



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE SISTEMAS
BIOLÓGICOS Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Informe de Servicio Social

Alumna. Mariana Ramírez Vaca

Matricula. 2143024204

Título del proyecto. Evolución de la respuesta clínica de vismodegib en pacientes con carcinoma basocelular tratados en la especialidad de dermatología oncológica en un hospital de tercer nivel.

Proyecto genérico. Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapa. Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Asesor Interno.

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807

Asesor Externo.

M. en C. Eduardo Soei Sarmiento Sánchez
Jefe de servicio de farmacia y centro de mezclas. CMN 20 de noviembre
Número económico. 352508



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

Licenciatura en Química Farmacéutica Biológica

Protocolo de Servicio Social

Alumna. Mariana Ramírez Vaca.

Matricula. 2143024204

Dirección. Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, Benito Juárez, 03100 Ciudad de México, CDMX

Tel. 044 55 27228949

Título del proyecto. Evolución de la respuesta clínica de vismodegib en pacientes con carcinoma basocelular tratados en la especialidad de dermatología oncológica en un hospital de tercer nivel.

Proyecto genérico. Aspectos sociosanitarios, políticos y legales de la práctica profesional del Q.F.B.

Etapas. Estudios poblacionales, efectividad y seguridad de medicamentos

Lugar de realización. Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

Fecha de inicio. 1 enero 2018

Fecha de término. 31 de julio 2018

Asesor interno.

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807

Asesor Externo.

M. en C. Eduardo Soel Sarmiento
Sánchez.
Jefe de farmacia y centro de mezclas.
Número económico. 352508

ÍNDICE

1.-INTRODUCCIÓN.....	4
2.-MARCO TEÓRICO.....	5
2.1 Melanoma	6
2.2 No Melanoma.....	7
2.2.1 Nodular.....	7
2.2.2 Superficial.....	7
2.2.3 Morfeiforme o esclerosante	7
2.2.4 Micronodular	7
2.2.5 Trabecular.....	7
2.2.6 Fribroepitelial.....	8
2.2.7 Basoescamoso.....	8
2.2.8 Mixto.....	8
2.2.9 Metastásico localmente avanzado	8
2.3 Tratamiento.....	8
2.3.1 Tratamiento primario.....	8
2.3.2 Tratamiento adyuvante.....	9
2.3.3 Recurrencia.....	10
2.3.4 Factores de recurrencia.....	10
2.4 Epidemiología	10
2.5 Molécula.....	11
2.5.1 Interacciones medicamentosas	11
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
4.-JUSTIFICACIÓN.....	13
5.-HIPÓTESIS	13
6.-OBJETIVOS.....	13
7.- METODOLOGÍA	14
8.- RESULTADOS	14
9.- DISCUSIÓN.....	24
10.- CONCLUSIONES.....	25
11.- RECOMENDACIÓN.....	26
12.- BIBLIOGRAFÍA.....	26

Evolución de la respuesta clínica de vismodegib en pacientes con carcinoma basocelular tratados en la especialidad de dermatología oncológica en un hospital de tercer nivel.

Sarmiento Sánchez Eduardo* Achell Nava Lucia* Ramírez Vaca Mariana

1.-INTRODUCCIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) es un tumor maligno de origen epitelial que se caracteriza por un crecimiento lento que rara vez produce metástasis. Tiene una capacidad destructora local que compromete extensas áreas del tejido, cartílago y en raras ocasiones hueso. El CBC se asocia con mutaciones en los componentes de la vía de señalización de hedgehog, esta vía es un regulador clave del crecimiento y la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario.¹

Vismodegib es un inhibidor de la ruta “hedgehog”, implicada en la evolución del carcinoma de células basales. Ha sido autorizado condicionalmente para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma de células basales metastásico sintomático o localmente avanzado y no candidatos para cirugía o radioterapia.

En este estudio se incluyeron 7 pacientes, con diagnóstico de carcinoma basocelular localmente avanzado, 5 hombres (71.42 %) y 2 mujeres (28.58 %), todos mayores de 45 años. En todos los casos expuestos, el tratamiento con vismodegib resultó en una mejoría para cada caso en particular.

El paciente 1 presentó un aumento en la lesión del 115.83 %, a pesar de esto, el tratamiento se considera exitoso ya que la mejoría se observa en la disminución de la actividad tumoral, más no en la eliminación del área ulcerada. Las lesiones en los pacientes 2, 4 y 7 han disminuido considerablemente, pero no han desaparecido. Por otro lado los pacientes 3, 5 y 6, han logrado eliminar en su totalidad la lesión, con una cicatrización al 100 %. Aunque no todos los pacientes han eliminado las lesiones por completo, la evidencia visual de su disminución y la mejoría estética es evidente.

Se evaluó la efectividad de vismodegib para el tratamiento de carcinoma basocelular(CBC), resultando el único tratamiento que ha logrado una respuesta clínica favorecedora en la mayoría de los casos tratados, ya sea como tratamiento principal o como tratamiento adyuvante. Este trabajo de investigación, demuestra que vismodegib es el único medicamento que logra una mejoría significativamente rápida y eficaz para pacientes con CBC, el tiempo y la eficacia en la eliminación o disminución de tumores hacen a vismodegib la mejor opción para el tratamiento de CBC.

2.-MARCO TEORICO

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, tan solo en 2012, se registraron 14 millones de nuevos casos y 8.6 millones de defunciones.² Es una enfermedad producida por un proceso de transformación de células normales en células tumorales, las cuales pasan por una serie de etapas; se escapan de los controles de replicación y diferenciación, se multiplican de manera autónoma, irregular, sin control ³ y van desde una lesión pre-cancerosa, hasta un tumor maligno. Invaden local y a distancia órganos y tejidos.

Estas alteraciones en las células, son causadas por:

- Factores genéticos
- Factores físicos: Radiaciones ultravioleta e ionizantes
- Factores químicos: Amianto (también conocido como asbesto), componentes del humo del tabaco, aflatoxinas (contaminantes en los alimentos) y arsénico (contaminante presente en el agua)
- Factores biológicos: Virus (hepatitis B, hepatitis C y Epstein-Barr) parásitos y bacterias (Helicobacter pylori)

La gravedad de la enfermedad es variable, y depende de la agresividad de sus células y características biológicas³, pueden diseminarse y provocar metástasis en órganos y tejidos distantes, con una velocidad de crecimiento que rebasa los límites normales.

Es una enfermedad que puede afectar a personas de todas las edades, pero una edad avanzada incrementa el factor de riesgo, de la misma manera que lo hace el consumo de alcohol y tabaco, la mala alimentación y la falta de actividad física.

