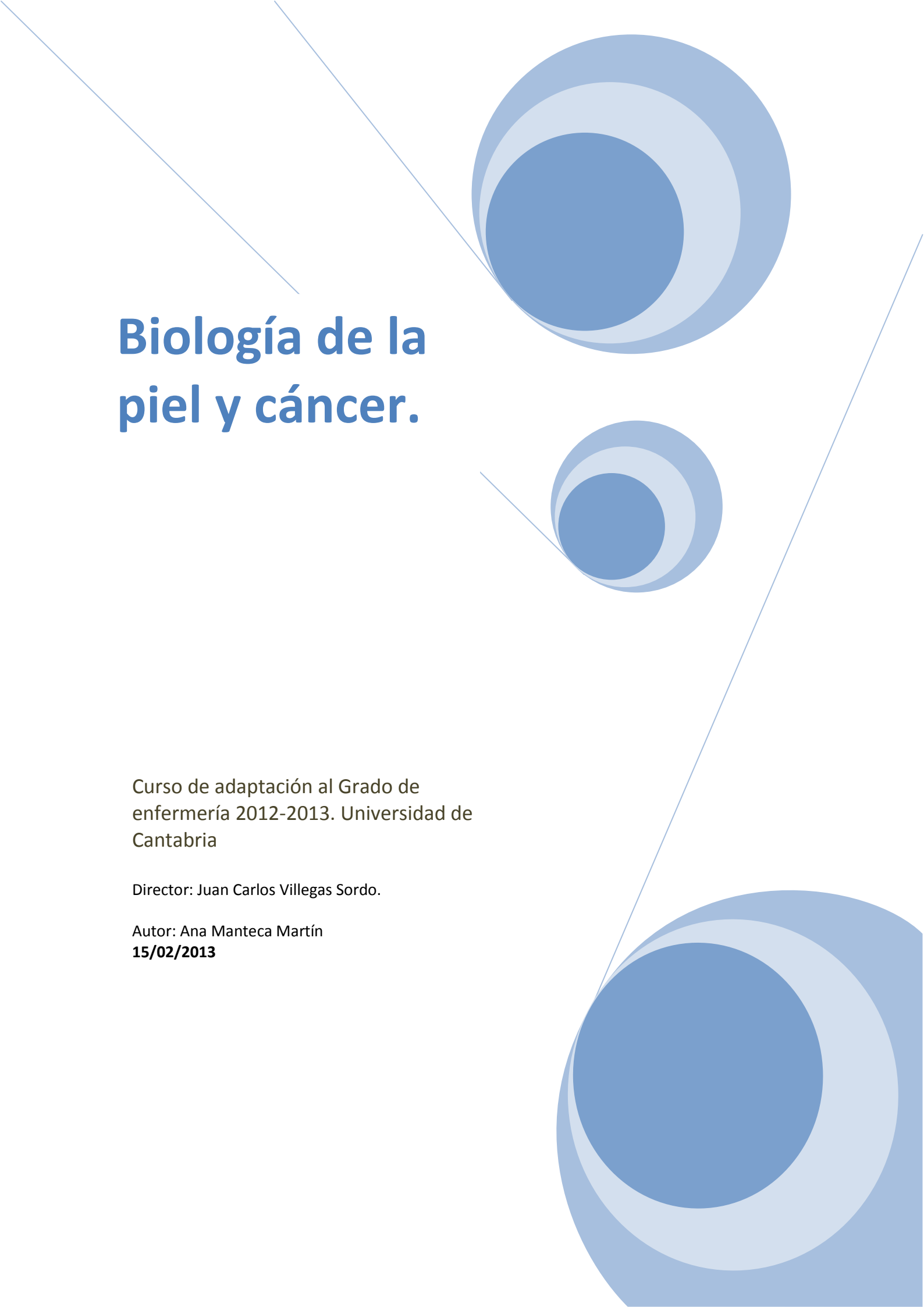


The background features an abstract design with three large, overlapping blue circles of varying shades (dark blue, medium blue, and light blue) and several thin, light blue diagonal lines crossing the page.

Biología de la piel y cáncer.

Curso de adaptación al Grado de enfermería 2012-2013. Universidad de Cantabria

Director: Juan Carlos Villegas Sordo.

Autor: Ana Manteca Martín
15/02/2013

Contenido

1. <i>Introducción</i>	- 5 -
2. <i>Anatomía y funciones de la piel</i>	- 7 -
Anatomía de la piel	- 7 -
Funciones de la piel.....	- 7 -
3. <i>Características estructurales de la piel</i>	- 8 -
Epidermis.....	- 8 -
Células epidérmicas.....	- 9 -
Dermis	- 16 -
Hipodermis	- 17 -
Vascularización.....	- 17 -
Inervación de la piel y receptores sensoriales	- 17 -
Anejos cutáneos	- 18 -
Glándulas sudoríparas y sebáceas.....	- 18 -
Folículo piloso.....	- 19 -
Uñas.....	- 20 -
4. <i>Cáncer de piel</i>	- 20 -
Tipos de cáncer de piel.....	- 20 -
Melanoma	- 20 -
Cáncer de piel no melanoma	- 23 -
Tratamiento del cáncer de piel no melanoma	- 25 -
5. <i>Prevención del cáncer de piel</i>	- 26 -
Fotoprotección	- 26 -
Protectores solares.	- 27 -
Prendas de vestir	- 28 -
Otras medidas.	- 29 -
Prevención del cáncer de piel en pacientes pediátricos desde la consulta de atención primaria	- 29 -

Resumen.

Durante las últimas décadas, como consecuencia de los cambios ambientales y sociales que se han producido en nuestro planeta, entre los que cabe destacar la destrucción de la capa de ozono y el interés popular en adquirir un tono de piel bronceado, la incidencia del cáncer de piel, en sus diferentes formas, ha aumentado de manera notable. Debido al importante coste económico que supone el tratamiento y curación de este tipo de patología y el enorme impacto que produce en la calidad de vida de aquellos que lo sufren, es importante recurrir a la prevención primaria para evitar estos problemas. Como consecuencia de la alarma social producida por el incremento de este problema de salud, la fotoprotección se ha convertido en un tema de gran interés popular. Para conseguir que la información que llega a los pacientes sea de calidad es necesario que sea proporcionada por profesionales que conozcan este tema con profundidad. Por ello se recurrirá a la educación sanitaria que será ofertada, entre otras, por los centros de Atención primaria.

Abstract.

During the last few decades, as a consequence of environmental and social changes that have taken place in our planet, it is necessary to emphasize the destruction of the ozone layer and the popular interest to acquire a tanned skin. The incidence of the cancer skin, in its different formats, has increased in a notable way. Due to the important economic cost that supposes the treatment and healing of this type of pathology and the enormous impact that it produces in the quality of life of those who suffer it, it is important to draw on to the primary prevention to avoid these issues. As consequence of the social alarm produced by the increment of this problem of health, the photoprotection has turned into a popular trending topic. To achieve the information that comes to the patients has enough quality, it is necessary to be provided by professionals who know this topic in depth or have a strong background knowledge. Therefore it will appeal to the sanitary education that will be offered, among others, by the Primary Attention centers.

Palabras clave: *Skin neoplasms, prevention, sunscreens, melanoma.*

Introducción

Hasta principios del siglo XX, especialmente a partir de los años 20, se produjo un cambio radical en los cánones de belleza. Durante los siglos anteriores si se había considerado que tener la piel bronceada era sinónimo de un estatus social bajo, ya que dicha tonalidad de la piel se adquiría durante las jornadas de trabajo realizadas al aire libre. Por esta razón, muchas de las mujeres de la alta sociedad utilizaban maquillajes con tonos claros con el fin de reducir este aspecto. Poseer la piel pálida era sinónimo de belleza, riqueza y pureza.

A partir de 1920, Coco Chanel, famosa diseñadora de moda francesa, popularizó el bronceado entre las clases sociales altas. Esta “moda” asociaba el canon de belleza a piel bronceada y perdura a día de hoy estando profundamente arraigada en gente de todas las edades, especialmente en gente joven, quienes en su inmensa mayoría se exponen a cualquier tipo de práctica o tratamiento con la única finalidad de conseguir un tono de piel “bonito”, desde pasar varias horas bajo los rayos de sol, hasta acudir a centros de belleza con cabinas de rayos ultravioleta. Cada una de estas prácticas tiene asociados infinidad de riesgos para la salud y si no se toman medidas necesarias, pueden repercutir en graves riesgos y daños irreversibles para la salud, tanto a corto como a largo plazo.

Uno de los principales efectos secundarios derivados de este tipo de prácticas es el cáncer de piel, que se ha convertido en uno de los mayores y más graves problemas de salud en el último cuarto del siglo XX y principios del siglo XXI, donde se ha visto incrementado el número de pacientes afectados, en su gran mayoría gente joven.

El aumento de la incidencia de este tipo de cáncer no está relacionado únicamente con las conductas de riesgo adoptadas por la población, sino también por el deterioro que ha sufrido la capa de ozono, responsable de la absorción parcial de la radiación ultravioleta.

A partir de los años 70 comenzó a detectarse una disminución de la concentración de este gas en ciertas partes del globo terráqueo (los polos Norte y Sur, y parte de las antípodas). La emisión de clorofluocarburos o “CFC”, presentes en muchos de los aerosoles, son los principales causantes de este deterioro, que provocó la aparición de lo que se conoce como “agujeros de la capa de ozono”, zonas donde la concentración es mínima y la radiación ultravioleta alcanza la superficie de la Tierra.

La proliferación de estos agujeros de ozono incrementó la cantidad de radiación que llegaba a la superficie. Este dato está directamente relacionado con el aumento en la incidencia del cáncer de piel. Se ha estimado que la reducción del 1% de esta capa aumenta entre un 3 y un 4% el riesgo de sufrir un carcinoma de las células escamosas y entre un 1.7 y 2.7% el de sufrir un carcinoma basocelular. Durante los últimos años, debido a las alarmantes cifras de nuevos casos de cáncer de piel, se ha convertido en un tema de interés popular, pero ¿Se es consciente de los riesgos reales de la exposición prolongada al sol? ¿Se sabe cómo disminuirlos y prevenirlos?

A día de hoy, si se realizase una encuesta entre la población acerca de las medidas de protección solar que deben tenerse en cuenta ante dichos problemas, una gran mayoría contestaría que hay que utilizar protectores solares. Si acto seguido se preguntase cómo funcionan, cuáles son sus principios activos y contra qué tipo de rayos protegen la piel, no se obtendrían unos resultados tan satisfactorios. La mayoría de la población desconoce qué tipo de protección tiene que usar de acuerdo con su tipo de piel y mucho menos los componentes que han de tener estos protectores solares para resultar efectivos. Proporcionar esta información debería recaer en profesionales cualificados que conozcan de forma detallada tanto los efectos secundarios como las medidas preventivas que se pueden llevar a cabo respecto a este tema. Lamentablemente esto no es así, por lo que la información que recibe la

población muchas veces no es la adecuada, sino más bien escasa, difusa y poco especializada. Un mayor conocimiento y concienciación de los riesgos a los se expone la piel en estos casos podría reducir o paliar el número de casos de afectados por este tipo de enfermedades

Debido a que es un problema de salud que se puede prevenir, sería conveniente desarrollar campañas desde los centros de atención primaria en las que la enfermería desempeñaría un papel clave. De esta forma se evitaría el coste económico y se reduciría el impacto social que origina este tipo de patología. Con esta propuesta de divulgación de información se puede lograr la concienciación de la población general, explicando los riesgos de conductas y comportamientos irresponsables y la facilidad e importancia de evitarlos mediante fáciles procedimientos preventivos. Con el fin de proporcionar información de calidad a nuestros pacientes es necesario poseer un conocimiento extenso del tema a tratar incidiendo en el papel que desarrolla la piel en nuestro organismo, destacando que la principal función que desempeña es la de ejercer de primera línea defensiva ante los agentes externos. Un conocimiento de su estructura, de la función de las diversas células y capas que lo componen así como el efecto que produce la radiación ultravioleta al incidir sobre ella, es básico para saber cómo protegerla, y de este modo, poder evitar y prevenir las patologías que pueden llegar a producirse si no se cuida adecuadamente de este importante órgano .

