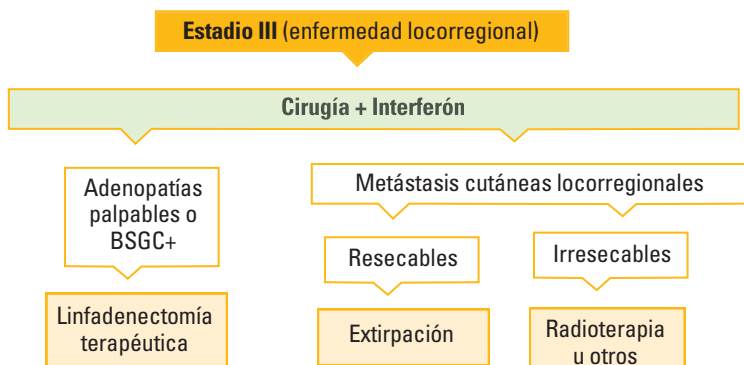


Figura 11 Algoritmo terapéutico del MM (Estadio III)



CRITERIOS DE DERIVACIÓN

Criterios derivación del cáncer cutáneo no melanoma y melanoma

1. Sospecha de carcinoma basocelular → Derivación normal
2. Sospecha de carcinoma epidermoide → Derivación preferente
3. Sospecha de melanoma → Derivación urgente

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

CANCER CUTÁNEO NO MELANOMA

1. Los pacientes suelen relacionar los tumores cutáneos ulcerados con traumatismos previos, en caso de duda pautar tratamiento antiséptico o antibiótico tópico y revisar en 15 días. Si no se ha resuelto en dos semanas derivar a dermatología para valoración
2. Pacientes que han tenido un CBC o un CEC tienen más riesgo de desarrollar un nuevo tumor cutáneo u otras lesiones como queratosis actínicas
3. Es importante recomendar fotoprotección solar (FPS 50) y autoexploraciones frecuentes en pacientes con antecedentes personales de CCNM
4. En pacientes diagnosticados de CEC está indicado palpar ganglios locales (incluido ganglios intraparotídeos) para diagnosticar precozmente una posible metástasis
5. Con frecuencia las terapias tópicas con imiquimod al 5% pueden producir importantes reacciones cutáneas con eritema, costras y prurito. En caso de ser severas se puede suspender el tratamiento durante unos días y pautar corticoide tópico para disminuir los síntomas. Si la reacción adversa no ha sido muy severa se puede continuar el tratamiento pasados unos días

CANCER CUTÁNEO MELANOMA

1. Evitar la exposición solar en los niños menores de 3 años
2. Evitar las quemaduras solares, sobre todo durante la infancia y adolescencia
3. Utilizar protectores solares para disminuir el riesgo de quemaduras: el factor mínimo recomendado es de 15, aunque es variable según fototipo y exposición
4. Todas las personas deben incluir en su rutina una exploración de la piel cada 1 o 2 meses
5. Es útil recomendar a los pacientes utilizar la fotografía digital como método de seguimiento de las lesiones cutáneas. Recomendar fotografías a media distancia de tronco, espalda y miembros
6. Se debe consultar a un especialista cuando se observen lesiones que cambian de aspecto o que son diferentes al resto
7. Los pacientes con MM tienen riesgo aumentado de un segundo MM, por eso es importante la autoexploración y la revisión frecuente de las lesiones pigmentadas
8. En los pacientes con MM es importante palpar ganglios locales y a distancia en las revisiones para detectar de forma precoz posibles adenopatías

RESUMEN

	CARCINOMA BASOCELULAR	CARCINOMA EPIDERMOIDE	MELANOMA MALIGNO
Perfil paciente típico	Paciente de piel clara mayor de 50 años	Paciente con intenso daño solar de más de 70 años	Cualquier persona sobre todo con antecedentes personales o familiares de MM o con S. de nevus displásico
Relación con la exposición solar	Exposición intermitente intensa	Exposición crónica	Quemaduras en la infancia
Clínica	Pápula perlada con telangiectasias +/- ulceración Sobre piel normal Evolución: años	Pápula friable con costra y/o queratina Sobre piel con daño actínico (QA) Evolución: meses	Lesión pigmentada que cumple ABCDE Evolución: meses/años
Metástasis	Raras	Posibles Linfáticas	Probables Linfáticas y hematógenas
Diagnóstico	Clínica + Dermatoscopia + Histopatología	Clínica + Dermatoscopia + Histopatología Palpar adenopatías locales → PAAF +/- TAC	Clínica + Dermatoscopia + Histopatología Palpar adenopatías locales y a distancia +/- Pruebas complementarias: analítica con LDH, radiografía de tórax, ECO abdominal, TAC...
Tratamiento	Cirugía Superficial: imiquimod, 5-fluorouracilo, TFD, crioterapia...	Cirugía Enfermedad de Bowen: imiquimod, TFD	Cirugía En función del estadio: +/- BSGC +/- Linfadenectomía +/- Tratamiento sistémico
Derivación	Normal	Preferente	Urgente
Recomendaciones	Fotoprotección, autoexploración, revisión dermatológica en función del riesgo	Fotoprotección, autoexploración, revisión dermatológica en función del riesgo	Fotoprotección, autoexploración y revisión dermatológica de por vida