En 2012, la OMS señaló que los 5 tipos de cáncer con más prevalencia y que a su vez causan un mayor número de defunciones a nivel mundial son¹:

- Pulmonar (1.69 millones de defunciones)
- Hepático (788 000 defunciones)
- Colorrectal (774 000 defunciones)
- Gástrico (754 000 defunciones)
- Mamario (571 000 defunciones)

Se calcula que en las siguientes dos décadas los casos nuevos de cáncer aumenten un 70% ⁴); por esta razón las acciones para su prevención y tratamiento han tomado relevancia en los sistemas de salud, ya que el costo del tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas, especialmente del cáncer, es muy alto. Aproximadamente entre el 30% y el 70% de los tipos de cáncer se pueden evitar, y para ello es necesario reducir los factores de riesgo y aplicar estrategias preventivas.²

Desde hace dos décadas México atraviesa por una transición epidemiológica relacionada con la disminución de las enfermedades infecciosas y el aumento en la frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas. Entre estas enfermedades se encuentra el cáncer, que en la actualidad ocupa el tercer lugar como causa de muerte en México, sólo superado por enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus.⁵⁻⁶

Durante 2002 en el mundo se registraron más de diez millones de casos nuevos de cáncer y siete millones de fallecimientos a causa de esta enfermedad; tan solo en México, la mortalidad por cáncer fue de 58,599 defunciones que corresponden a 12.7% del total de defunciones en el país.⁷

El cáncer de piel es el más frecuente en el ser humano; en México se sabe que desde hace algunos años ocupa el primer lugar en hombres y en mujeres el tercer lugar (con datos de Registro Nacional de las Neoplasias en México). En el año 1999 de un total de 90,605 neoplasias malignas 13,361 correspondieron a cáncer de piel (14.7%).⁷

Para fines prácticos al cáncer cutáneo se le ha dividido en dos grandes grupos: cáncer de piel melanoma y no melanoma.

2.1 Melanoma

Neoplastia de los melanocitos (células productoras de pigmento) que afecta la piel, pero que también pueden presentarse en mucosas, globo ocular, leptomeninges y tracto gastrointestinal. Este tumor causa el 75% de las muertes por cáncer de piel y tiene una gran capacidad metastásica. Tal padecimiento se ha relacionado con mutaciones en el oncogen N-ras del p-53, así como alteraciones en los cromosomas 1,6 y 9.⁸

En México representa el 7.9% de los casos de cáncer de piel y se presenta con mayor frecuencia en caucásicos.⁸ El incremento de la exposición a la luz UV en una población genéticamente predispuesta es un factor determinante en el aumento de la incidencia y mortalidad del melanoma en las últimas décadas⁹. La edad promedio es de 54 años, siendo más frecuente en mujeres en una relación 1:1.22 respecto a los hombres.

2.2 No Melanoma

Dentro del segundo grupo se encuentra principalmente al carcinoma basocelular.⁷

El carcinoma basocelular (CBC) es el tipo más común de cáncer de piel y representa el 80% de los cánceres de piel no melanoma.⁸ La incidencia mundial de CBC se ha incrementado, en Estados Unidos, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de piel no melanoma ha aumentado drásticamente con una tasa de crecimiento del 77% en las últimas dos décadas. El grupo de crecimiento más rápido se encuentra en una edad media de 40 años. Entre las razones de este crecimiento se han postulado el envejecimiento de la población, los cambios en los hábitos de exposición al sol, los cambios ambientales, los patrones de migración y, en menor medida, el aumento de la prevalencia del uso inmunosupresores.¹⁰

El CBC se asocia con mutaciones en los componentes de la vía de señalización de hedgehog, esta vía es un regulador clave del crecimiento y la diferenciación celular durante el desarrollo; además controla las interacciones epiteliales y mesenquimales en muchos tejidos durante la embriogénesis.¹¹ La proteína extracelular hedgehog se une al homólogo PTCH1, un receptor 12-transmembrana, y evita la inhibición mediada por PTCH1 de la señalización por homólogo suavizado (SMO), una proteína 7-transmembrana. La señalización por SMO resulta en la activación de los factores de transcripción codificados por el dedo de zinc de la familia GLI, y la consiguiente inducción de los genes objetivo, incluidos GLI1 y PTCH1.

La vía de señalización de hedgehog esta inactiva en los tejidos adultos, sin embargo, la mayoría de los tumores de las células basales tienen mutaciones en esta vía que desactivan el PTCH1 (mutación de pérdida de función) o, con menos frecuencia, activan constitutivamente SMO (activan la función). Estas mutaciones causan la señalización constitutiva de la ruta de hedgehog, que en carcinoma basocelular puede medir la proliferación sin restricciones de las células basales de la piel. Esta es la razón por la cual, bloquear la vía de señalización de hedgehog es útil para el tratamiento de CBC.

En términos generales el CBC se caracteriza por ser localmente invasivo, de crecimiento lento y escaso riesgo de metástasis. La incidencia del CBC se incrementa con la edad, aunque actualmente se están reportando un número creciente de casos en pacientes jóvenes. La literatura mundial menciona una mayor incidencia en hombres, aunque en años recientes se ha incrementado en mujeres.⁸⁻¹²

El 70% de los casos de CBC se presentan en cara y cabeza, el 15% se localiza en el tronco y muy raramente se encuentran en áreas como el pene, la vulva o la piel perianal (P. Castañeda Gameros y J. Eljure Téllez). Existen una variedad de subtipos de CBC, los cuales son:

2.2.1 Nodular

Representa aproximadamente el 60% de los casos de CBC ⁹. Las lesiones se caracterizan por la aparición de pápulas o nódulos con telangiectasias perladas, brillantes y pequeñas. Su presencia predomina en la cabeza, específicamente en mejillas, pliegues nasolabiales, frente y párpados. Es muy posible que el tumor se agrande y aparezca una costra sobre una depresión central, de igual manera es frecuente la aparición de sangrado con traumatismo menor, con el tiempo puede ulcerarse. ¹³

2.2.2 Superficial

Es el segundo subtipo más común, representa entre el 15% y el 30 % de casos de CBC. Tiende a aparecer en pacientes relativamente jóvenes con una edad media de 57 años y tiene una incidencia ligeramente mayor en hombres. Se presenta con mayor frecuencia en el tronco y las extremidades. Se manifiesta clínicamente en forma de manchas o neoformaciones planas que pueden llegar a ser rosadas o eritematosas con una ligera descamación. En raras ocasiones existe pigmento café o negro lo que contribuye a que se confunda con melanoma. Entre sus características principales están: ⁹

- Crecen lentamente
- Pueden variar de tamaño
- Asintomático

2.2.3 Morfeiforme o esclerosante

Subtipo que constituye del 5 al 10 % de los casos con CBC, se presentan como neoformaciones suaves, pálidas o con un leve eritema y atróficas ⁹. La lesión se caracteriza por que se observan islas delgadas y alargadas que están incrustadas en un estroma fibroso ¹⁴, lo cual la hace dar un aspecto esclerosante que recuerda la morfea. Representa un subtipo agresivo. ¹⁵

2.2.4 Micronodular

Son lóbulos diminutos menores de 150 μm que se asemejan al tipo nodular, redondeados y su empalizada celular periférica no está bien desarrollada.¹⁵ Es agresivo debido a su dispensación y a su extensión ya que suele ser más propenso a una recurrencia local e infiltrarse ampliamente en la dermis. ¹⁴

2.2.5 Trabecular

Corresponde al 5 % de los casos de CBC, este subtipo se caracteriza por la aparición de nidos alargados de células basoloides, de cuatro a ocho células de grosor, las cuales se infiltran entre las células de colágeno al azar.¹⁴ Pueden representar la mayor parte del tumor o solo las proyecciones espiculares puntiagudas de lóbulos tumorales.¹⁵

También suelen llamarse “infiltrante” pero este término se descarta ya que en todos los subtipos de CBC el tumor se extiende a diferentes partes de la dermis.