Al mismo tiempo, se debe concienciar a la población de la importancia de la detección precoz de sus primeros síntomas. La mayoría de los tumores que aparecen en la piel, si son diagnosticados a tiempo, pueden llegar a curarse mediante la escisión simple de la lesión utilizando diferentes técnicas quirúrgicas. Información sobre las técnicas de autoexploración, detección de cambios en lunares y lesiones preexistentes como la aparición de nuevas ayudarían del mismo modo a frenar el aumento y avance de estas enfermedades.

De esta forma queda demostrada la importancia de llevar a cabo un estudio profundo acerca de este tema por parte de los profesionales sanitarios que van ser los encargados de transmitir esta valiosa información a los pacientes, con el objetivo de que éstos adquieran unos conocimientos objetivos y basados en la evidencia científica que les permitan tomar conciencia, aprender a cuidar su salud y colaborar en la toma de decisiones e interesarse en la prevención y detección precoz de los problemas que pueden llegar a afectar a su salud.

Por ello, en este trabajo se explican las diferentes capas que forman la piel, describiendo cada una de las células y estructuras que lo forman y definiendo sus funciones específicas. A continuación se desarrolla una breve descripción de los tres principales tipos de cáncer de piel y sus respectivos tratamientos. Para finalizar se exponen las diferentes medidas de prevención que nos ayudan a reducir la exposición a los rayos ultravioleta y un programa de prevención primaria dirigido a la población pediátrica a través de la educación de sus padres.

Anatomía y funciones de la piel.

A. Anatomía de la piel

La piel es el órgano más grande y uno de los más importantes del cuerpo humano. Tiene una superficie de entre 1.6-1.9 m² (en el recién nacido la extensión es el triple respecto al peso corporal). El espesor varía desde 0.05 cm hasta los 0.3 cm. Su peso total aproximado es de unos 4 Kg.

Las características de la piel varían según su localización en el organismo, siendo pilosa en la cabeza, gruesa en el tronco, dura en las palmas de las manos y plantas de los pies, y delgada en los genitales externos.

A pesar de estas variaciones, se puede decir que en un centímetro cuadrado de piel se encuentran: cinco folículos pilosos, quince glándulas sebáceas, cien glándulas sudoríparas, cuatro metros de nervios, un metro de vasos sanguíneos y cinco mil órganos sensitivos (1,2).

La piel es un reflejo del estado general del paciente, por lo que adquiere gran importancia en la exploración física. Las variaciones en la coloración pueden indicar trastornos como ictericia (piel en tonos amarillos) o cianosis (color azul grisáceo) (3).

La piel es un órgano clasificado como membrana, la membrana cutánea, y está dividida en tres capas: dermis, epidermis e hipodermis, que explicaremos más adelante.

B. Funciones de la piel

La piel lleva a cabo una serie de funciones imprescindibles para la supervivencia de los seres humanos:

- **Protección:** constituye una barrera frente a microorganismo externos, sustancias químicas dañinas y protege a las estructuras subyacentes frente a las lesiones mecánicas, gracias a las células epiteliales escamosas estratificadas y queratinizadas. Además protege de las pérdidas innecesarias de líquidos gracias a la película superficial (formada por aminoácidos, esteroides y fosfolípidos procedentes de la descomposición de las células epiteliales descamadas, ácidos grasos, triglicéridos y ceras del sebo y agua, amoníaco, ácido láctico, urea y ácido úrico procedentes del sudor) y de la radiación ultravioleta acción de los melanocitos (4-6).
- **Termorregulación:** para conseguir un adecuado funcionamiento del organismo es necesario mantener una temperatura estable con escasas oscilaciones. Para ello, se necesita alcanzar un equilibrio entre la producción y pérdida de calor. Una forma de controlar el equilibrio térmico es mediante la perfusión dérmica. Si se necesita conservar calor se producirá una vasoconstricción de los vasos sanguíneos de la piel, mientras que si se necesita perder calor se producirá una vasodilatación de los mismos. El calor transmitido desde la sangre a la epidermis se puede eliminar gracias a procesos como la evaporación, radiación, conducción y convección (7,8).
- **Excreción:** mediante la regulación del volumen y del contenido químico del sudor, la piel puede modificar el volumen total de líquido y la cantidad de productos de desecho como ácido úrico, urea y amoníaco.
- **Endocrina:** cuando la luz ultravioleta incide sobre las moléculas de 7-dehidrocolesterol, que se encuentra en las células de la piel, ésta se convierte en coleciferol que es transportado a través de la sangre hasta el riñón y el hígado, donde se transforma en vitamina D (9).

- **Sensibilidad:** en la piel se encuentran múltiples receptores sensitivos somáticos que detectan estímulos. Estos originan sensaciones generales o somáticas como presión, tacto, temperatura, dolor y vibración.
- **Inmunidad:** en la piel existen células especializadas que fijan y destruyen microorganismos patógenos. Además las células de *Langerhans* colaboran con las células T para desarrollar reacciones inmunológicas. Constituye la primera barrera defensiva de nuestro organismo (1-3), (10).

Características estructurales de la piel.

La estructura histológica de la piel consta de tres capas: epidermis, dermis e hipodermis (Fig. 1), siendo la epidermis la más superficial (1).

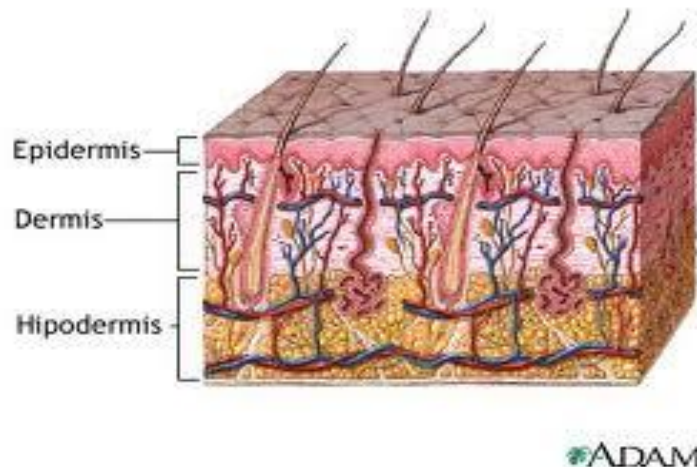


Figura 1. Esquema de la estructura histológica de la piel en la que se pueden apreciar las tres capas que la forman: epidermis, dermis e hipodermis.

Existen dos tipos de piel, la piel fina y la piel gruesa. La piel fina se encuentra distribuida por todo el organismo a excepción de las palmas de las manos y las plantas de los pies donde encontramos una piel gruesa. Estos términos hacen referencia al espesor epidérmico y no al espesor total que incluye también dermis e hipodermis. En las zonas de piel gruesa no encontramos vello.

En la superficie cutánea de palmas y plantas encontramos crestas epidérmicas, que son proyecciones basales del epitelio, separadas por hendiduras de tejido conectivo que son elevaciones de las papilas dérmicas subyacentes y son responsables de las huellas dactilares. Estas crestas epidérmicas también reciben el nombre de crestas de fricción y nos permiten manipular objetos de pequeño tamaño y en el caso de las plantas de los pies actúan como superficies antideslizantes (1,3).

A. Epidermis

Es una capa de epitelio poliestratificado plano queratinizado que deriva del ectodermo (superficie externa del embrión), en la que encontramos diferentes tipos celulares. Los constituyentes principales son los melanocitos y los queratinocitos, aunque también encontramos, en menor cantidad, células de Langerhans y células de Merkel.

Los queratinocitos se disponen en 4 ó 5 capas o estratos que, desde la capa más profunda a la más superficial reciben el nombre de: estrato basal, estrato espinoso, estrato granuloso, estrato lúcido y estrato córneo (Fig. 2). El estrato lúcido está ausente en la piel fina (11).

El resto de células que forman parte de la epidermis, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel, se encuentran diseminadas entre los queratinocitos que forman los diferentes estratos mencionados anteriormente.

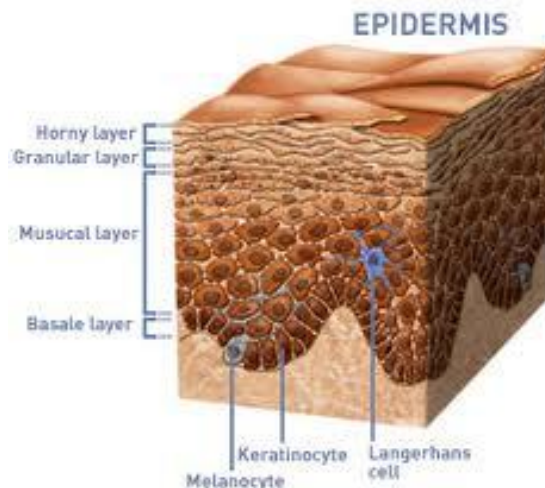


Figura 2. Estructura histológica de la epidermis en la que se pueden distinguir los diferentes estratos que la conforman : basal, espinoso, granular (lúcido) y córneo. Adicionalmente es posible observar en su posición habitual los melanocitos y las células de Merkel.

Células epidérmicas

1) *Melanocitos*

Los melanocitos son células procedentes de la cresta neural, estructura embrionaria que se encuentra a ambos lados del tubo nervioso y cuyas células emigran para formar parte de diversos órganos, en este caso de la piel. Además de en la epidermis, también los encontramos en la dermis, folículos pilosos y tracto uveal del ojo. Su desarrollo en las crestas neurales comienza en torno al segundo mes de gestación, mientras que el proceso de migración hasta su destino final tiene lugar entre las semanas 10 y 12 de gestación en el caso de la dermis y dos semanas después si hablamos de la epidermis (12).

Cuando los melanoblastos llegan a la epidermis se diferencian a melanocitos. En este proceso actúan dos genes, el White spotting y el steel. El gen White spotting codifica la proteína de superficie celular kit que se localiza en el melanoblasto, mientras que el gen steel codifica SCF (factor de células madre), que se sintetiza en los queratinocitos y fibroblastos que rodean el melanoblasto y que interactúa con el receptor kit, produciendo de esta forma la diferenciación del melanoblasto. El péptido endotelina también estimula el paso del melanoblasto a melanocito (3,13).

Función de los melanocitos

Estas células son las encargadas de la producción de melanina, pigmento que absorbe la radiación ultravioleta y protege a los queratinocitos, evitando que ésta llegue al núcleo y produzca daños irreversibles en el ADN. De esta forma permiten a los queratinocitos llevar a

cabo sus funciones con normalidad. Por ello, decimos que los melanocitos son los encargados de proporcionar fotoprotección y termoprotección a las células vecinas.