BIBLIOGRAFÍA

1. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, Basset-Seguin N. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol 2014 (epub ahead of print) doi:10.1684/ejd.2014.2271.
2. Hauschild A, Breuninger H, Kaufmann R, Kortmann RD, Klein M, Werner J, et al. Brief S2k guidelines – Basal cell carcinoma of the skin. J Dtsh Dermatology Ges 2013;11(Suppl. 3):10-5.
3. Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, et al. Brief S2k guidelines – Cutaneous squamous cell carcinoma. J Dtsh Dermatology Ges 2013;11(Suppl. 3):37-45.
4. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, Chassagne JF, Chaussade V, Clave`re P, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25 Suppl 5:1-51.
5. Guía de prevención y tratamiento del melanoma. Plan oncológico de la comunidad Valenciana. Disponible en: www.aedv.es/ficheros/GUIA_MELANOMA.pdf.
6. Bichakjian CK, Halpern AC, Johnson TM, Hood AF, Grichnik JM, Swetter SM, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 2011;65:1032-47.



I+D+i
NACIONAL

BIENVENIDO AL MUNDO
BILAXTEN
bilastina

BILAXTEN, DEJA ATRÁS LA ALERGIA

- **Bilaxten** es un antihistamínico de 2ª generación, **no sedante**, indicado en el tratamiento sintomático de la **rinoconjuntivitis alérgica** y la **urticaria**.¹
- **Bilaxten** combina una elevada **potencia antihistamínica**² con una **seguridad similar a placebo**,^{3,4,5} **respetando la vida activa** del paciente.^{3,4}
- **Bilaxten 20 mg** en **toma única diaria** tiene un rápido inicio de acción (1 hora) y **mantiene su eficacia durante al menos 24 horas**.⁶
- **Bilaxten 20 mg no afecta** a la capacidad de **conducción** incluso a **dosis doble** de la recomendada.^{1,7}