2.2.6 Fribroepitelial

También conocido como fribroepitelioma de Pinkus, presenta una lesión nodular que asemeja a un fibroma o papiloma¹⁴. La lesión se presenta en columnas ramificadas de células tumorales que se desprenden de la epidermis y entre las cuales hay estroma colágeno denso.¹⁵

2.2.7 Basoescamoso

Representa una escasa cantidad de casos, se caracteriza por ser un tumor mixto que combina componentes basocelulares y escamocelulares entremezclados, continuos y que se maneja de acuerdo con el componente escamoso. Tiene tendencia a causar metástasis.

2.2.8 Mixto

Una combinación de las variantes anteriores, las más frecuentes: ¹⁵

- Nodular-Micronodular
- Nodular-Trabecular

2.2.9 Metastásico localmente avanzado

Aunque la mayoría de los casos de CBC son indolentes, la metástasis ocurre en casos raros. El CBC metastásico es poco frecuentes, y su incidencia y el curso de la enfermedad están mal caracterizados. En la literatura su primera aparición fue en el año de 1894, realizada por Beadles, y desde entonces a la fecha solo se han reportado 400 casos. La incidencia varía desde 0.0028% hasta 0.05% de todos los CBC.¹⁶

El CBC metastásico se propaga por vías linfáticas y hematógenas. En los casos de metástasis a los ganglios linfáticos, la supervivencia promedio es de 3.6 años después del diagnóstico. Por otro lado, en los casos con diseminación hematógena a sitios como hueso, hígado, pulmón y huesos, la supervivencia es entre 8 y 14 meses.¹⁶

A pesar de las nuevas opciones de tratamiento desarrolladas recientemente, el pronóstico para la enfermedad metastásica sigue siendo bajo. ¹⁷

2.3 Tratamiento

El objetivo del tratamiento será remover el tumor por completo, y que a la vez tenga una apariencia cosmética aceptable. La elección de tratamiento depende en gran medida del tipo de lesión, su localización, las características del paciente y los recursos con los que se cuente. Es de gran importancia que el médico realice una anamnesis y selección precisa de la lesión, esto para evitar un tratamiento excesivo de las lesiones de bajo riesgo o por el contrario, un tratamiento insuficiente de las lesiones de alto riesgo.

El tratamiento de elección o también conocido como tratamiento primario es el quirúrgico, el cual tiene tasas de respuesta por arriba del 90%. Cabe señalar que el CBC es un tipo de cáncer que no cuenta con una gran variedad de tratamientos.

2.3.1 Tratamiento primario

- Extirpación quirúrgica

Procedimiento realizado bajo anestesia local, el cual se trata de una cirugía elíptica que se repara inmediatamente. Las cantidades variables de tejido normal se pueden sacrificar para archivar las tasas aceptables. La muestra extirpada se fija en formalina, se procesa y se tiñe para evaluar los márgenes de tejido, menos de 1% del margen de tejido es analizado de esta manera.

El margen de escisión más utilizado es el de 4 mm, porque en el caso en donde la extirpación del tejido no es una prioridad, este ancho erradica totalmente el tumor en más del 95 % de los casos (tumores con diámetro inferior a 2 cm).

La cura del tratamiento de CBC basada en la extirpación quirúrgica ha sido hasta del 95.5%. Los tumores localizados en la cabeza menores a 6 mm tienen un bajo riesgo de recurrencia (3.2%), mientras que las lesiones más grandes tienen una recurrencia mayor.

- Cirugía micrográfica de Mohs

Procedimiento quirúrgico especializado que combina la resección en etapas bajo anestesia local, con la evaluación de la sección congelada de los márgenes epidérmicos completos y quirúrgicos profundos. Es la técnica que logra la tasa de recurrencia más baja (1.4% en 5 años) y además preserva el máximo tejido.

La aparición de nuevas terapias para tratar el CCB metastásico o localmente avanzado marca el comienzo de una nueva era en las opciones de tratamiento para los pacientes y subraya la necesidad de comprender las características y el curso de la enfermedad

Como se mencionó anteriormente, el principal tratamiento para el CBC es la remoción del tumor mediante cirugía, sin embargo, en la actualidad existen diversas terapias que funcionan como tratamiento principal en caso de que no exista posibilidad de extirpación quirúrgica, o como tratamiento adyuvante.

- Curetaje y electrodesecación

Tratamiento de extirpación que consiste en raspar el tumor con un instrumento largo y delgado que tiene un borde afilado y en forma de círculo en el extremo (cureta). Posteriormente se trata el área con una aguja eléctrica (electrodos) para destruir cualquier célula cancerosa que pudo haber quedado. Se excluyen áreas terminales con pelo, como el cuero cabelludo, el pubis, las regiones axilares y el área de la barba en el caso de los hombres. Constituyen un buen tratamiento para CBC superficial.¹⁸(Nccn.org)

Nota: Si hay compromiso perineural extenso o de nervios grandes, compromiso estructural profundo o de tejidos blandos y/o múltiples (≥ 3) características de alto riesgo, se deberá considerar la radioterapia o la terapia oral.

2.3.2 Tratamiento adyuvante

- Vismodegib y sonidetig

Recomendados como tratamiento para CBC cuando la cirugía y la radioterapia están contraindicados. vismodegib y sonidegib son inhibidores de la ruta hedgehog aprobado por la FDA.

- Radioterapia

Para candidatos no quirúrgicos o pacientes que rechazan la cirugía o prefieren la radioterapia. A menudo es recomendado para pacientes de 50 años o aquellos que tienen características de mayor riesgo debido a preocupaciones históricas sobre las secuelas a largo plazo.

De acuerdo a la Sociedad Estadounidense de Oncología Radioterápico (ASTRO) las fracciones de uso común para el tratamiento con radioterapia son: ¹⁸

- a) Tumor primario
 - Para <2 cm agregar 48 Gy en 16 fracciones durante 3.2 semanas
 - Para ≥ 2 cm agregar 54 Gy en 18 fracciones durante 3.6 semanas
- b) Tumor primario (específicamente debajo de adyuvante postoperatorio y arriba de enfermedad regional, terapia superficial, terapia de ortovoltaje o HDR, branquiterapia (superficial o intersticial)
 - Para diámetros tumorales < 2 cm Márgenes de 0.5 – 1.0 cm:
 - 40-50 Gy a 5 Gy / fracción durante 4-5 semanas, 2 / semana
 - 36-42 Gy a 6 Gy / fracción durante 3 semanas, 2 / semanas
 - 40-48 Gy a 8 Gy / fracción durante 3-4 semanas, 1-2 / semanas
 - Para diámetros tumorales > 2 cm márgenes de 1.0-1.5 cm:
 - 40-48 Gy a 4 Gy / fracción durante 5-6 semanas, 2 / semanas
 - 40-50 Gy a 5 Gy / fracción durante 4-5 semanas, 2 / semanas

2.3.3 Recurrencia

- Si no se identifica cáncer en la piel en los primeros dos años, el tratamiento con inhibidores de la ruta hedgehog o la radioterapia en menor frecuencia es el indicado
- Inhibidores de la ruta hedgehog o la radioterapia cuando las vías regional o de metástasis distantes se combinan en una vía de metástasis nodales o distantes
- Vismodegib o sonidegib en la ruta “Metástasis nodales distantes”¹⁸

