

**UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGIA**

*Tesis para optar por el grado académico de  
Licenciatura en Medicina y Cirugía*

**Biomarcadores moleculares en el melanoma:  
utilidad, diagnóstico, pronóstico y selección de  
tratamiento. Revisión sistemática, 2019-2024**

Jose Alonso Rojas Vargas

Junio 2024

## Tabla de contenido

### Tabla de contenido

INDICE DE TABLAS .....	4
INDICE DE FIGURAS .....	5
AGRADECIMIENTOS.....	6
DEDICATORIA .....	7
RESUMEN .....	8
CAPÍTULO I.....	12
EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	12
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	21
2.1 CONTEXTO TEÓRICO.....	23
3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN .....	45
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN .....	45
3.3 UNIDADES DE ANALISIS Y OBJETIVOS.....	45
3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORAMACIÓN .....	48
3.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	49
3.6 POCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	49
3.7 ORGANIZACIÓN DE DATOS.....	50
3.8 ANALISIS DE DATOS .....	51
CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	52
4.1 GENERALIDADES .....	53
4.2 PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	53
4.3 LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN Y SUS DESCRIPCIONES. ....	54
CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.....	68
5.1 VALOR CLÍNICO DE BIOMARCADORES EN MELANOMA .....	69
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	72
6.1 Conclusiones.....	73
6.2 Recomendaciones.....	74
BIBLIOGRAFIA .....	75
GLOSARIO .....	80
DECLARACIÓN JURADA .....	81

<b>CARTAS DE APROBACIÓN.....</b>	<b>82</b>
<b>CARTA DEL LECTOR.....</b>	<b>83</b>
<b>AUTORIZACIÓN DEL CENIT .....</b>	<b>84</b>

## **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión.....	30
Tabla 2: Listado de estudios incluidos.....	48

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1: Grafico de sensibilidad y especificidad .....	32
Figura 2: Grafico de falsos positivos y falsos negativos.....	33

## **AGRADECIMIENTOS**

El esfuerzo, paciencia y apoyo que recibí durante el proceso de mi carrera se lo debo a mi familia y a personas cercanas, aquellos quienes en el día a día estuvieron en mi proceso de convertirme en profesional; sin embargo, primero está Dios que sin él nada de esto sería posible y me guió las pautas para una carrera de muchos éxitos

A la UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA, por abrirme las puertas de sus instalaciones y con profesionales de vocación que con paciencia nos transmitieron mucho conocimiento.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, quienes han estado desde el primer momento en todas mis decisiones, son mi principal fortaleza y motivación a cada día dar mi mejor esfuerzo. Gracias por el amor incondicional, paciencia, palabras de apoyo y confianza. Este es un logro tanto mío como de ustedes, porque sin su sacrificio, no habría sido posible llegar a cumplir esta meta.

## RESUMEN

**Introducción:** el melanoma es una neoplasia maligna altamente agresiva cuya incidencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas. Esta neoplasia es un tumor que se origina a partir de los melanocitos estas células que poseen mecanismos de supervivencia capaces de contrarrestar factores dañinos como la radiación UV. Dada su alta capacidad metastásica el diagnóstico temprano es elemental para mejorar el pronóstico y seleccionar el tratamiento más adecuado.

**Objetivo general:** determinar si lo biomarcadores moleculares en el melanoma tienen valor diagnóstico, pronóstico y en la selección de tratamiento, desde el 2019 hasta junio del 2024.

**Metodología:** la investigación es una revisión sistemática de publicaciones extraídas de artículos sobre el valor diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento de biomarcadores moleculares en melanoma, se realiza la búsqueda en Google académico, SCIElo, PubMed, EBSCO, Elibro, Access Medicina, Fitzpatrick, con fecha entre el 2019 y 2024. Se hicieron restricciones correspondientes.

**Discusión:** la investigación tiene evalúa el valor diagnóstico, pronóstico y la selección de tratamiento de distintos biomarcadores moleculares, se analizaron marcadores como HMB-45, S100, SOX10 y MITF, estos han demostrado alta sensibilidad y especificidad en la detección de esta patología, la investigación busca contribuir a la identificación de herramientas moleculares que permitan una mejor identificación de melanoma y optimización de la selección de estrategias terapéuticas.

**Conclusión:** el melanoma es una patología sumamente agresiva, la cual presenta como piedra angular de su tratamiento un diagnóstico temprano, los biomarcadores ayudan en este proceso, así mismo favoreciendo un pronóstico positivo y una elección de tratamiento menos invasivo.