 **FAES FARMA**



BILAXTEN
bilastina

Innovación antihistamínica

Clasificación por órganos del sistema		Bilastina 20 mg N=1697	Bilastina cualquier dosis N=2525	Placebo N=1362
Frecuencia	Reacción adversa			
Infecciones e infestaciones				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Herpes labial</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de apetito</i>	10 (0,59%)	11 (0,44%)	7 (0,51%)
Trastornos psiquiátricos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Ansiedad</i>	6 (0,35%)	8 (0,32%)	0 (0,0%)
	<i>Insomnio</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos del oído y del laberinto				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Tinnitus</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Vértigo</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	0 (0,0%)
Trastornos cardíacos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4 (0,24%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aritmia sinusal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	1 (0,07%)
	<i>Electrocardiograma QT prolongado</i>	9 (0,53%)	10 (0,40%)	5 (0,37%)
	<i>Otras anomalías del ECG</i>	7 (0,41%)	11 (0,44%)	2 (0,15%)
Trastornos del sistema nervioso				
<i>Frecuentes</i>	<i>Somnolencia</i>	52 (3,06%)	82 (3,25%)	39 (2,86%)
	<i>Cefalea</i>	68 (4,01%)	90 (3,56%)	46 (3,38%)
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Mareo</i>	14 (0,83%)	23 (0,91%)	8 (0,59%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Disnea</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Molestias nasales</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Sequedad nasal</i>	3 (0,18%)	6 (0,24%)	4 (0,29%)
Trastornos gastrointestinales				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Dolor abdominal superior</i>	11 (0,65%)	14 (0,55%)	6 (0,44%)
	<i>Dolor abdominal</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	4 (0,29%)
	<i>Náusea</i>	7 (0,41%)	10 (0,40%)	14 (1,03%)
	<i>Molestias gástricas</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
	<i>Diarrea</i>	4 (0,24%)	6 (0,24%)	3 (0,22%)
	<i>Sequedad bucal</i>	2 (0,12%)	6 (0,24%)	5 (0,37%)
	<i>Dispepsia</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	4 (0,29%)
	<i>Gastritis</i>	4 (0,24%)	4 (0,16%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Prurito</i>	2 (0,12%)	4 (0,16%)	2 (0,15%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Fatiga</i>	14 (0,83%)	19 (0,75%)	18 (1,32%)
	<i>Sed</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	1 (0,07%)
	<i>Mejoría de una condición preexistente</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	1 (0,07%)
	<i>Pirexia</i>	2 (0,12%)	3 (0,12%)	1 (0,07%)
	<i>Astenia</i>	3 (0,18%)	4 (0,16%)	5 (0,37%)
Exploraciones complementarias				
<i>Poco frecuentes</i>	<i>Aumento de Gamma-glutamyltransferasa</i>	7 (0,41%)	8 (0,32%)	2 (0,15%)
	<i>Aumento de Alanin aminotransferasa</i>	5 (0,30%)	5 (0,20%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de Aspartato aminotransferasa</i>	3 (0,18%)	3 (0,12%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de creatinina plasmática</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	0 (0,0%)
	<i>Aumento de triglicéridos plasmáticos</i>	2 (0,12%)	2 (0,08%)	3 (0,22%)
	<i>Aumento de peso</i>	8 (0,47%)	12 (0,48%)	2 (0,15%)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Bilaxten 20 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene 20 mg de bilastina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido. Comprimidos blancos ovales biconvexos y ranurados. La ranura sirve para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales. **4. DATOS CLÍNICOS:** **4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento sintomático de la rinoconjuntivitis alérgica (estacional y perenne) y de la urticaria. **4.2 Posología y forma de administración:** **Vía de administración: Vía oral. Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 12 años):** 20 mg (1 comprimido) una vez al día para el alivio de los síntomas de la rinoconjuntivitis alérgica (RAE y RAP) y de la urticaria. El comprimido debe administrarse por vía oral una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos o de zumos de frutas. Se recomienda administrar la dosis diaria en una única toma. **Ancianos.** No se requiere ajuste de dosis en pacientes ancianos (ver 5.1 y 5.2). La experiencia en pacientes mayores de 65 años es limitada. Niños menores de 12 años. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bilastina en niños menores de 12 años de edad. **Insuficiencia renal.** No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática.** No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática. Teniendo en cuenta que bilastina no es metabolizada y que el aclaramiento renal es su principal vía de eliminación, no se espera que la insuficiencia hepática aumente la exposición sistémica por encima del margen de seguridad. Por ello, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver 5.2). **Duración del tratamiento:** Para rinitis alérgica el tratamiento debe limitarse al periodo de exposición a los alérgenos. Para rinitis alérgica estacional el tratamiento puede interrumpirse cuando se hayan resuelto los síntomas y reiniciarse en caso de que estos reaparezcan. En rinitis alérgica perenne se puede proponer al paciente el tratamiento continuado durante los periodos de exposición a los alérgenos. Para urticaria la duración del tratamiento depende del tipo, duración y evolución de los síntomas. **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo bilastina o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo:** La eficacia y seguridad de bilastina en niños menores de 12 años de edad no han sido establecidas. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa la administración concomitante de bilastina con inhibidores de la P-glicoproteína, tales como p.e.j., ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de bilastina y por tanto aumentar el riesgo de efectos adversos de bilastina. Por ello, la administración concomitante de bilastina e inhibidores de la P-glicoproteína debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Interacción con alimentos:** Los alimentos reducen significativamente la biodisponibilidad oral de bilastina en un 30%. **Interacción con zumo de pomelo:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y zumo de pomelo disminuyó la biodisponibilidad de bilastina en un 30%. Este efecto puede ocurrir también con otros zumos de frutas. El grado de reducción en la biodisponibilidad puede variar entre fabricantes y frutos. El mecanismo responsable de esta interacción es la inhibición del OATP1A2, un transportador de captación, del cual bilastina es sustrato (ver 5.2). Los medicamentos que sean sustratos o inhibidores del OATP1A2, tales como ritonavir o rifampicina, podrían igualmente reducir las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con ketoconazol o eritromicina:** La administración concomitante de bilastina y ketoconazol o eritromicina aumentó el AUC de bilastina en 2 veces y la C_{max} en 2-3 veces. Estos cambios se pueden explicar debido a la interacción con transportadores intestinales de excreción, ya que bilastina es sustrato de la P-gp y no es metabolizada (ver 5.2). Estos cambios no parecen afectar al perfil de seguridad de bilastina y ketoconazol o eritromicina, respectivamente. Otros medicamentos que sean sustratos o inhibidores de la P-gp, tal como ciclosporina, podrían igualmente aumentar las concentraciones plasmáticas de bilastina. **Interacción con diltiazem:** la administración concomitante de bilastina 20 mg y diltiazem 60 mg aumentó la C_{max} de bilastina en un 50%. Este efecto se puede explicar por la interacción con transportadores intestinales de excreción (ver 5.2) y no parece afectar al perfil de seguridad de bilastina. **Interacción con alcohol:** El rendimiento psicomotor tras la administración concomitante de alcohol y 20 mg de bilastina fue similar al observado tras la administración de alcohol y placebo. **Interacción con lorazepam:** La administración concomitante de bilastina 20 mg y lorazepam 3 mg durante 8 días no potenció los efectos depresores del SNC causados por lorazepam. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Fertilidad:** No hay datos clínicos o éstos son limitados. En un estudio en ratas no se detectó ningún efecto negativo sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **Embarazo:** No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de bilastina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bilaxten durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si bilastina se excreta en la leche materna. La excreción de bilastina en la leche no ha sido estudiada en animales. Se debe decidir si es preferible continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir

el tratamiento con Bilaxten tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Un estudio realizado para evaluar los efectos de bilastina sobre la capacidad de conducción demostró que el tratamiento con 20 mg no afectó al rendimiento durante la conducción. No obstante, se debe informar a los pacientes de que muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, lo que puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas:** El número de acontecimientos adversos experimentados por los pacientes afectados de rinoconjuntivitis alérgica o urticaria crónica idiopática tratados con bilastina 20 mg en los estudios clínicos fue comparable al observado en los pacientes que recibieron placebo (12,7% frente a 12,8%). Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente por los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante los estudios clínicos de fase II y III fueron cefalea, somnolencia, mareo y fatiga. Estos acontecimientos adversos ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes que recibieron placebo. La siguiente tabla muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con bilastina y notificadas en más del 0,1% de los pacientes tratados con bilastina 20 mg durante el desarrollo clínico. Las frecuencias se han clasificado como sigue: Muy frecuentes ($\geq 1/10$). Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones raras, muy raras y de frecuencia no conocida no se han incluido en la tabla. **4.9 Sobre dosis:** La información relacionada con sobre dosis aguda se limita a la experiencia de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo de bilastina. Tras administración de bilastina a dosis de 10 a 11 veces la dosis terapéutica (220 mg (dosis única); o 200 mg/día durante 7 días) a voluntarios sanos, la frecuencia de acontecimientos adversos tras el tratamiento fue dos veces superior a la observada tras la administración de placebo. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas fueron mareo, cefalea y náusea. No se notificaron acontecimientos adversos graves ni prolongaciones significativas del intervalo QTc. La evaluación crítica del efecto de dosis múltiples de bilastina (100 mg durante 4 días) sobre la repolarización ventricular en un estudio cruzado de "thorough QT/QTc" realizado con 30 voluntarios sanos no mostró ninguna prolongación significativa del intervalo QTc. En caso de producirse una sobre dosis se recomienda tratamiento sintomático y de soporte. No se conoce ningún antídoto específico para bilastina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS:** **6.1 Lista de excipientes:** Celulosa microcristalina. Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (derivado de patata). Sílice coloidal anhidra. Estearato magnésico. **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Periodo de validez:** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** El medicamento está envasado en un blister, que consta de dos partes: 1. Laminado, compuesto por poliamida orientada (cara exterior del laminado), aluminio y PVC (cara interior del laminado). 2. Película de aluminio. Después del moldeado y llenado con comprimidos, la película de aluminio es termosellada al laminado con una laca de sellado por calor (copolímero de PVC-PVAc y resinas de butilmetacrilato). Cada blister contiene 10 comprimidos. Los blisters están envasados en estuches de cartón. Tamaños de envase de 10, 20, 30, 40 ó 50 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** FAES FARMA, S.A.. Máximo Aguirre, 14. 48940 - Leioa. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 73.027. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** SEPTIEMBRE 2010. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Febrero 2012. **11. PRESENTACIÓN Y P.V.P. I.V.A.:** Bilaxten 20 mg, 20 comprimidos, P.V.P. I.V.A. 12,80 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.

BIBLIOGRAFÍA: **1.** BILAXTEN® 20 mg, comprimidos. Bilastina 20 mg. Titular FAES FARMA S. A. Ficha Técnica autorizada. Revisión del texto: Febrero 2012. **2.** Corcóstequi R, Labeaga L, Innerarity A, Berisa A, Orjales A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H1 receptor antagonist: receptor selectivity and in vitro antihistaminic activity. Drugs R D. 2005;6(6):371-84. **3.** Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, van de Heyning P, Loureiro A. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. Allergy. 2009;64(1):158-65. **4.** Zuberbier T, Oanta A, Bogacka E, Medina I, Wesel F, Uhl P, Antépara I, Jáuregui I, Valiente R; The Bilastine International Working Group*. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Allergy. 2010;65(4):516-528. **5.** Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquet L, Roger A, Sologuren A, Valiente R; Bilastine International Working Group. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Exp Allergy. 2009;39(9):1338-47. **6.** Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. Inflamm Res. 2010;59(5):391-8. **7.** Conen S, Theunissen EL, Van Oers AC, Valiente R, Ramaekers JG. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. J Psychopharmacol. 2011;25(11):1517-23.