2.3.4 Factores de riesgo de recurrencia

- Patrón de crecimiento agresivo: Tener morfeiforme, características basoescamosas (metatípicas), esclerosantes, infiltrativas, carcinomas mixtas o micronodulares en cualquier parte del tumor. En algunos casos, los tumores basoescamosos (metatípicos) pueden ser pronosticados similares al CBC. Se deberá realizar una consulta clinicopatológica.¹⁸

2.4 Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que la incidencia de cáncer de piel se triplicó en las últimas dos décadas; en Estados Unidos, el riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida en 1935 era de 1 por cada 1,500 personas y en 2010 era de 1 por cada 39; asimismo, en Europa la incidencia se ha incrementado 3.1% desde hace 20 años, el grupo de riesgo más afectado son las personas mayores de 50 años de edad.¹⁹

En México se tienen algunos datos gracias al Registro Nacional de Neoplasias; en 1999, de las 90,605 neoplasias malignas, 13,361 correspondieron a cáncer de piel (15%). Respecto al cáncer de piel no melanoma, el carcinoma basocelular (CBC) es el más frecuente, y representa entre el 75 y el 80% de los tumores malignos cutáneos.²⁰

Entre 2008 y 2012 se realizó un estudio epidemiológico en el departamento de Patología del ISSSTE en Nuevo León; en él se registraron 269 casos totales de cáncer de piel, de los cuales

191 correspondían a carcinoma basocelular (71%). De estos 191 casos, la población más afectada fue la que oscila entre los 70 a 90 años, las mujeres representaron más casos (n=111, 58%) que los hombres (n=80, 42%). La topografía más frecuente fue la cara, con 164 casos (86%), seguida del cuello (11, 6%) y el pabellón auricular con cinco lesiones (3%).²⁰

2.5 Molécula

Vismodegib es una pequeña molécula sintética, cabeza de serie de un grupo de productos con potencial antineoplásico que deriva de las observaciones realizadas en la década de los 50 del pasado siglo realizadas con la ciclopamina, un alcaloide esteroideo presente en la planta *Veratrum californicum*, que está estructuralmente relacionado con la jervina (de hecho, se trata de la 11-desoxojervina).

Tanto la ciclopamina como la jervina desarrollan potentes efectos teratógenos y antitumorales, como consecuencia de su capacidad para bloquear las respuestas celulares del sistema de señalización hedgehog, mediante su unión a la proteína SMO.

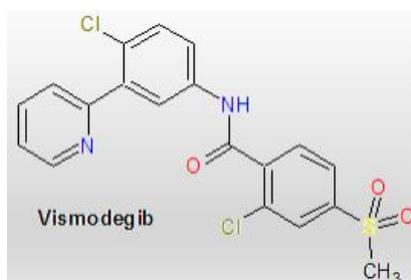


Imagen 1. Molécula química de vismodegib.

Vismodegib puede existir en su forma cristalina como varios polimorfos, de los cuales el B es la única forma que ha sido utilizada en el desarrollo clínico del medicamento. Asimismo, el tamaño de partícula de la forma sólida es considerado como crítico para el proceso de disolución y, por tanto, de absorción digestiva.

2.5.1 Interacciones medicamentosas

2.5.1.1 Efectos de medicamentos administrados de forma concomitante con vismodegib

- No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y agentes que aumenten el pH. Los resultados de un estudio clínico demostraron una disminución del 33% de las concentraciones de fármaco libre tras 7 días de tratamiento concomitante con rabeprazol 20 mg (inhibidor de la bomba de protones). Esta interacción no es clínicamente significativa.
- No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib e inhibidores del CYP450. Los resultados del estudio clínico demostraron un aumento del 57 % de las concentraciones de fármaco libre de vismodegib en 7 días de tratamiento con fluconazol 400mg. La interacción no es clínicamente significativa.
- No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib e inhibidores de a P-gp (Glicoproteína P)
- Cuando vismodegib se administra junto con inductores de CYP (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, etc.), su exposición puede verse reducida.

2.5.1.2 Efectos de vismodegib en medicamentos administrados de forma concomitante.

- Anticonceptivos esteroideos

En un estudio realizado en pacientes con cáncer, demostraron que la exposición sistémica a etinil estradiol y noretindrona no se altera cuando se administra de forma concomitante con vismodegib. El estudio duro solamente 7 días, por lo tanto, puede suponerse que en tratamientos más largos vismodegib puede actuar como un inductor de enzimas que metabolizan esteroides anticonceptivos. Esta inducción daría como resultado una disminución a la exposición sistémica de los anticonceptivos esteroideos (reducción de la eficacia anticonceptiva).

- Efectos en transportadores y enzimas específicas.

a) Estudios *in vitro* indican que vismodegib tiene el potencial de actuar como un inhibidor de la proteína de resistencia de cáncer de mama (PRCM). Aunque no se disponen de datos *in vivo*, no se puede excluir que vismodegib pueda dar lugar a una mayor exposición de los medicamentos transportados por esta proteína, como rosuvastatina, topotecán y sulfasalazina. La administración concomitante debe realizarse con precaución y puede ser necesario un ajuste en la dosificación.

b) No se esperan interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre vismodegib y sustratos del CYP450. *In vitro*, CYP2C8 fue el isomorfo más sensible para la inhibición del vismodegib. Sin embargo, resultados de un estudio de interacción medicamento-medicamento realizado en pacientes con cáncer demostró que la exposición sistémica de rosiglitazona (un sustrato de CYP2C8) no se alteró cuando se administró de forma concomitante con vismodegib. Por lo tanto, se puede excluir la inhibición *in vivo* de las enzimas CYP por vismodegib.

c) *In vitro*, vismodegib es un inhibidor del OATP1B1. No se puede excluir que vismodegib podría aumentar la exposición a sustratos del OATP1B1, e.j. bosentán, ezetimiba, glibenclamida, repaglinida, valsartán y estatinas. En particular, se debe realizar con precaución la administración de vismodegib en combinación con cualquier estatina.

3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma basocelular es un tumor maligno de origen epitelial que se caracteriza por un crecimiento lento que rara vez produce metástasis. Tiene una capacidad destructora local que compromete extensas áreas del tejido, cartílago y en raras ocasiones hueso. En un estudio realizado en la zona centro sur de México se registraron 55 casos clínicos de cáncer de piel en un periodo de 10 meses, de los cuales 36 casos corresponden a carcinoma basocelular, la incidencia fue mayor en mujeres y su localización anatómica con mayor afección fueron cara y nariz.¹

Debido a que en los últimos años la incidencia y morbilidad del carcinoma basocelular (CBC) ha ido en aumento y la información que se tiene acerca de un tratamiento eficaz para erradicar la enfermedad es relativamente escasa, es necesaria la revisión de la respuesta clínica de vismodegib para evaluar la evolución de la disminución de las lesiones en pacientes diagnosticados con dicha enfermedad y que son tratados en un hospital de tercer nivel ubicado en la Ciudad de México. Así mismo el sistema regulatorio del país por los requisitos que se necesitan ante el Consejo de Salubridad General impide la adquisición del insumo en el

sector público, siendo una limitante para la continuidad y seguimiento del tratamiento clínico de estos pacientes.

4.-JUSTIFICACIÓN

En México se tienen algunos datos gracias al Registro Nacional de Neoplasias; en 1999, de las 90,605 neoplasias malignas, 13,361 correspondieron a cáncer de piel (15%). Respecto al cáncer de piel no melanoma, el carcinoma basocelular (CBC) es el más frecuente, y representa entre el 75 y el 80% de los tumores malignos cutáneos.