Como podemos apreciar en la Figura 3 el pigmento melanina, en su forma madura, se encuentra localizado en el interior de los melanocitos, dentro de estructuras conocidas como melanosomas—que van a ser exportadas a lo largo de las dendritas o prolongaciones citoplasmáticas del melanocito hasta los queratinocitos vecinos (3,14-16).

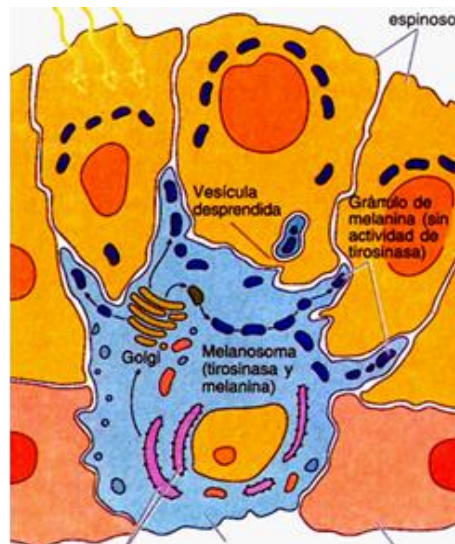


Figura 3. Esquema que muestra el proceso de síntesis de los melanosomas por parte de un melanocito y su transferencia a los queratinocitos vecinos.

Tipos de melanina.

La melanina es un pigmento que se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de los melanocitos.

Existen dos tipos distintos de melanina, la eumelanina y la feomelanina, que no sólo difieren en su color, sino también en su tamaño, forma y distribución. Ambas tienen el mismo precursor: la tirosina.

La eumelanina presenta un color marrón oscuro-negro. Las personas de piel y cabello oscuro poseen más cantidad de este tipo de melanina que absorbe mejor la radiación ultravioleta.

La feomelanina, en cambio, tiene un color rojizo o anaranjado y está presente en mayor cantidad en personas de tez clara y pelo rubio o pelirrojo. Al contrario que la eumelanina, la feomelanina tiene menor capacidad de absorción. Esta es la razón por la que las personas de tez clara tienen mayor intolerancia a la radiación ultravioleta y mayor riesgo de sufrir daños derivados de la exposición solar (1,17).

Formación de la melanina.

Las principales enzimas involucradas en la síntesis de melanina son la tirosinasa (Tyr) y las proteínas relacionadas con tirosina Trp1 y Trp2.

En la síntesis de eumelanina se produce la hidroxilación del aminoácido tirosina a DOPA y la oxidación de ésta a DOPA-quinona a cargo de la tirosina. A continuación la Tryp2 cataliza la DOPA- cromó tautomerización que da como resultado DHICA a partir de la cual se sintetizan monómeros del pigmento.

Sin embargo, en la síntesis de los feomelanosomas sólo encontramos la tirosina, que lleva a cabo todas las reacciones hasta que se sintetiza DOPA-quinona. A partir de ahí se incorporan cisteínas para formar cisteinil-DOPA para obtener monómeros de feomelanina que se polimerizan para formar finalmente la feomelanina (12,14,18).

Transporte del melanosoma al queratinocito.

Los melanocitos maduros tienen una estructura característica, ya que poseen prolongaciones dendríticas.

Cada melanocito establece contacto con aproximadamente unos 40 queratinocitos, por lo que decimos que la relación entre ambos es 1:40. Denominamos unidad melanoepidérmica al melanocito y al territorio que lo rodea.

Los melanosomas de los melanocitos se unen a microtúbulos para desplazarse a los largo de las dendritas. Al llegar a la periferia, se sueltan de los mismos y se unen a la actina F del cortex celular gracias a la miosina Va que por una parte se fija a la actina y por otra se fija al melanosoma gracias a la proteína melanofilina que se une a Rab27a, presente en la membrana de los melanosomas. De esta forma los melanosomas son extruídos y captados por endocitosis por los queratinocitos, donde llevarán a cabo su función (3).

Estadíos de maduración del melanosoma.

Los melanosomas son orgánulos citoplasmáticos, similares a los lisosomas, encargados del transporte de melanina desde los melanocitos hasta los queratinocitos.

- Estadío I o premelanosoma: Se cree que derivan del retículo endoplasmático. Poseen matriz amorfa con numerosas vesículas internas. No tienen componentes estructurales internos. Para pasar al estadío II es necesaria la presencia de Pmel 17, proteína estructural del melanosoma.
- Estadío II:
 - ✓ Eumelanosomas estadío II: tienen una matriz fibrilar estructurada, pero no sintetizan melanina de forma activa, aunque la enzima tirosinasa ya está presente.
 - ✓ Feomelanosomas estadío II: tienen capacidad de sintetizar melanina.
- Estadío III: los eumelanosomas muestran depósitos de melanina en la matriz fibrilar.
- Estadío IV: los eumelanosomas están completamente melanizados (15,18).

Regulación de la pigmentación.

El determinante principal del fenotipo responsable de la pigmentación es el gen MC1R. Este gen codifica para el receptor 1 de la melanocortina, que responde a las hormonas MSH y ACTH. Estas hormonas activan proteínas G que producirán un incremento el AMPc intracelular produciendo la maduración de los feomelanosomas a eumelanosomas.

Dependiendo del tipo de interacción que se establezca entre el receptor 1 de la melanocortina y su proteína antagonista (ASIP) los melanocitos desarrollaran una u otra

respuesta ante la MSH. Si ASIP bloquea el receptor se sintetizará feomelanina, mientras que si el receptor actúa correctamente sin mediación de ASIP, se sintetizará eumelanina (16,19).

Hormona estimulante del melanocito:

La hormona estimulante del melanocito es una hormona no esteroidea de naturaleza peptídica secretado por las células basófilas del lóbulo anterior de la hipófisis que se sintetiza a partir del precursor proopiomelanocortina (POMC). La regulación de su secreción se lleva a cabo a partir de otras dos hormonas hipotalámicas: MIH, que inhibe la secreción de la hormona estimulante del melanocito y la MRH, que lo estimula.

Aparece en dos formas: Alfa- MSH y Beta-MSH, que se diferencian en el número de péptidos que conforman su cadena polipeptídica. La alfa MSH posee cierta actividad corticotropa.

Al ser una hormona no esteroidea actúa a través de segundos mensajeros. Esto significa que la hormona transporta la información hasta la célula diana, donde la transfiere a los receptores que se encuentran en la membrana plasmática de la célula y una vez han llegado al interior de la misma se activa un segundo mensajero que llevará a cabo los cambios pertinentes (14,20).

Fototipos.

Entendemos fototipo como la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace. Esta capacidad depende de la cantidad y tipo de melanina que se produce en nuestro organismo. El fototipo cutáneo es uno de los principales indicadores del riesgo de padecer un carcinoma de piel.

El dermatólogo norteamericano Fitzpatrick determinó los 6 fototipos existentes:

- Fototipo I: personas pelirrojas, de piel muy clara, con pecas y ojos azules. Nunca se broncean y suelen quemarse al sol. Suelen desarrollar alergia al sol.
- Fototipo II: pelo pajizo, piel clara, pecas y ojos claros o pardos. Se broncean poco y se queman con facilidad.
- Fototipo III: razas caucásicas (norte y centroeuropeas), con pelo rubio y piel blanca intermedia. Primero se queman y enrojecen moderadamente y luego se broncean.
- Fototipo IV: personas de raza mediterránea u orientales, de pelo castaño y piel morena. Se queman poco y se pigmentan fácilmente.
- Fototipo V: razas amerindias, hispanas e indostánicas de pelo moreno y piel amarronada. Se queman raramente y se pigmentan con rapidez.
- Fototipo VI: raza negra con piel y pelo negros. Nunca se queman y suelen aumentar su pigmentación (18).

2) Queratinocitos.

El citoesqueleto de los queratinocitos que conforman la epidermis está constituido por una red de filamentos intermedios que dan rigidez a las células. Los filamentos intermedios que constituyen las células epiteliales están compuestos por queratina, una proteína estructural de naturaleza fibrosa que se sintetiza en los queratinocitos y que está constituida por diversas queratinas formadas en los distintos estratos de la epidermis (21).

Los queratinocitos son células que se originan en el estrato basal epidérmico donde se dividen por mitosis para posteriormente desplazarse de manera progresiva hacia estratos superiores. Una vez que llegan a su destino final pasarán a desarrollar sus dos funciones principales: producir queratina y formar parte de la barrera que proporciona impermeabilidad a la piel (1,22).

La epidermis está en actividad constante y renueva sus componentes celulares continuamente. Este proceso comienza en la capa basal y finaliza con la descamación de las células de la capa córnea (Fig. 4). Una vez que las células basales abandonan el estrato germinativo tardan aproximadamente 14 días en llegar hasta la capa córnea, y otros 14 días en descamarse (3,5,23).

El estrato basal, también conocido como estrato germinativo, ya que sus células sufren mitosis, está formado por una capa de células cúbicas que separa la dermis de la epidermis. Los queratinocitos poseen en su citoplasma haces de filamentos intermedios (tonofilamentos) unidos a hemidesmosomas que permiten anclar las células de este estrato a la membrana basal. En la capa basal encontramos las queratinas K5 y K14 que son las queratinas primarias de la epidermis estratificada.

A medida que los queratinocitos migran hacia la superficie se aplanan y poseen gránulos lamelares o lisosomas.

El estrato espinoso contiene queratinocitos de morfología irregulares con limitaciones para llevar a cabo la división celular. Está organizado en unas 10 capas y sus células están unidas por desmosomas. En el interior del citoplasma encontramos tonofibrillas que les proporciona un aspecto espinoso. Estas células son ricas en ARN por lo que llevarán a cabo la síntesis de queratina (proteína). En la capa espinosa se encuentran las queratinas K5 y K14 y la K1 y K10. Comienzan a formarse en esta capa los cuerpos laminares.

El estrato basal y el espinoso forman el estrato malpighiano.

Al llegar a la capa granulosa, las células han sufrido un grado mayor de aplanamiento y desarrollan un mayor número de gránulos en su citoplasma, lo que muestra que se encuentran en un estado activo de queratinización. En el citoplasma de los queratinocitos encontramos gránulos de queratohialina. Estos gránulos poseen proteínas asociadas a los filamentos de queratina como la loricrina, involucrina, filagrina...etc. que contribuyen a la agregación de los mismos.

Al producirse la proteólisis y fosforilación de las queratinas K1 y K10, éstas se convierten en K2 y K11 respectivamente. La envoltura cornificada de las células está formada por involucrina, queratohialina, loricrina, pancomulinas, elafina, filagrina e involucrina. En ella los queratinocitos forman pequeños cuerpos de glucosfolípidos. Encontramos altas concentraciones de enzimas lisosómicos en el citoplasma celular y comienza la degradación de los núcleos. Posee cuerpos laminares con estructuras lipídicas preformadas y enzimas hidrolíticas. Estos cuerpos sellan el espacio intercelular con sus componentes lipídicos (glucolípido acilglucosilceramida) proporcionando impermeabilidad a las células.

En el estrato lúcido los queratinocitos no poseen núcleos y el límite entre las células no está determinado. Como se ha dicho anteriormente, esta capa no se encuentra en la piel fina.

Cuando las células granulares pasan a ser cornificadas, la filagrina se convierte en filagrina, que promueve la agregación de filamentos de queratina.

La capa córnea está formada por células escamosas sin núcleo ni orgánulos. Sin embargo, mantienen los filamentos de queratina y la matriz de filagrina, que junto a los fosfolípidos sintetizados en los cuerpos multilaminares forman una barrera compleja que proporciona impermeabilidad y ofrece protección mecánica. La cubierta cornificada está, por lo tanto, formada por queratina y filagrina y reforzada por otras proteínas como la loricrina, involucrina y proteínas pequeñas ricas en prolina (1,3,11,21,24).

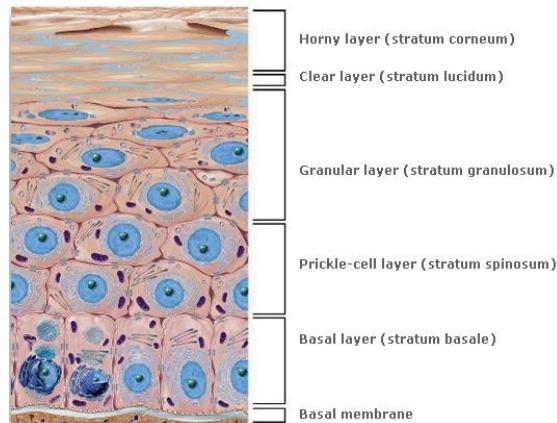


Figura 4. Imagen que muestra las diferentes capas o estratos que forman parte de la epidermis. Se aprecian desde abajo hacia arriba los estratos basal, espinoso, granular, lúcido y córneo.

La cornificación de las células se produce por la “muerte programada” de los queratinocitos. Este proceso no es considerado como apoptosis ya que una vez finalizado el proceso las células están muertas pero intactas, no formándose fragmentos celulares. Además no se produce la activación de la cascada característica de la apoptosis. Aún así, algunas enzimas que participan en ella son activadas entre la capa granular y la capa córnea, como la caspasa-3 que estaría implicada en la destrucción del núcleo y orgánulos celulares.

Para que el espesor de la capa córnea se mantenga más o menos constante, debe existir un equilibrio entre la formación de nuevas células y la descamación de las células muertas.

Para que las células de la capa córnea se descamen se tiene que producir la rotura de las uniones existentes entre las células (formadas por glucos y esfingolípidos y desmosomas), proceso en el que participan numerosas enzimas como la heparinasa 1, ceramidasa y serina proteasa, que es sintetizada por los queratinocitos vivos y se activa al llegar a la capa córnea (3,5,21,23).

3) Células de Langerhans.

Las células de Langerhans forman parte de un conjunto de células denominadas células dendríticas que se encuentran por todo el organismo. En concreto, las células de Langerhans se localizan en la epidermis. Representan entre el 2-4 % de las células epidérmicas. Encontramos entre 200 y 1200 por mm^2 . Tienen una morfología característica, ya que poseen una estructura irregular con núcleo indentado, un citoplasma con filamentos de proqueratina y un orgánulo característico (fig. 5) con forma de raqueta de tenis (gránulos de Birbeck). Una de las características principales de este tipo de células es que poseen una proteína de superficie conocida como *langerina* (CD207), lectina transmembrana dependiente de calcio. Estas lectinas unen residuos de azúcares unidos a proteínas, lo que es de especial utilidad en el

reconocimiento de fragmentos microbianos ricos en azúcares (manosa). En su membrana plasmática encontramos también la CD1a, cuya función es la presentación de antígenos no peptídicos. Poseen prolongaciones citoplasmáticas y se asocian a los queratinocitos mediante E-cadherina (1,3).



Figura 5. Célula de Langerhans aislada en la que pueden observarse numerosas prolongaciones citoplasmáticas dendríticas. Estas células se sitúan entre los queratinocitos sin establecer contactos o desmosomas con las células que les rodean.

Las células de Langerhans se originan en la médula ósea para posteriormente emigrar hacia la dermis, y desde ésta a la epidermis. Las células que se encuentran en la epidermis son células inmaduras, que cuando se unen al antígeno migran hacia los ganglios linfáticos regionales para presentárselos a los linfocitos T. Una vez han llegado a los ganglios regionales y desarrollado su función pasan a ser células maduras.

Su función principal es reconocer y presentar los diferentes antígenos a los linfocitos T. También desempeñan un papel fundamental en la dermatitis de contacto, inflamación de la piel producida por una reacción alérgica desencadenada por pequeñas partículas que atraviesan la misma.

Cuando las células de Langerhans presentan los antígenos a los linfocitos T con función citotóxica, éstos enviarán mensajeros químicos, conocidos como *citocinas*, a los tejidos inflamados a través del torrente sanguíneo. Una vez reconocido el antígeno de la célula dañina por parte de los linfocitos T, estos liberarán *perforina*, que producirá un agujero de forma anular en la célula diana y *granzimas* que entrarán a través de dicho agujero y aniquilarán la célula (3,25).

4) Células de Merkel.

Este tipo de células se encuentran en la capa basal de la epidermis unidas a los queratinocitos mediante desmosomas. Está relacionada con terminaciones nerviosas sensitivas y establece sinapsis con axones vecinos y actúa como un mecanorreceptor (Fig 6). Son células que derivan de la cresta neural.

Este tipo de receptor es activado por estímulos mecánicos que varían su posición y generan un potencial receptor. Según su localización en el organismo, se considera que las células de Merkel son exteroceptores, ya que se localizan muy cerca de la superficie corporal. También son conocidos como receptores cutáneos.

Las células de Merkel están en contacto con una terminación nerviosa libre y son las responsables del tacto discriminativo que nos permite localizar de forma exacta un estímulo, por sutil que sea, sobre la superficie cutánea (1-3).

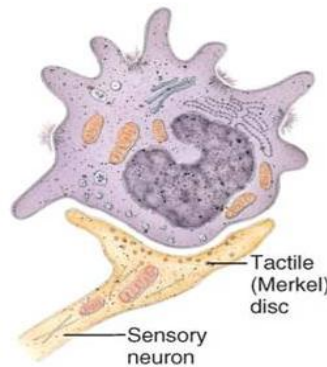


Figura 6. La célula de Merkel posee numerosas prolongaciones citoplasmáticas que se unen a los queratinocitos vecinos mediante desmosomas. Funcionalmente son receptores cutáneos que transmiten los estímulos que reciben a través de las terminaciones nerviosas con las que contactan.

B. Dermis

La dermis está formada por dos zonas, la dermis papilar y la dermis reticular, cuyos límites no están bien definidos. Su espesor es mucho mayor que el de la epidermis pudiendo alcanzar hasta los 4 mm en la piel gruesa. La mayor parte de la resistencia mecánica que ofrece la piel se encuentra en esta capa. Además, en ella, se almacenan gran cantidad de agua y electrolitos. En la dermis encontramos receptores sensitivos somáticos, fibras musculares, folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas y numerosos vasos sanguíneos.

La dermis está constituida por células características, fibras y sustancia fundamental. Entre las células más importantes encontramos los fibroblastos que son los encargados de sintetizar las fibras y la sustancia fundamental. También encontramos mastocitos y macrófagos que llevan a cabo la fagocitosis y presentación de los antígenos a los linfocitos. Las células dendríticas dérmicas se localizan alrededor de los vasos sanguíneos y desempeñan un importante papel en la defensa inmunológica.

El elemento más importante de la dermis son las fibras de colágeno, responsables de proporcionar resistencia mecánica. Estas fibras se sintetizan en el interior de la célula y se organizan en el exterior de la misma. La elasticidad de la piel es proporcionada por las fibras elásticas.

Por último se encuentra la sustancia fundamental de estructura amorfa y consistencia de gel que se localiza entre las células. Sus elementos principales son los proteoglicanos (formados por polisacáridos y proteínas) y los glicosaminoglicanos, que gracias a su capacidad para captar agua proporcionan turgencia a la piel (1,3,26).

Entre la dermis y la epidermis encontramos una superficie especializada que recibe el nombre de unión dermoepidérmica. Está formada por una membrana basal y contiene además un gel polisacárido que permite unir ambos estratos de la piel. Una de sus funciones principales es mejorar la adhesión entre dermis y epidermis. También participa en la regulación de la permeabilidad (27).

- Dermis papilar: localizada inmediatamente debajo de la epidermis formando las papilas dérmicas y constituida principalmente por tejido conjuntivo laxo. Los haces de

fibras colágenas de esta zona son más finas que las de la región más profunda y son principalmente del tipo I y III. Las fibras elásticas son filiformes y se organizan formando una red irregular. En ella encontramos vasos sanguíneos encargados de proporcionar riego sanguíneo a la epidermis pero sin adentrarse en ella. Posee también terminaciones nerviosas que terminan en la dermis o perforan la lámina basal para atravesar el compartimento epitelial.

Está formada por numerosas papilas que se interdigitan con los pliegues epidérmicos para formar la región de la unión dermoepidérmica. La superficie de contacto es estabilizada por hemidesmosomas. El tejido conjuntivo laxo (fibroblastos, fibras de colágeno y fibras elásticas finas) aportan un anclaje mecánico y nutrientes a la epidermis subyacente.

- **Dermis reticular:** Se encuentra por debajo de la capa papilar. Aunque depende de la localización, esta capa suele ser más gruesa que la capa papilar, aunque posee menos células. Contiene haces gruesos de colágeno de tipo I, siendo esta su característica principal. Sus fibras elásticas son mucho menos delicadas que las de la capa anterior. Estas fibras están conformadas según líneas regulares de tensión que son conocidas como líneas de Langer (1,3,14).

C. Hipodermis

Se conoce también con el nombre de capa subcutánea y se encuentra bajo la dermis. Está formada principalmente por tejido conjuntivo laxo y células adiposas, que proporcionan aislamiento térmico y reservas metabólicas. También facilita la movilidad de la piel (1).

D. Vascularización

Como se ha dicho anteriormente, la piel posee una rica vascularización que permite llevar a cabo la termorregulación de la piel y la regulación de la presión sanguínea. También llevan a cabo un importante papel en la reparación de las heridas y en la respuesta inmunológica. La circulación de la piel está formada por tres redes: plexo subpapilar (capa papilar de la dermis), el plexo cutáneo (entre la dermis papilar y la reticular) y el plexo subcutáneo o hipodérmico (hipodermis) (3,7).

E. Inervación de la piel y receptores sensoriales

En la piel encontramos numerosos receptores sensoriales, siendo estos las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos. La función de los receptores sensoriales es responder a los estímulos que recibimos del medio. Cuando los estímulos llegan al receptor se desarrolla un potencial de membrana que es conocido como potencial receptor. Si este potencial alcanza un umbral determinado se llevará a cabo un potencial de acción en el axón de la neurona sensitiva. Una vez que llega al encéfalo o a la médula espinal, serán interpretados como una sensación o producirán una respuesta refleja. Según la localización del estímulo se distinguen tres tipos de receptores, de los cuales en la piel encontramos exteroceptores, ya que son estos los que se localizan en la superficie corporal.

Según el tipo de estímulo que induce su respuesta podemos dividir los receptores cutáneos en mecanorreceptores, termorreceptores, nociceptores que responderán ante estímulos mecánicos, térmicos o dolorosos respectivamente.