Debido a la gran incidencia del carcinoma basocelular en México y el mundo, es importante la revisión de la respuesta clínica de vismodegib en pacientes con CBC localmente avanzado, con el fin de evaluar la efectividad del medicamento respecto a otros en su tipo. Por otro lado, también se pretende que la terapia pueda llegar a más pacientes que sufren dicha enfermedad.

5.-HIPÓTESIS

El uso de vismodegib 150 mg como tratamiento principal para pacientes diagnosticados con carcinoma basocelular localmente avanzado y que son tratados en la especialidad de dermatología oncológica en un hospital de tercer nivel, genera una respuesta visualmente significativa en cuanto a la disminución del tamaño tumoral.

6.-OBJETIVOS

General

- Evaluar la efectividad de vismodegib para el tratamiento de carcinoma basocelular basados en la respuesta clínica de los pacientes tratados en la especialidad de dermatología oncológica de un hospital de tercer nivel.

Específicos

- Realizar la revisión bibliográfica de la terapia utilizada para el tratamiento del carcinoma basocelular antes y durante del tratamiento con vismodegib.
- Determinar la epidemiología de la enfermedad en un hospital del tercer nivel así como una estimación a nivel nacional.

Reportar la evolución de los pacientes diagnosticados con carcinoma basocelular que han utilizado vismodegib 150 mg (una tableta al día).

7.- METODOLOGÍA

Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes (hombres y mujeres) diagnosticados con carcinoma basocelular localmente avanzado que utilizan Vismodegib 150 mg en un hospital del ISSSTE situado en la zona sur de la Ciudad de México. Se recolectaron todos los recursos visuales proporcionados por el médico titular.

Utilizando el programa Photoshop[®] (versión CC 2018 (19.0.0)) se realizó la estandarización del tamaño y ángulo de las imágenes y posteriormente con el programa ImageJ[®] (versión 1.50i) se hizo una medición en las lesiones visibles que presentaron los pacientes con CBC.

Se incluyeron solo pacientes diagnosticados con carcinoma basocelular localmente avanzado que fueran derechohabientes del ISSSTE, ambos sexos, tratados en la especialidad de dermatología oncológica de dicha institución y que tuvieran un patrón histológico agresivo.

Consideraciones éticas: Se dispone de la aprobación del médico titular y de los pacientes para la utilización de las fotos mostradas en el presente trabajo de investigación. Para conservar intacta la identidad de los pacientes, se difuminaron las facciones faciales que puedan representar una violación a su privacidad.

8.- RESULTADOS

Durante el tiempo de recolección de datos, se incluyeron 8 pacientes (5 hombres y 3 mujeres) con un rango de edades de 48 a 94 años.

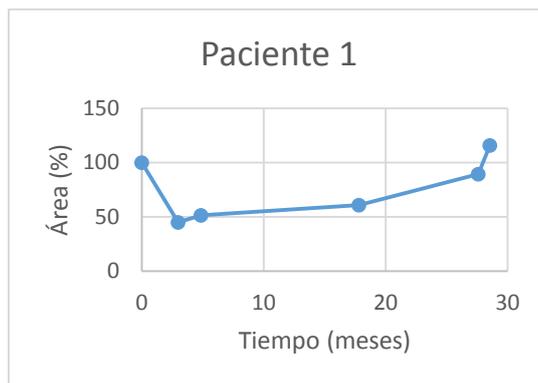
Todos los pacientes incluidos en este estudio son derechohabiente del ISSSTE y son tratados en la especialidad de dermatología oncológica del Hospital 20 de Noviembre, ubicado en el sur de la Ciudad de México. Todos ellos diagnosticados con carcinoma basocelular localmente avanzado.

A continuación se presenta un breve resumen del caso clínico de los 8 pacientes incluidos en esta revisión.

8.1 Paciente 1

Paciente de sexo femenino, diagnosticada con actividad metabólica de tipo tumoral en una lesión localizada en el área auditiva externa. Adenoplastia cervical derecha, mediastinales y retroperitoneales que sugieren depósitos y cambios postquirúrgicos en pabellón auricular y hemicuellos derechos.

Comenzó el tratamiento con vismodegib en junio de 2016, han transcurrido 22.55 meses y la lesión ha incrementado ligeramente, teniendo un ligero aumento en el área respecto la lesión original (115.837384 %).



Grafica 1. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 1.

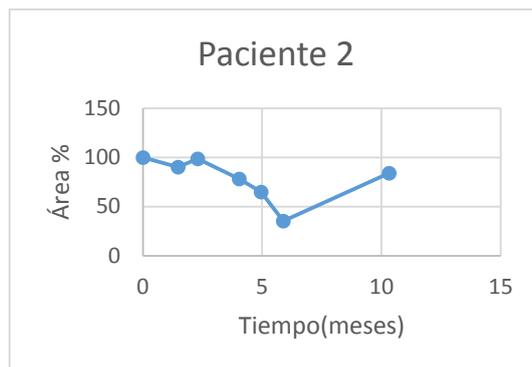


Imagen 2. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 1.

Visualmente no se observa una reducción de la lesión, sin embargo, el resultado es significativo debido a que vismodegib logró disminuir la actividad tumoral, aunque no sea cuantificable con el método utilizado en el presente trabajo.

8.2 Paciente 2

Paciente masculino de 48 años, comenzó el tratamiento con vismodegib 150mg el 23 de febrero de 2018. Transcurrió el primer mes de tratamiento sin reacciones adversas, sin embargo al terminar el segundo mes presentó hemorragias y el conteo de plaquetas fue bajo. El paciente ha seguido el tratamiento por 10.32 meses y ha tenido una ligera disminución de la lesión (15.2298 % respecto a la lesión original)



Grafica 2. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 2



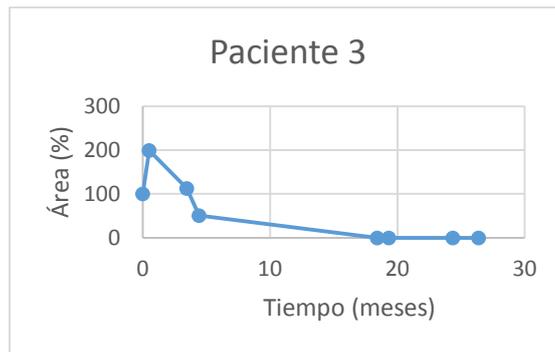
Imagen 3. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 2.

Se puede apreciar la destrucción tumoral y se logra ver un aumento del área ulcera. La reducción histopatológica de este paciente en 10.32 meses de tratamiento ha sido referentemente baja respecto al método utilizado. Sin embargo, el tratamiento ha sido notoriamente exitoso, porque si bien no se ha reducido en gran medida el área lesionada, la disminución en volumen es significativa.

Paciente 3

Paciente masculino de 72 años con 3 cirugías previas del área tumoral, en diciembre de 2014 recibió 30 radiaciones. El 08 de junio de 2016 se realizó una biopsia con la que se detectó la presencia de carcinoma basocelular. En junio de 2016 empezó tratamiento con imiquimod y posteriormente en septiembre del mismo año comenzó el tratamiento con vismodegib 150 mg. El tratamiento finalizó el 10 de julio de 2018. Respuesta total al finalizar el mismo

Como se puede observar en la gráfica, la lesión disminuyó al 100% en un periodo 26.7 meses, que va de junio de 2016, hasta octubre de 2018.