Podemos clasificar las terminaciones nerviosas de la piel en terminaciones nerviosas libres (carecen de vaina de mielina) que perciben sensaciones de tacto fino, calor y frío y encapsuladas (su terminación nerviosa posee una cápsula formada por tejido conjuntivo). En las terminaciones nerviosas encapsuladas encontramos los corpúsculos de Paccini (presión), corpúsculos de Meissner (tacto en piel gruesa), y corpúsculos de Ruffini (presión ejercida sobre la dermis) (1,3,14,28).

F. Anejos cutáneos

Los anejos de la piel están formados por las glándulas cutáneas (sudoríparas y sebáceas), el pelo y las uñas.

1) Glándulas sudoríparas y sebáceas.

- Glándulas sudoríparas: este tipo de glándula se puede dividir en dos tipos: ecrinas y apocrinas. Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas simples, tubulares y arrolladas que participan en la termorregulación de la piel (Fig. 7). Producen un líquido acuoso y transparente conocido como sudor, rico en sales minerales, amoníaco, ácido úrico, urea y productos de desecho. La porción secretora de este tipo de glándulas se encuentra en el tejido subcutáneo y están inervadas por el sistema simpático. Se encuentran principalmente en las palmas de las manos, plantas de los pies, frente y parte superior del torso. Sin embargo, las glándulas sudoríparas apocrinas se localizan preferentemente en axilas y periné. Tienen un mayor tamaño que las ecrinas y están conectadas a los folículos pilosos. Comienzan a funcionar en la pubertad y su secreción es más viscosa y no tan clara como la de las ecrinas. Su conducto excretor desemboca en el folículo piloso (29-31).
- Glándulas sebáceas: son las responsables de segregar grasa en la piel para mantenerla suave, ofreciendo protección natural y evitando pérdidas excesivas de agua en la epidermis. El sebo secretado por estas glándulas es rico en triglicéridos, ceras, colesterol y ácidos grasos que ofrecen protección antifúngica. Este tipo de glándulas es ramificado simple y se localiza en la dermis a excepción de palmas y plantas Fig.7. Suelen estar asociadas a los folículos pilosos pero en algunas zonas del cuerpo vierten su contenido directamente a la superficie (29,30,32,33).

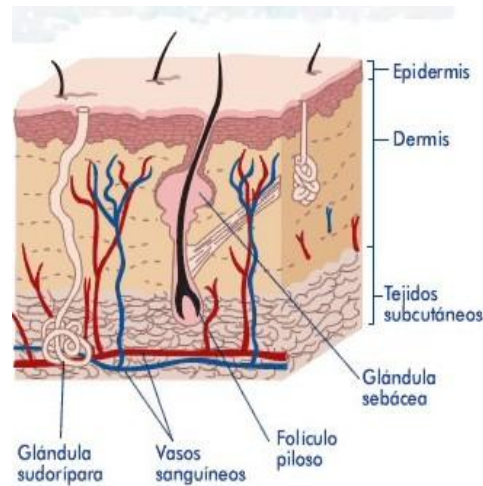


Figura 7. Esquema de la epidermis, dermis e hipodermis de la piel mostrando los anejos cutáneos. Se puede observar igualmente la distribución de la vascularización sanguínea arterial y venosa) por la dermis e hipodermis ya que la epidermis carece de vasos.

2) Folículo piloso.

Se extiende desde el tejido subcutáneo hasta la superficie de la piel. Cada uno de ellos está asociado con una glándula sebácea conociéndose ambos con el nombre de folículo pilo sebáceo. El folículo piloso se divide en tres segmentos: infundíbulo piloso (entre la apertura externa y la desembocadura de la glándula sebácea), istmo (entre la glándula sebácea y la inserción en el músculo erector del pelo) y el bulbo piloso (parte inferior del folículo). El músculo erector del pelo se inserta inmediatamente por debajo del conducto de drenaje de la glándula sebácea (Fig. 8).

El folículo está constituido por capas concéntricas que forman la vaina folicular externa, media e interna.

La parte visible del pelo se denomina tallo. La raíz del mismo se encuentra dentro del folículo, por lo que no es visible. El núcleo interior recibe el nombre de médula, mientras que la parte externa que lo rodea se llama corteza. Por último encontramos la cutícula que es la capa que recubre la corteza (29,30,32,33).

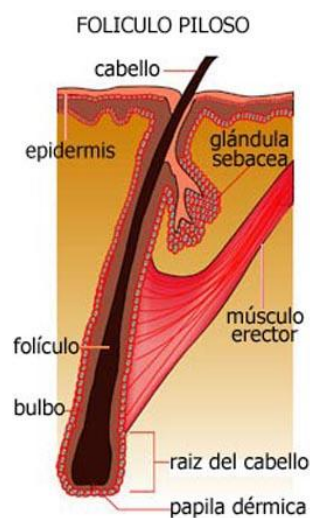


Figura 8. Esquema de un folículo pilosebáceo formado por el bulbo piloso y una glándula sebácea asociada. Del interior del folículo piloso emerge un pelo mientras que la glándula sebácea vierte su producto de secreción al interior del folículo. Un fascículo de músculo liso constituye el músculo erector del pelo.

3) Uñas

Están formadas por células epidérmicas muy queratinizadas que se encuentran en la terminación dorsal de las falanges de pies y manos. La parte visible de la misma recibe el nombre de cuerpo ungueal y se asienta sobre el lecho ungueal (Fig. 9). Bajo el pliegue de la piel conocido como cutícula (o eponiquio) encontramos la raíz de la uña (26,34).

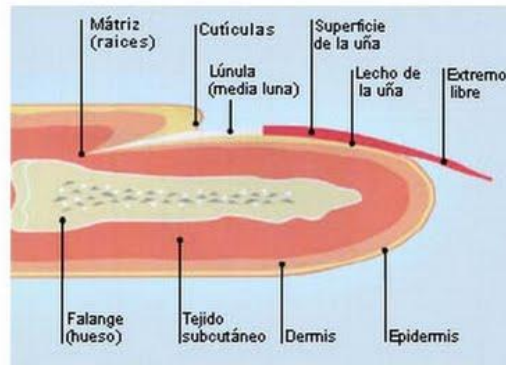


Figura 9. Esquema de un corte longitudinal de la extremidad distal de un dedo donde es posible apreciar las diferentes partes que constituyen la uña.

Cáncer de piel.

El cáncer es la segunda causa de muerte más importante de nuestro país. En el rango de edades comprendidas entre los 5-14 años y los 40-79 se posiciona como la primera causa. En el año 2010 los tumores fueron responsables de 291 muertes por cada 100.000 defunciones en hombres, mientras que en mujeres la cifra es de 175 para el mismo rango poblacional. El cáncer de piel fue responsable de entre el 1 y el 3% de estas muertes (35,36).

La tasa de incidencia del melanoma maligno (cáncer de piel más agresivo y con peor pronóstico) en nuestro país aumentó casi 10 veces entre 1972 y 1992. Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino y presenta dos picos de incidencia en los 20 y los 40 años. Aproximadamente un 50% de los melanomas de nuestro país aparecen en menores de 50 años (37).

A. Tipos de cáncer de piel

Podemos clasificar el cáncer de piel en función de las células en las que se origina. Si se produce en los melanocitos se conoce con el nombre de melanoma cutáneo. En caso de que se forme en las células internas de la piel recibirá el nombre de carcinoma de las células basales, mientras que si aparece en las células escamosas se conoce como carcinoma escamocelular. Estos dos últimos se engloban dentro de los carcinomas de piel que no son melanomas (38).

1) Melanoma

Es un tumor maligno que se origina a partir de los melanocitos (39). Se produce una transformación maligna y una proliferación clonal de los mismos, acumulando alteraciones genéticas que le otorgan unas características biológicas anormales (Fig.10). Estos melanocitos

alterados pueden tener o no capacidad para producir pigmento. Si no se lleva a cabo un diagnóstico durante las etapas iniciales (donde se cura en el 100% de los casos) tiene un pronóstico grave. Es el menos frecuente dentro de los tipos descritos (39,40).

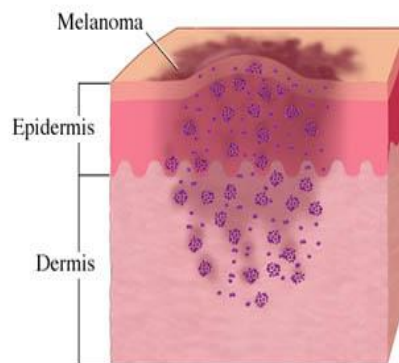


Figura 10. Esquema de la estructura en capas de la piel en el que es posible distinguir la presencia de un melanoma que invade la epidermis y la dermis.

Entre los factores de riesgo para desarrollar este tipo de neoplasia maligna encontramos: historia familiar o personal de melanoma (aproximadamente un 10% de ellos están relacionados con la presencia de melanomas en el entorno familiar), exposición solar y radiación ultravioleta, fototipos I y II de Fitzpatrick, inmunosupresión y presencia de nevus melanocíticos (41,42). Algunos estudios han demostrado que una exposición prolongada al sol o haber sufrido quemaduras solares en edades anteriores a los 20 años puede triplicar el riesgo de sufrir un melanoma (43).

Presenta dos formas de crecimiento características, la fase radial u horizontal con crecimiento intraepidérmico y la fase vertical, en la que se produce invasión de la dermis con diferentes grados de extensión (39).

El espesor del tumor junto a la presencia de ulceración del mismo son dos de los factores pronósticos más importantes. Para medir el espesor del tumor utilizamos la metodología de Breslow. Este sistema consiste en medir la lesión desde la capa granulosa hasta el límite profundo de la misma. Si el tumor presenta ulceración se comenzará a medir desde la base de la úlcera. Si el resultado de la medición es inferior a 1 mm el pronóstico será favorable (39,44).

Uno de los factores clave para la detección precoz del melanoma cutáneo es la autoexploración de las lesiones névicas preexistentes. Un nevus melanocítico es una agrupación dermoepidérmica de células específicas conocidas como nevocitos (45). Pueden ser adquiridos o congénitos. Aunque no todos los melanomas se originan a partir de los lunares, los cambios en ellos pueden ser un determinante clave en la aparición de un melanoma. Para la autoexploración utilizaremos el conocido como *sistema ABCDE* (Fig. 11) que hace referencia a la asimetría del lunar, la presencia de bordes irregulares, variaciones en el color, diámetro mayor de 5 mm y elevación del lunar (41,44).

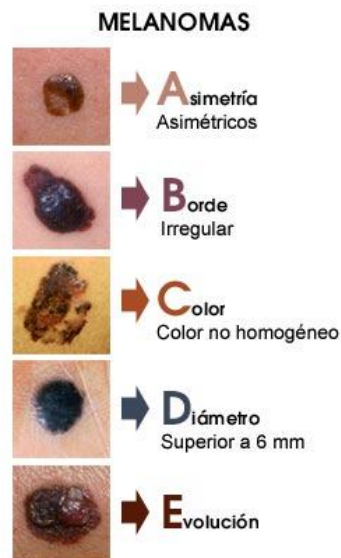


Figura 11. Sistema ABCDE de autoexploración del melanoma para la observación de cambios en manchas o lesiones pigmentadas que puedan considerarse sospechosas de desarrollo del tumor y que considera parámetros como la asimetría, bordes irregulares, cambios en el color o el diámetro y la evolución.

Podemos clasificar los melanomas cutáneos en 5 clases principales (Fig. 12), según el tipo de lesión, pronóstico e incidencia :

- Melanoma in situ:** Corresponde a la fase de crecimiento radial en el que los melanocitos alterados quedan delimitados a la epidermis. Todos los melanomas comienzan en esta fase, aunque para poder diagnosticarlo el crecimiento radial debe ser visible. Presentan una lesión plana o con una elevación muy sutil, casi imperceptible, con variación de color y bordes irregulares.
- Melanoma léntigo maligno:** Es el menos común de los melanomas, representando aproximadamente un 5% del total. Suele encontrarse en zonas foto expuestas. También es el menos agresivo, ya que antes de presentar un crecimiento vertical suelen pasar varios años de evolución. Aparece como una mácula uniforme de unos **3 cm** o más, siendo los cambios de color hacia tonalidades rojizas, blancas o azuladas lo que indica su conversión a melanoma léntigo maligno.
- Melanoma de extensión superficial:** Es el más frecuente en personas blancas, con un 70% de los casos. Aparece entre la tercera y quinta década de la vida y es más frecuente en mujeres, en las que aparece principalmente en las extremidades inferiores. En hombre, sin embargo, es más frecuente en la espalda. La lesión primaria sería una mancha plana de entre 5 y 25 mm, asimétrica, ovalada de bordes irregulares e indentaciones que al entrar en la fase de crecimiento vertical muestra la aparición de nódulos y pápulas con erosiones y ulceraciones.
- Melanoma nodular:** presenta un patrón de crecimiento vertical desde el inicio, por lo que es la forma más agresiva. Es el segundo más frecuente (10-20% del total) con mayor incidencia entre los 50-60 años. Evoluciona en cuestión de meses apareciendo un nódulo elevado y duro, ulcerado o engrosado que puede tornarse polipoide. Puede tener color azul, gris o negro.
- Melanoma acral lentiginoso:** es el más frecuente en personas de raza negra. La edad media de este tipo de melanoma son los 60 años. Se localiza en palmas de las manos, plantas de los pies y en el lecho ungueal. Aparece como una mácula con un ligero

relieve que en fase de crecimiento vertical desarrolla pápulas y nódulos. La variedad cromática es amplia y tiene bordes irregulares (26,39,40,44).

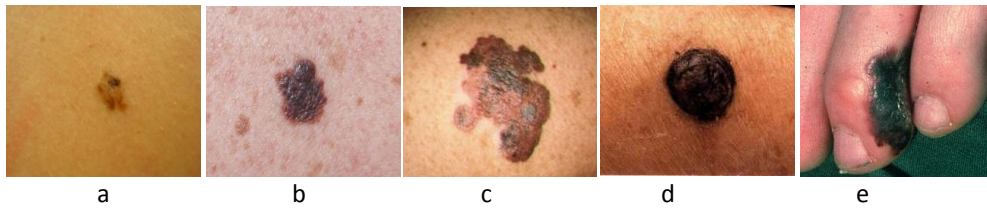


Figura 12. Imágenes pertenecientes a los 5 tipos diferentes de melanomas cutáneos: (a) melanoma in situ, (b) melanoma léntigo maligno, (c) melanoma de extensión superficial, (d) melanoma nodular y (e) melanoma acral lentiginoso.

El tratamiento principal del melanoma consiste en la extirpación quirúrgica de la lesión primaria con márgenes de seguridad. En profundidad se extirpará hasta la fascia del músculo subyacente y alrededor de la lesión se dejarán entre 0.5 y 2 cm dependiendo de la extensión de la misma. Es necesario determinar si se ha producido invasión ganglionar y siempre que haya adenopatías palpables se llevará a cabo una linfadenectomía (46).

En los estadios avanzados del tumor, no susceptibles de cirugía se llevará a cabo un tratamiento con quimioterapia, inmunoterapia o radioterapia o bien la combinación de varios de ellos. Aunque el melanoma cutáneo ha sido considerado como un tumor radorresistente, se utiliza la radioterapia para mejorar el control locorregional (40).

2) Cáncer de piel no melanoma

Dentro este tipo encontramos el carcinoma basocelular y el carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide. El cáncer de piel no melanoma es el más frecuente entre pacientes de raza caucásica (38).

Carcinoma basocelular

Es una neoplasia epitelial que se origina en las células germinativas, con bajo grado de malignidad y que produce metástasis en raras ocasiones. Es la forma más frecuente de cáncer de piel y suele aparecer a partir de los 40 años. Uno de los principales factores de riesgo de este tipo de cáncer es la exposición intensa y prolongada al sol. Se localiza con mayor frecuencia en cuero cabelludo, cara, orejas, cuello, pecho y espalda (en 2 de cada 3 casos aparece en zonas del cuerpo que están expuestas de forma prolongada a la luz solar). La lesión primaria puede parecer en forma de tumor (pápula o nódulo), ulcerado, aplanado o la combinación entre todas ellas (2,47,48). Existen 5 variantes del tumor:

- Nodular:** Pápula o nódulo que puede presentar el mismo color que la piel sana o con hipo o hiperpigmentación. En su superficie podemos encontrar telangiectasias (Fig.13a).
- Superficial:** Forma de máculas eritematosas sin relieve (Fig. 13b).
- Nevoide:** Aparecen varias pápulas del color de la piel y puede asemejarse a los nevus melanocíticos. Aparece en personas con el síndrome de Gorlin Golzt. Es el más común de todas las variantes.
- Fibroepitelial o de Pinkus:** La piel del tronco, sobre todo en la espalda, presenta nódulos blandos y pápulas.

- e. **Morfeico o esclerodermiforme:** Se encuentran placas esclerosadas o induradas, planas o deprimidas respecto a la piel sana circundante, con mayor frecuencia en la cara. Es el menos frecuente (26,43,48,49).

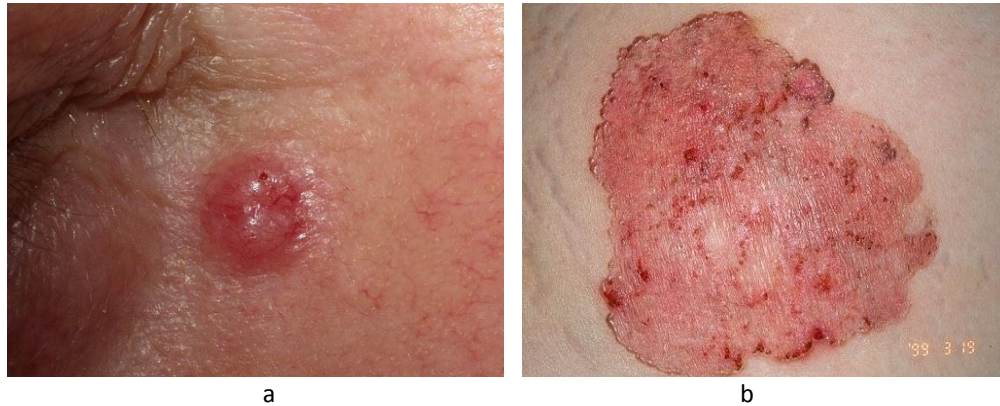


Figura 13. Imágenes correspondientes a dos carcinomas basocelulares de tipo nodular (a) y de tipo superficial (b).

Carcinoma escamocelular, espinocelular o epidermoide.

Es el segundo tipo de cáncer de piel más frecuente después del carcinoma de células basales (50). Es una neoplasia maligna de las células epidérmicas, concretamente de los queratinocitos. Suele aparecer como un nódulo o una pápula con grados diferentes de hiperqueratosis y/o ulceración con un rápido crecimiento (Fig. 14). Aparece casi siempre en áreas de la piel expuestas al sol y es común en las personas ancianas (mayor incidencia en pacientes entre 80 y 84 años). Dentro de los factores de riesgo para desarrollar este subtipo encontramos: la exposición solar crónica, contacto con arsénico, radiación, ulceración crónica y el virus del papiloma humano. Afecta también a las mucosas y puede producir metástasis a distancia (0.3-3.7% de los casos) (26,51). El pronóstico del carcinoma espinocelular depende de factores clínicos como la localización anatómica, resistencia a tratamientos previos, recurrencia de las lesiones, etiología, inmunosupresión, ulceración crónica y anomalías genéticas. También se tienen en cuenta las características patológicas como el tamaño del tumor, el grado de diferenciación histológica, profundidad de la lesión (mayor de 4 mm), invasión perineural y subtipo etiológico (46).

Una de las lesiones precancerosas más comunes de este subtipo es la queratosis actínica. Algunos autores la consideran un tipo de cáncer de piel. Consiste en una región de la piel elevada y áspera al tacto. Suele localizarse en cara, cuero cabelludo, dorso de la mano, es decir, en zonas que se encuentran expuestas al sol (46,52).



Figura 14. Carcinoma escamocelular o epidermoide presentando un nódulo de rápido crecimiento y zonas de ulceración en la cara en la región preauricular.

3) Tratamiento del cáncer de piel no melanoma

El tratamiento del cáncer de piel no melanoma consistiría en la extirpación del tumor siguiendo diferentes técnicas en función de la edad, localización, tipo de lesión y estado general del paciente. Se pueden utilizar numerosas técnicas como el curetaje, electrodesecación y criocirugía con nitrógeno líquido para electrocoagular o congelar el tumor tras el curetaje de la mayor parte del mismo, la escisión simple con sutura primaria o asociando colgajos e injertos o laserterapia con dióxido de carbono (26,46). Sin embargo la más utilizada es la cirugía micrográfica de Mohs (Fig.15). Esta técnica se basa principalmente en la extirpación de la lesión mientras se lleva a cabo un control histológico intraoperatorio que permite dejar los márgenes totalmente libres del tejido dañado (18).

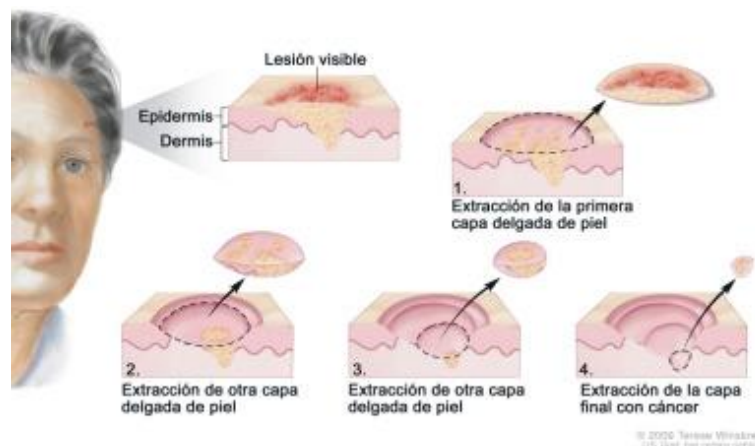


Figura 15. Esquema de la extirpación de un cáncer de piel no melanoma mediante cirugía micrográfica de Mohs llevada a cabo con control histológico intraoperatorio.

Prevención del cáncer de piel

Dada la importancia y aumento en la incidencia del cáncer de piel durante los últimos años y la dificultad y coste económico que supone la curación de alguno de los tumores malignos de piel, sobre todo si no se diagnostica precozmente, queda demostrado que el arma más eficaz para luchar contra estas patologías es la prevención primaria. Para conseguir este objetivo debemos recurrir a la educación sanitaria. Puesto que esta actividad se contempla dentro de la funciones de la enfermería, es importante destacar el papel que ésta debería desarrollar para conseguir que la población lleve a cabo unos estilos de vida saludables, adquiridos desde edades tempranas y mantenidos a lo largo de la vida, que ayuden a evitar estas patologías. Se estima que aproximadamente un 80% de todos los cánceres de piel podrían evitarse si llevásemos a cabo medidas de prevención (53).