Grafica 3. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 3



Imagen 4. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 3

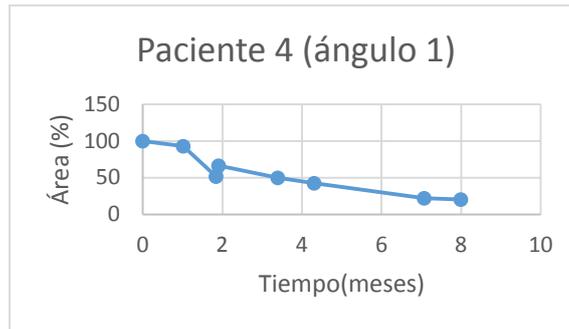
La respuesta clínica del paciente 3 para el tratamiento con vismodegib 150mg ha sido satisfactoria en su totalidad. Es evidente la desaparición clínica de la lesión tumoral en la parte inferior de la oreja derecha. Por lo tanto, la terapia con vismodegib, para el tratamiento de CBC localmente avanzado en el paciente 3, ha sido exitosa.

8.4 Paciente 4

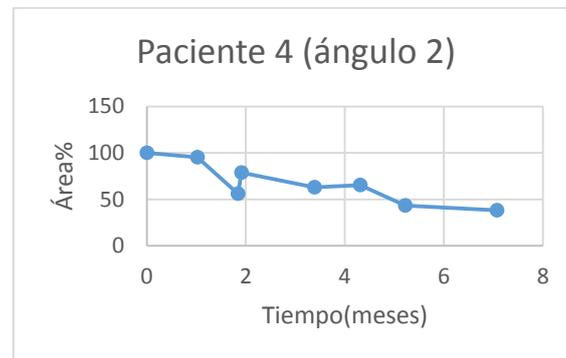
Paciente masculino de 68 años con antecedente de radiación por tiña de la piel cabelluda. Se ha sometido a 8 procedimientos quirúrgicos en el área tumoral y en el 2012 se le realizó una radioterapia de aceleración lineal de electrones (6MEVS 5000 Gy en 25 fracciones). Empezó tratamiento con vismodegib el mayo de 2018.

Para este caso se tomaron dos ángulos de medición, ya que la lesión del paciente no se podía visualizar en una sola toma. Por lo tanto el ángulo 1 abarca toda la zona frontal de la piel cabelluda, mientras que el ángulo dos abarca el lateral izquierdo de la piel cabelluda del paciente

Han transcurrido 7.99 meses desde mayo de 2018 hasta enero del 2019, y la lesión ha disminuido 79.9428515% y 61.90793% para el ángulo 1 y 2 respectivamente.



Grafica 4. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 4 (ángulo 1)



Grafica 5. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 4 (ángulo 2)



Imagen 5. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 4 (ángulo 1)



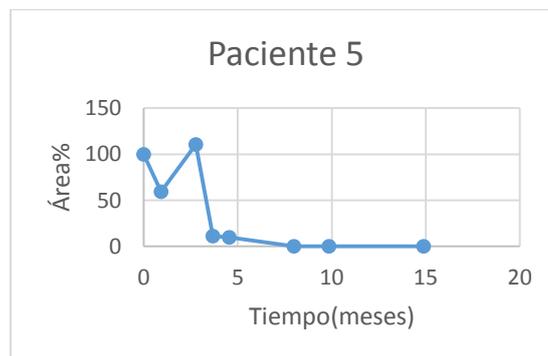
Imagen 6 . Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 4 (ángulo 2)

El caso 4 es el que han tenido la respuesta más significativa, rápida y eficaz al tratamiento. A lo largo de 8 meses sus lesiones disminuyeron en más del 50%. En las imágenes 4 y 5 se puede observar una notoria mejoría de la piel cabelluda. El lado derecho de la imagen numero 5 muestra una gran lesión ulcerada, pero se considera exitoso el tratamiento, ya que no es una lesión tumoral, es una pérdida del tejido óseo invadido.

El factor más significativo y el que da más relevancia al estudio es el tiempo, ya que es el paciente con menos tiempo en el tratamiento, y de la misma manera, es el que ha tenido la mejor respuesta al mismo.

8.5 Paciente 5

Paciente femenino de 94 años, comenzó el tratamiento como neadyuvancia con vismodegib el 09 de noviembre de 2017. En julio de 2018 la paciente se trasladó a Oncocirugía para resección del tejido residual. A lo largo de 14.89 meses, la lesión disminuyó en un 100%.



Grafica 6. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 5

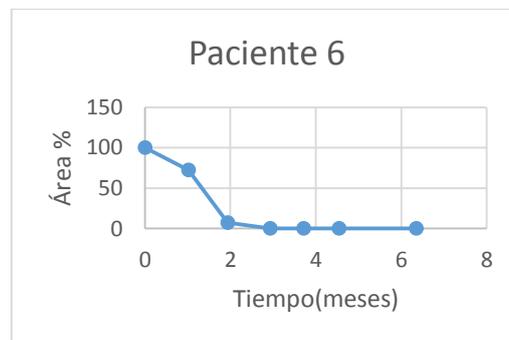


Imagen 7. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 5

La terapia neo-adyuvante con vismodegib, un inhibidor de la vía de hedgehog para el tratamiento del CBC; resultó ser un factor importante para que las lesiones provocadas por el tumor disminuyeran considerablemente y de esta manera se pudiera realizar la extirpación quirúrgica exitosamente.

8.6 Paciente 6

Paciente masculino de 71 años, diagnosticado con CBC desde hace 6 años. En mayo y junio de 2015 se sometió a una radioterapia de 25 sesiones, en julio de 2018 inició tratamiento con vismodegib 150 mg como neoadyuvancia y en enero de 2019 se le realizó una biopsia que reportaba actividad tumoral, sin embargo, al disminuir clínicamente la lesión de forma significativa, se remitió a oncología quirúrgica para resección de tumoración residual.



Grafica 7. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 6



Imagen 8. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 6



Imagen 9. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 6

Desde julio de 2018, hasta enero de 2019 transcurrieron, 6.35 meses y la lesión ha disminuido en un 100%. Vismodegib se utilizó como terapia adyuvante y la extirpación del tumor fue más sencilla y favorecedora para el paciente.

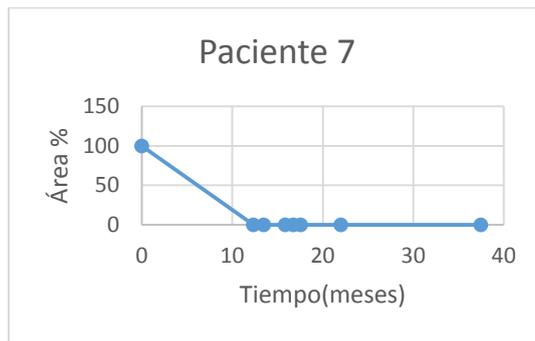
El tiempo es un factor determinante, ya que anteriormente el paciente había estado en tratamiento para el CBC, pero a diferencia de terapias anteriores, vismodegib fue el único tratamiento que logró la disminución de lesiones y a su vez la mejoría del paciente.