A. Fotoprotección

La luz solar está formada por 3 tipos de radiación conocidos como radiación visible, rayos ultravioleta, y rayos infrarrojos, que se diferencian en la longitud de onda (Fig. 16). Aproximadamente un 5 % del total de radiación solar que incide sobre la superficie terrestre corresponde a la radiación ultravioleta. Ésta se subdivide en tres tipos: Radiación ultravioleta C (longitud de onda 100-290 nm), Radiación ultravioleta B (290-320 nm) y radiación ultravioleta A (320 y 400 nm). La cantidad de este tipo de radiación que llega a la tierra depende de varios factores, como la presencia de nubes, la estación de año, los niveles de contaminación, la altitud o la capa de ozono. Ésta está formada por moléculas de ozono (O_3), capaz de absorber la radiación ultravioleta, sobre todo del tipo C y B. Debido al aumento en el consumo de productos que contienen clorofluocarburos (utilizados como propulsores en los aerosoles), que liberados al medio ambiente destruyen estas moléculas, la cantidad de ozono presente en la estratosfera comenzó a decaer en los años 70, aumentando la incidencia de radiación ultravioleta sobre todo en el hemisferio sur. Por cada descenso del 1% del ozono la cantidad de radiación ultravioleta B sobre la superficie terrestre aumenta un 1%.

Espectro de la radiación solar

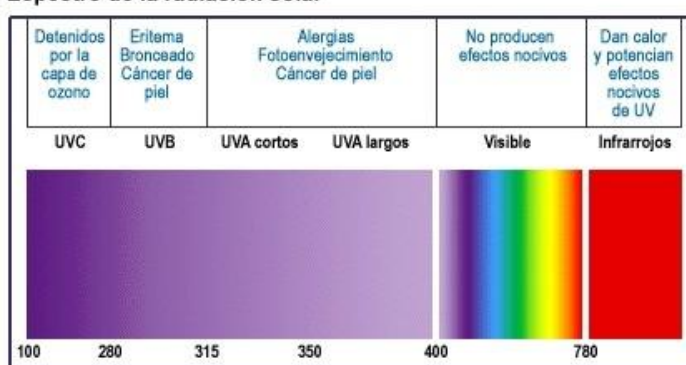


Figura 16. Espectro de la radiación solar en el que es posible apreciar los tres tipos de radiación de que consta, el espectro visible, el infrarrojo y el ultravioleta así como las longitudes de onda de cada uno de ellos.

Muchas de las moléculas que forman parte de nuestro organismo pueden absorber la radiación ultravioleta, como por ejemplo el ADN. Este tipo de radiación puede producir mutaciones en las moléculas de ADN que producirá una transformación maligna de nuestras células (54,56).

Por todo esto es necesario llevar a cabo medidas destinadas a evitar los daños que pueden derivarse de la exposición solar. Entendemos la fotoprotección como una terapia profiláctica contra los efectos dañinos de la radiación UV. Para ello se utilizarán diversos elementos como protectores solares, prendas de vestir adecuadas y se evitará la exposición solar durante las horas más agresivas.

1) Protectores solares.

Durante los últimos años ha existido mucha polémica en cuanto a este tema. En un principio se creía que la radiación que producía alteraciones en el ADN de nuestras células y por lo tanto era un riesgo para el desarrollo cáncer de piel, era la radiación UVB. Por ello, la mayoría de los protectores solares se diseñaron para bloquear este tipo de rayos. Sin embargo, se ha demostrado que los rayos UVA también desempeñan un papel importante en el desarrollo del melanoma cutáneo. Para que los protectores solares ofrezcan protección contra este tipo de rayos deben llevar en su composición: dióxido de titanio, óxido de zinc u óxido de hierro. Varios estudios revelan que éste último (más efectivo) tan sólo protege del 25 % de la radiación ultravioleta del tipo A (54).

Además, su efectividad depende también del tipo de cáncer. En cuanto al carcinoma de células escamosas parece que los protectores solares desarrollan un papel fundamental en su prevención, pero no tanto en el desarrollo del carcinoma de células basales. En cuanto al melanoma, no existen evidencias claras de que el uso de protectores disminuya su incidencia, pero si previene la aparición de quemaduras solares, que representan un factor de riesgo importante de la enfermedad (57).

Para que los protectores solares lleven a cabo su función en la prevención de quemaduras solares debemos aplicarlos de forma correcta. Debemos usar un filtro solar que posea un factor de protección adecuado para nuestro tipo de piel. Se define como dosis eritematosa mínima la cantidad de radiación necesaria para provocar un enrojecimiento con bordes bien definidos. Está determinada por el fototipo cutáneo, la capacidad para producir melanina después de la exposición solar y las características de la radiación (Fig. 17). El factor de protección solar es un multiplicador del tiempo que podemos permanecer expuestos al sol sin sufrir una quemadura. Es la relación entre la dosis de eritema mínimo en la piel protegida con filtro y la dosis eritematosa mínima en la piel sin filtro solar. La cantidad estimada para una correcta aplicación del protector solar es de 2 mg/cm² o un total de 30 ml para toda la superficie corporal y es con ella con la que se calcula el factor de protección solar. Para mejorar su efectividad es aconsejable aplicarlo entre 15 y 30 minutos antes de exponer al sol y volver a utilizarlo aproximadamente cada dos horas si se ha realizado algún tipo de actividad que haya podido eliminarlo. Aunque el filtro sea resistente al agua, debe volver a aplicarse ya que esto sólo significa que la protección permanece hasta 40 minutos después de la inmersión (54,55,58).

Los protectores solares contienen filtros, moléculas o complejos moleculares, que absorben, reflejan o dispersan los rayos ultravioletas. Según su naturaleza podemos clasificarlos en:

- Filtros inorgánicos: Son aquellos que reflejan o dispersan la radiación ultravioleta mediante una barrera opaca que se forma en la piel. Son el óxido de zinc, dióxido de titanio, óxido de hierro...etc.

- Filtros orgánicos: Moléculas capaces de absorber la radiación UV y transformarla en energía inofensiva para el ser humano. Estos se dividen según ofrezcan fotoprotección frente a los rayos UVA o UVB (54,59)

Pieles	Alta mar, alta montaña, países tropicales 	Playa, largos periodos de actividad al aire libre 	Actividad al aire libre moderada 
Intorelantes	Muy Alta Protección SPF 50+ Pantallas Físicas		
Niños	Muy Alta Protección SPF 50+ UVA		
Tipo I y II	SPF 50+	SPF 50+	SPF 50+
Tipo III	SPF 50+	SPF 50+ / SPF 30	SPF 30 / SPF 20
Tipo IV	SPF 50+ / SPF 30	SPF 30 / SPF 20	SPF 20 / SPF 10
Tipo V y VI	SPF 30 / SPF 20	SPF 20 / SPF 10	SPF 20 / SPF 10

Figura 17. Tabla en la que aparecen los diferentes fototipos y el factor de protección recomendado para cada uno de ellos en función a la actividad que se va a realizar.

Aunque la utilización de protectores solares reduzca el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer de piel, no es la única medida que debemos llevar a cabo, ya que no deben ser sustitutivas, sino un complemento.

2) Prendas de vestir.

Otra de las formas de protección frente a la radiación solar son los gorros, gafas de sol y prendas de vestir. Para que esta protección sea adecuada deben estar diseñados con materiales específicos y poseer unas características determinadas:

- Prendas de vestir: Los tejidos fuertes, gruesos, rígidos y oscuros protegen mejor el cuerpo que las telas ligeras o de colores claros, por lo que tanto el color, como el grosor de los tejidos influyen en su capacidad de fotoprotección. En la actualidad algunos tejidos poseen también partículas de dióxido de titanio para proteger contra los rayos ultravioleta del tipo A. El factor de protección ultravioleta (FPU) estima la protección contra la radiación ultravioleta en las telas. El valor del FPU va desde el 15 hasta más o menos el 50.
- Gorras y sombreros: En este caso, además de tener en cuenta la composición y características de los tejidos es importante valorar el ala del sombrero. Los gorros protegen la cabeza, cuello y orejas, pero con una longitud adecuada del ala conseguiremos producir sombra en la cara y por lo tanto proteger la nariz, mejillas y barbilla.
- Gafas de sol: Evitan los daños producidos por la radiación solar en los ojos y tejido circundante. Deben ofrecer protección tanto frente a los rayos ultravioleta como frente a la radiación visible. Para una total protección deberán cubrir el campo lateral de visión. Se define transmitancia luminosa como la cantidad de luz que se transmite a través de los cristales. La normativa Australiana establece una serie de criterios que deben ser cumplidos por todos los fabricantes de gafas solares. Estas se dividen en 5

categorías (0-4), donde el 0 se corresponde con gafas de sol de moda y el 4 con las gafas de sol que buscan fines determinados. La transmitancia luminosa debe ser específica de cada categoría, al igual que la transmitancia de los rayos UVB (5% de la luminosa) y la de los rayos UVA (en las categorías 0-2 debe ser igual a la luminosa y en las 3-4 el 50% de la misma). Al mismo tiempo el diámetro vertical mínimo de las gafas solares en adultos debe ser 28 mm (18,59,60).

3) Otras medidas.

Además de todo lo anterior es aconsejable evitar la exposición solar directa durante las horas de máxima incidencia de radiación ultravioleta B, que a diferencia de los rayos UVA que permanecen más o menos constantes a lo largo del día y durante el año, ésta se intensifica desde las 10 de la mañana a las 4 de la tarde. Debemos extremar las precauciones durante el verano al igual que en las zonas próximas al Ecuador y en áreas de mayor altitud. Si es imposible evitar la exposición, debemos al menos reducirla permaneciendo a la sombra aunque no es una medida del todo efectiva ya que a pesar de ello podemos sufrir quemaduras. La nieve, cemento, agua y arena reflejan aproximadamente el 85 % de la radiación solar por lo que intensificaremos las medidas de protección cuando estemos cerca de estos elementos (53).

B. Prevención del cáncer de piel en pacientes pediátricos desde la consulta de atención primaria

Aunque las medidas de protección se deben llevar a cabo a cualquier edad, los efectos perjudiciales de la radiación solar son más intensos en los niños. El principal protector de nuestro organismo frente a la radiación solar es la piel, en concreto la epidermis. Aunque está presente desde el nacimiento debe madurar durante la infancia. Además la población infantil lleva a cabo un mayor número de actividades al aire libre que los adultos. Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar un cáncer de piel en edad adulta es la presencia de quemaduras y la exposición prolongada al sol durante las etapas tempranas de la vida. Por todo ello si nos protegemos de manera adecuada durante estos años el riesgo de sufrir cáncer de piel en edades adultas disminuirá notablemente (53,60).

No sólo debemos prevenir esta exposición por los daños que puedan sufrirse durante la madurez, sino que también puede ser un problema de salud durante la infancia. Entre el 1 y el 4% de las patologías malignas que afectan a la edad pediátrica corresponden con melanomas. Se considera melanoma pediátrico aquel que aparece en pacientes menores de 21 años. Dependiendo de la edad de aparición podemos subdividirlo en: congénito (desde el útero hasta el momento del nacimiento), neonatal o infantil (hasta el primer año de vida), infantil (1 año hasta la pubertad) y adolescente (desde la pubertad hasta los 21 años). Los factores de riesgo son los mismos que en la edad adulta, pero cobran gran importancia las quemaduras solares y la exposición solar acumulada, especialmente dañina en las etapas tempranas de la vida (59,61).