8.7 Paciente 7

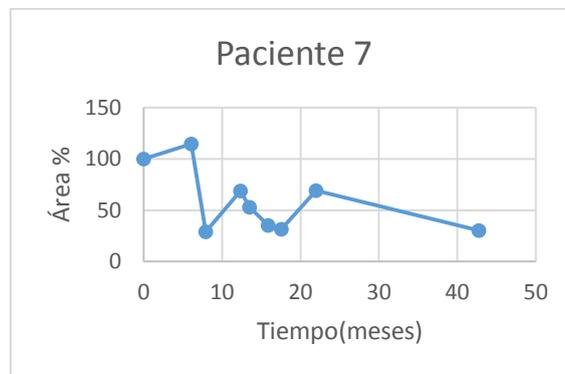
Paciente masculino de 85 años, ingresó al departamento de dermatología oncológica en mayo de 2015. Comenzó el tratamiento de vismodegib en mayo del mismo año. En mayo de 2018 se realizó un tratamiento de crioterapia y a lo largo del tratamiento tuvo pérdida excesiva de cabello.

Para la medición de las lesiones en el paciente 7, se utilizaron como referencia 3 ángulos, ya que contaba con lesiones distribuidas a lo largo de la cabeza y cara. El ángulo 1 se sitúa en el costado superior izquierdo del rostro del paciente a la altura de la ceja. El ángulo 2 se encuentra en el cuero cabelludo a la altura de la nuca y el ángulo tres, se ubica en el lateral derecho de la nuca.

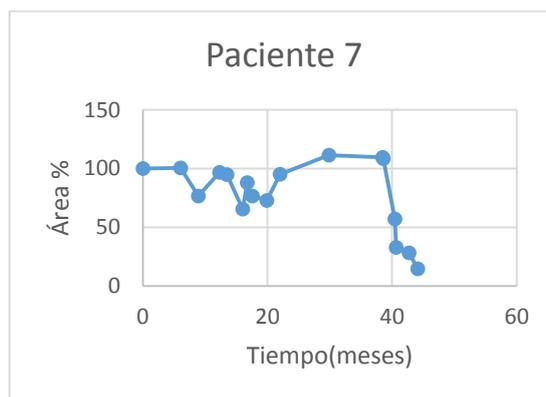
El paciente se sometió a un tratamiento con vismodegib desde Mayo de 2015 a octubre de 2018. Las lesiones a lo largo del tratamiento, visualizadas en los ángulos 1,2 y 3 han disminuido en un 100%, 69.8% y 85.4% respectivamente



Grafica 8. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7. (ángulo 1)



Grafica 9. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7. (ángulo 2)



Grafica 9. Evolución en porcentaje del área de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7. (ángulo 3)



Imagen 10. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7 (ángulo 1)



Imagen 11. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7 (ángulo 2)



Imagen 12. Evolución visual de la lesión durante el tratamiento con vismodegib. Paciente 7 (ángulo 3)

El paciente 7 ha estado en tratamiento por más tiempo (44.12 meses) respecto al resto de los pacientes incluidos en este estudio. Vismodegib como neo-adyuvancia ha ayudado a la significativa disminución del tumor, pero no a su completa eliminación.

9.- DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular es el tipo de cáncer de piel no melanoma con más prevalencia en el país. Existe una amplia variedad de subtipos, pero en este trabajo de investigación solamente se incluye el subtipo localmente avanzado.

Desde el punto de vista clínico, la principal característica de estos pacientes es la agresividad de su histo-patología. En esta investigación se expusieron 7 casos, 5 hombres (71.42 %) y 2 mujeres (28.58 %), todos mayores de 45 años. En todos los casos reportados, el tratamiento con vismodegib resultó en una mejoría para cada caso en particular.

El paciente 1 presentó un aumento en la lesión del 115.83 %, a pesar de esto, el tratamiento se considera exitoso ya que la mejoría se observa en la disminución de la actividad tumoral, más no en la eliminación del área ulcerada. Las lesiones en los pacientes 2, 4 y 7 han disminuido considerablemente, pero no han desaparecido. Por otro lado los pacientes 3, 5 y 6, han logrado eliminar en su totalidad la lesión, con una cicatrización al 100 %. Aunque no todos los pacientes han eliminado las lesiones por completo, la evidencia visual de su disminución y la mejoría estética es evidente.

El tiempo es una variable aún por evaluarse, en los pacientes 4 y 6 el medicamento actuó aproximadamente 6 meses. Las lesiones disminuyeron considerablemente para el paciente 4 y desaparecieron para el paciente 6. Por otro lado, aunque los pacientes 1, 2 y 7 llevan más tiempo de tratamiento (10 - 44.12 meses), la actividad tumoral solo ha disminuido de manera significativa pero sin llegar a considerar que existe una remisión de la enfermedad.

El medicamento debido a su precio, solo es recetado a pacientes con histopatologías muy graves (CBC metastásico localmente avanzado). En este trabajo de investigación se comprobó que si el paciente tiene acceso rápidamente al tratamiento después de su diagnóstico, los resultados son más favorecedores haciendo posible la disminución o eliminación de la lesión en menos tiempo, a diferencia, que si el paciente se somete a otros tratamientos orales o tópicos, esto teniendo en cuenta que la mejor opción es la extirpación quirúrgica

Si bien es un medicamento innovador y relativamente nuevo, hoy en día es la mejor opción para el tratamiento de carcinoma basocelular, y aunque el costo es poco accesible para la mayoría de los pacientes, es el único medicamento de su tipo que ha logrado una respuesta significativamente favorecedora para la disminución o eliminación de la actividad tumoral, para el aspecto físico del paciente y también para la mejora de la calidad de vida.

Los casos descritos en este trabajo de investigación, corresponden a CBC localmente avanzado, lo que implica que la lesiones ejemplificadas conllevan un mismo patrón. A pesar de todas las características descritas, y de la información proporcionada en este trabajo de investigación, se puede determinar que la incidencia de la enfermedad es más alta que la reportada en la estadística, y que el alto costo en la terapia, limita el fácil acceso. Esta es una de las razones por las cuales se sospecha que hay un bajo porcentaje de pacientes registrados con esta enfermedad en otras unidades médicas, además en la deficiencia en las técnicas de detección.

Debemos tener en cuenta que los 7 casos expuestos corresponden a carcinoma basocelular localmente avanzado, pero que la epidemiología es mayor a la reportada en esta investigación, esto nos hace pensar que si se trata la enfermedad en estadios más tempranos, se podría evitar el deterioro físico del paciente y la terapia podría durar menos tiempo, teniendo mejores resultados que los obtenidos actualmente.

Es importante el diagnóstico oportuno de la enfermedad, ya que la correcta terapia y los cuidados oportunos, llevarán a una mejora en la calidad de vida del paciente. Por otro lado, si

se diagnóstica de una manera rápida y correcta, la cantidad de casos reportados podría ser mayor y la terapia llegaría a ser de fácil acceso.

Vismodegib puede ser utilizado como principal tratamiento para el carcinoma basocelular localmente avanzado, o también como terapia adyuvante, y de esta manera hacer posible la reducción del tumor hasta que pueda ser extirparlo por completo de acuerdo a las dimensiones

10.- CONCLUSIONES

10.1 Se evaluó la efectividad de vismodegib para el tratamiento de carcinoma basocelular(CBC), resultando el único tratamiento que ha logrado una respuesta clínica favorecedora en la mayoría de los casos tratados, ya sea como tratamiento principal o como tratamiento adyuvante. Este trabajo de investigación, demuestra que vismodegib es el único medicamento que logra una mejoría significativamente rápida y eficaz para pacientes con CBC, el tiempo y la eficacia en la eliminación o disminución de tumores hacen a vismodegib la mejor opción para el tratamiento de CBC.

10.2 En México, el cáncer de piel representa el 14.7% de todas las neoplasias malignas, siendo el carcinoma basocelular el tipo de cáncer de piel no melanoma con más incidencia en los últimos 30 años. Comparando el número de derechohabientes del ISSSTE diagnosticados con CBC, contra las estadísticas que reportan el incremento de la enfermedad en los últimos años, se puede concluir que la incidencia de la enfermedad no es la misma que la reportada. El ISSSTE actualmente cuenta con 13, 347, 389 derechohabientes, de los cuales, solamente 7 pacientes han sido diagnosticados con CBC. Por esta razón en el presente trabajo de investigación, se deduce que la epidemiología es mayor ya que no se están diagnosticando oportunamente todos los casos de CBC en el país. Esto lo podemos atribuir al precio excesivo de tratamientos eficaces o a la deficiencia para dar un diagnóstico oportuno.

10.3 Actualmente el ISSSTE cuenta exclusivamente con 7 pacientes diagnosticados con CBC que utilizan como tratamiento principal o adyuvante vismodegib 150 mg. Periódicamente se reportó la evolución de los pacientes, en donde por medio de fotografías tomadas por el médico titular del área de dermatología oncológica, se veía reflejado el progreso que tenían los pacientes a lo largo de sus visitas médicas. Los recursos gráficos que se proporcionaron para la realización del presente trabajo de investigación, demostraron que el tiempo es la variable que más tiene impacto dentro del estudio. Se puede concluir que si el tratamiento se adquiere en una etapa temprana de la enfermedad, la mejoría es casi inmediata y los tumores desaparecen o disminuyen de forma considerable.

Vismodegib 150 mg es considerado el tratamiento para CBC más efectivo dentro del mercado, ya que se ha demostrado su efectividad en diferentes casos clínicos, y en todos ha mostrado una respuesta favorecedora para la recuperación de los pacientes. Debido al excesivo costo de la terapia es difícil la adquisición del tratamiento, sin embargo, la respuesta favorecedora del tratamiento dará paso a que más personas puedan tener acceso a una terapia que contrarreste la enfermedad de una manera efectiva y rápida.

11.- RECOMENDACIÓN

Aunque por el momento, vismodegib es el único medicamento con resultados efectivos para el tratamiento de CBC, la terapia es de muy costosa; por lo que si el tratamiento fuera más accesible se podría dar una mejor calidad de vida a los pacientes diagnosticados y por lo tanto también llegaría a más beneficiarios. Con este trabajo de investigación se pretende que haya un mayor número de casos detectados y de esta manera vismodegib pueda ser incluido en el cuadro básico de medicamentos del ISSSTE.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. Zoraida C. López Cruz. Incidencia de carcinoma basocelular y epidermoide. *Dermatología Rev Mex* 2007;51(4):149-53
2. OMS Organización Mundial de la Salud [Internet]: España: OMS;2014 [Actualizado Feb 2017, citado 8 Ene 2018] Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
3. De la Garza S. Jaime D., Juárez S. Paula. El cáncer [Internet]: Primera edición: México (NL); 2014 [Citado 8 Ene 2018] Disponible en:
https://issuu.com/rodrigosotomoreno/docs/libro_cancer
4. 3.- INEGI Instituto Nacional de Estadística y Geografía [Internet]: México:2015 [Actualizado 1 Feb 2017, citado 8 Ene 2018] Disponible en:
http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/cancer2017_Nal.pdf
5. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, MoralesRuán C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. Health and nutrition status of older adults in Mexico: results of a national probabilistic survey. *Sal Pub Mex* 2008; 50: 383-9.
6. Martínez-Palomino G, Vallejo M, García-Moreno J, López-Pérez M, Díaz-Granados R, Badillo-Castillo MO, Garza-Rodarte A. Comparison of traditional cardiovascular risk factors frequency among women of different education levels. *Arch Cardiol Mex* 2008; 78: 285-92.
7. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México. 1999. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología.
8. R. M. Gutiérrez Vidrio. Cáncer de piel. *Rev Fac Med UNAM*. 2003;46 (4): 166-171. Disponible en:
<http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no46-4/RFM46411.pdf>
9. P. Castañeda Gameros y J. Eljure Téllez. El cáncer de piel, un problema actual. *Revista de la facultad de medicina UNAM*. 2016; 59(2).
10. Shalini V. Mohan& Anne Lynn S. Chang. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Derm Rep* 2014); 3:40–45
11. Andrzej A. Dlugosz, M.D. Moshe Talpaz, M.D. Following the Hedgehog to New Cancer Therapies. *NEJM.org*. 2009; 361(12): 1202-1205. Disponible en:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe0906092>

12. Kai Yuen Wong, Kate Fife† John T. Lear, Richard D. Price, Amer J. Durrani. Vismodegib for Locally Advanced Periocular and Orbital Basal Cell Carcinoma: A Review of 15 Consecutive Cases. PRS Global OPEN. 24 July 2017; 1-6 Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548583/pdf/gox-5-e1424.pdf>
13. Alexander G. Marzuka, MD and Samuel E. Book, MD. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology and management. Yale Journal of Biology and Medicine. 2015; 88: 167-169.
14. A. Elizondo Cerdas. Carcinoma basocelular: visión histopatológica. Revista médica de Costa Rica y Centroamerica. 2014; LXXI (610): 317 – 320.
15. G. Rodríguez, A. Acosta de Hart. El informe histológico del carcinoma basocelular. Biomédica. 2001; 21: 207-2015.
16. M. McCusker, N. Basset- Seguin, R.Dummer, K.Lewis, D. Schadendorf. Metastatic basal cell carcinoma: Prognosis dependen ton anatomic side an spread of disease. European Journal of Cancer. 2014; 50: 774-783. Disponible en:
www.sciencedirect.com
17. P. Pivade Freitas, C. Galusni Senna, M. Tabai, C.Takahiro Chone, A. Altemani. Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Rare Manifestation of a Common Disease. Case Reports in Medicine. 2017; Article ID 8929745: 4 paginas. Disponible en:
<https://doi.org/10.1155/2017/8929745>
18. Nccn.org [Internet]: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) and the NCCN Drugs & Biologics Compendium (NCCN Compendium®) for Basal Cell Skin Cancer, Dermatofibrosarcoma Protuberans, Merkel Cell Carcinoma, and Squamous Cell Skin Cancer. 2019 [Actualizado 2016, citado Agosto 2019] Disponible en:
<https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=661>
19. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, et al. Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections - United States, 1982-2030. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:591
20. Saucedo-Rangel P, Gutiérrez-Vidrio RM, Medina-Bojórquez A. Cáncer de piel en el Centro Dermatológico Pascua. Estudio epidemiológico de 10 años. Dermatol Rev Mex 2005;49:231-239.

Vo. Bo de los asesoras respecto a los contenidos académicos



Asesor interno.

M. en C. Alma Elena Ibarra Cázares
Profesora Asociada "D" Tiempo Completo
Número económico. 32807



Asesor Externo.

M. en C. Eduardo Soei Sarmiento
Sánchez.
Jefe de farmacia y centro de mezclas.
Número económico. 352508