Con el objetivo de prevenir su aparición sería conveniente desarrollar programas de educación sanitaria desde la consulta de pediatría en los centros de atención primaria. Gracias al programa “niño sano” que se desarrolla en estos centros desde el nacimiento hasta los 14 años, las enfermeras de pediatría están en contacto con la mayoría de los niños de su cupo al menos una vez al año. Estas citas deberían ser aprovechadas para informar a los padres sobre la importancia de adquirir unos hábitos de vida saludables desde la infancia. De esta forma no

sólo captaríamos a los niños, sino que los padres también serían conscientes de la importancia de protegerse del sol.

Algunas de las medidas que deberían conocer los padres son:

- No aplicar protectores solares a niños menores de 6 meses, ya que la piel está muy vascularizada lo que aumentaría la absorción de las cremas y podría producir problemas de intoxicación. Se evitará la exposición directa de estos pacientes. Si esto no es posible se les protegerá con ropa y se aplicarán pequeñas cantidades de crema únicamente en las áreas expuestas al sol.
- Se recomienda utilizar factores de protección solar mayores o iguales a 25 aplicándolos entre 15 y 30 minutos antes de la exposición y volviéndolos a aplicar cada 15-30 minutos una vez expuesto y cada 2 horas después de haberse bañado, sudado o haberse secado con la toalla.
- Evitar la realización de actividades al aire libre entre las 10 de la mañana y las cuatro de la tarde, hora de mayor incidencia de la radiación UVB.
- Cubrir el cuerpo con prendas de vestir oscuras, opacas y que tapen los hombros.
- Llevar gorras o sombreros con ala de suficiente tamaño para producir sombra en la cara.
- Es recomendable, sobre todo en los pacientes más sensibles que lleven gafas de sol con un diámetro vertical de al menos 24 mm.
- A partir de los 9-10 años, discutir con ellos mismos la importancia de llevar a cabo las medidas anteriormente citadas.
- Hacerles entender que las medidas de fotoprotección son un esfuerzo que debe realizarse durante toda la vida (53,60,62).

BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Thibodeau,G; Patton, K. Anatomía y fisiología. 6ª ed.: Elsevier mosby; 2007.
- (2) Magaña, M. Dermatología 1ª ed.: Panamericana; 2003.
- (3) Kierszenbaum, A. Histología y biología celular. Introducción a la anatomía patológica. 2ª ed.: Elsevier;2008.
- (4) Madison, K. (2003). Function of skin: " La raison d'être" of the epidermis. J Invest Dermatol vol. 121(2):231.
- (5) Fuchs,E; Nowak,J. (2008). Building epithelial tissues from skin stem cells. Cold Spring Harbs Symp Quant Biol vol.73:333.
- (6) Aoki, V; Sant'Anna, F. (2010). Skin barrier in atopic dermatitis. An Bras Dermatol vol. 85(2):184.
- (7) Crandall, C; Davis, S. (2010) Cutaneous vascular and sudomotor responses in human skin grafts. J Appl Physiol vol.109(5):1524.
- (8) Simmons,G; Wong,B; Holowatz,L; Kenney, L. (2011). Changes in the control of skin blood flow with exercise training: where do cutaneous vascular adaptations fit in?. Exp Physiol vol.96(9):822.
- (9) Schaubert,J; Gallo,R. (2008) The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response?. Exp Dermatol vol.17(8):633.
- (10) Elias,P. (2005) Stratum corneum defensive functions: an integrated review. J Invest Dermatol vol.125:183.
- (11) Welsch,U; Sobotta,J . Histología. 2ª ed.: Panamericana;2010.
- (12) Aris, M. (2009) Origen del melanocito normal y maligno. Acta Bioquím Clín Latinoam vol. 43(3):333-337.
- (13) Uong, A; Zon, L. (2010) Melanocytes in Development and Cancer. J Cell Physiol vol.222(1):38-41.
- (14) Ross,M; Pawlina,W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 5ª ed.: Panamericana;2007.
- (15) Costin,G; Hearing,V. (2007) Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. FASEB J vol.7(1):976-994.
- (16) Lin, J; Fisher,D. (2007). Melanocyte biology and skin pigmentation. NATURE vol.445:843-850.
- (17) Cabrera, S; Lissi, E. Radiación ultravioleta y salud. 1ª ed. Santiago de Chile: Universitaria; 2005
- (18) Wolff,K; Goldsmith,L; Katz, S; Gilchrist, B; Paller, A; Loffel, D. Fitzpatrick. Dermatología en medicina general. 7ª ed.: Panamericana;2009.
- (19) Solari, A. Genética médica: fundamentos y aplicaciones en medicina. 3ª ed.: Panamericana; 2007.
- (20) Marti, E. Fundamentos de fisiología. 1ª ed. España: Paraninfo;2006.
- (21) Bragulla, H; Homberger, D. (2009) Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. J Anat vol.214:516-559.
- (22) Turner, G; Hoptroff, M; Harding,C. (2012) Stratum corneum dysfunction in dandruff. Int J Cosmetic Sci vol.34:296-306.
- (23) Blanpain, C; Fuchs, E. (2009) Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. Nat Rev Mol Cell Biol vol.10(3):207-217.
- (24) Moll, R; Divo, M; Langbein, L. (2008) The human keratins: biology and pathology. Histochem Cell Biol vol.129:705-733.
- (25) Romani, N; Clausen, B; Stoitzner, P. (2010) Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin. Immunol Rev vol. 234(1):120-141.

- (26) Falabella, R; Victoria, J; Barona, M; Domínguez, L. Fundamentos de medicina. Dermatología. 6ª ed.: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2002.
- (27) Arcos, P; del Busto, F; García, M. Enfermería y urgencias. 1ª ed.: Arán; 2001.
- (28) Reed-Geaghan, E; Maricich, S. (2011) Peripheral Somatosensation: A Touch of Genetics Curr Opin Genet Dev. Vol. 21(3): 240–248.
- (29) Castelo, C. Envejecimiento de la piel y mucosas: fundamentos clínicos y enfoque integral. 1ª ed.: Panamericana; 2010.
- (30) Palastanga, N; Field, D; Soames, R. Anatomía del movimiento humano: estructura y funcionamiento. 3ª ed.: Panamericana; 2007.
- (31) Shibasaki, R; Crandall, C. (2011) Mechanisms and controllers of eccrine sweating in humans. Front Biosci vol. 2:685-696.
- (32) Fuch, E; Horsley, V. (2008) More than one way to skin . . . Gene Dev vol.22:976-985.
- (33) Everst, H. (2012) Endogenous retinoids in the hair follicle and sebaceous gland. Biochim Biophys Acta vol. 1821(1):222-229.
- (34) Duque, L; Rubio, H. Semiología médica integral. 1ª ed.: Universidad de Antioquia; 2006.
- (35) Instituto nacional de estadística. 2013; Available at: www.ine.es. Accessed enero, 2013.
- (36) Centro nacional de epidemiología. Instituto de salud Carlos III. 2013; Available at: www.isciii.es. Accessed enero, 2013.
- (37) Sáenz, S; Conejo, J; Cayuela, A. (2005) Epidemiología del melanoma en España. Actas Dermosifiliogr vol. 96(7):411-418.
- (38) Samarasinghe, V; Madan, V. (2012) Nonmelanoma skin cancer. J Cutan Aesthet Surg vol. 5(1):3-10.
- (39) Rodríguez, G. Glosario ilustrado de dermatología y dermatopatología. 1ª ed. Colombia: Universidad nacional de Colombia; 2004.
- (40) González, M; Ordóñez, A; Feliu, J; Zamora, P; Espinosa, P. Tratado de medicina paliativa y tratamiento de soporte en el cáncer. 2ª ed. Panamericana; 2007.
- (41) Rager, E; Bridgeford, E; Ollila, D. (2005) Cutaneous melanoma: Update on prevention, screening diagnosis and treatment. Am Fam Physician vol.72(2):269-276.
- (42) Mackie, R; Hauschild, A; Eggermont, A. (2009) Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. Ann Oncol vol.20(6):vi1-vi7.
- (43) Poesa, V; Amante, H. (2011) Epidemiology of basal cell carcinoma. An Bras Dermatol vol.86(2):292-305.
- (44) Tucker, M. (2009) Melanoma Epidemiology. Hematol Oncol Clin North Am vol. 23(3):383-390.
- (45) Hübner, MªE; Ramírez, R; Nazer, J. Malformaciones congénitas: diagnóstico y manejo prenatal. 1ª ed. Universitaria; 2005.
- (46) Parrilla, P; Jaurrieta, E. Cirugía AEC. 2ª ed.: Panamericana; 2010.
- (47) Ferri, F. Consultor clínico: claves diagnósticas y tratamiento. 1ª ed. Elsevier; 2006.
- (48) Kasper, M; Jaks, V; Hohl, D; Toftgard, R. (2012) Basal cell carcinoma. Biology and potential new therapies. J Clin Invest vol. 122(2):455-463.
- (49) Neil, A. (2006) Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. Modern Pathol vol. 19:127-147.
- (50) Rinker, M; Fenske, N; Frank, L. (2001) Histologic variants of squamous cell carcinoma of the skin. Pathology Update vol. 8(4):354-363.
- (51) Lee, W; Black, J; Alberg, A. (2010) Non-melanoma skin cancer and the risk of second primary cancers: A systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev vol. 19(7):1686-1695.
- (52) Ratushny, V; Gober, M; Hick, R; Ridky, T; Seykora, J. (2012) From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. J Clin Invest vol.122(2):464-472.
- (53) Valdivieso-Ramos, M; Herranz, J. (2010) Actualización en fotoprotección infantil. An Pediatr vol. 72(4):282.

- (54) Santana, T; Aparecida, C; Rolim, A; Robles, M; Kaneko, T. (2011) Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. *Ans Bras Dermatol* vol. 86(4):732-742.
- (55) Marzo, M; Bellas, B; Vela, C; Nuin, C; Bartolomé, C; Villarubí, Melús, E. (2012) Recomendaciones de prevención de cáncer. *Aten Primaria* vol. 44(1):23-35.
- (56) Kripke, M. (2003) The ABCs of sunscreen protection factors. *J Invest Dermatol* :184-185.
- (57) Margaret, B; Planta, M. (2011) Sunscreen and melanoma: is our prevention message correct? *Jabfm* vol. 24(6):735-739.
- (58) Schalka, S; Silva, V. (2011) Sun protection factor: meaning and controversies. *Ans Bras Dermatol* vol. 86(3):507-515.
- (59) Stanton, W; Janda, M; Baade, P; Anderson, P. (2004) Primary prevention of skin cancer: a review of sun protection in Australia and internationally. *Health Promot Int* vol.19(3):369-378.
- (60) Paller, A; Hawk, J; Hening, P; Chin, Y; Hoaths, S; Mack, C; Stamatas, G. (2011) New insights about infant and toddler skin: implications for sun protection. *Pediatrics* vol. 128(1):92-102.
- (61) Mills, O; Messina, J. (2009) Pediatric melanoma: a review. *Cancer control* vol.16(3):225-233.
- (62) Council on Environmental Health and Section on Dermatology. (2011) Policy Statement- Ultraviolet radiation: A hazard to children and adolescents. *Pediatrics* vol.127:588-597.