## SUMERY

**Introduction:** melanoma is a highly aggressive malignant neoplasm whose incidence has increased significantly in recent decades. This neoplasm is a tumor that originates from melanocytes, these cells that have survival mechanisms capable of counteracting harmful factors such as UV radiation. Given its high metastatic capacity, early diagnosis is essential to improve the prognosis and select the most appropriate treatment.

General objective: To determine whether molecular biomarkers in melanoma have diagnostic, prognostic and treatment selection value, from 2019 to June 2024.

**Methodology:** the research is a systematic review of publications extracted from articles on the diagnostic, prognostic and treatment selection value of molecular biomarkers in melanoma. The search is carried out in Google Scholar, SCIElo, PubMed, EBSCO, Elibro, Access Medicine, Fitzpatrick, dated between 2019 and 2024. Corresponding restrictions were made.

**Discussion:** the research has evaluated the diagnostic value, prognosis and treatment selection of different molecular biomarkers. Markers such as HMB-45, S100, SOX10 and MITF were analyzed, these have shown high sensitivity and specificity in the detection of this

pathology. The research seeks to contribute to the identification of molecular tools that allow a better identification of melanoma and optimization of the selection of therapeutic strategies.

**Conclusion:** melanoma is an extremely aggressive pathology, which presents as a cornerstone of its treatment an early diagnosis. Biomarkers help in this process, also favoring a positive prognosis and a choice of less invasive treatment.

**CAPÍTULO I**  
**EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**



## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1.1 Antecedentes del problema**

Con más de 1,5 millones de casos nuevos estimados en 2020, los cánceres de piel son el grupo de cánceres más comúnmente diagnosticado a nivel mundial. Los melanomas malignos representan aproximadamente 1 de cada 5 de estos cánceres, con aproximadamente 325 000 casos estimados a nivel mundial en 2020. (Arnold Melina, 2022)

Históricamente es considerada una enfermedad rara, las tasas de incidencia de melanoma han aumentado durante los últimos 50 años en poblaciones de piel clara de ascendencia europea.

Gran parte de este aumento se debe probablemente a una mayor exposición de las poblaciones vulnerables a la radiación UV principalmente de manera intermitente, un factor de riesgo importante es la exposición al sol; sin embargo, no es el único factor de riesgo en esta patología. (Arnold Melina, 2022)

Según estimaciones globales recientes, más de tres cuartas partes de todos los casos de melanoma recién diagnosticados pueden atribuirse a la radiación UV.

En los últimos 15 años, el número de nuevos melanomas invasivos diagnosticados anualmente aumentó un 46%, en los últimos diez años, el número de nuevos melanomas invasivos diagnosticados anualmente aumentó un 32% y en los últimos cinco años, el número de nuevos melanomas invasivos diagnosticados anualmente aumentó un 16%.<sup>3,13</sup> (Aimatmelanomafoundation, 2025)

Se debe tener en cuenta que el número de melanomas invasivos diagnosticados en Estados Unidos en 2007 fue de sólo 59,944, mientras que en 2025 se estima que el número superará los 104,000. (Aimatmelanomafoundation, 2025)

Actualmente el descubrimiento de biomarcadores es una fuente importante de investigación entre diferentes desarrolladores de terapias de atención médica, el primer biomarcador de

cáncer se informó hace más de 170 años. (Ben Norris, 2023)

La cadena ligera libre de inmunoglobulina, identificada en la mayoría de los pacientes con mieloma en un estudio de 1848, se considera ampliamente el primer ejemplo de biomarcador. Esta investigación se le atribuye a Dr. Henry Bence Jones en el año 1847. (Ben Norris, 2023)

La compañía Lilly España en diciembre del 2020 expone en el artículo " El potencial inexplorado de las pruebas con biomarcadores en oncología ", que Europa está perdiendo importantes oportunidades para ayudar a los pacientes con cáncer y otras enfermedades graves. Los rápidos y continuos avances en las pruebas de biomarcadores no se corresponden con la velocidad a la que son adoptados en los sistemas de salud, y esto está obstaculizando tanto la atención al paciente, como la innovación. También se corre el riesgo de costarle a los sistemas de salud, la oportunidad de hacer que sus servicios sean más eficientes y, con el tiempo, más económicos.

En el artículo "Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer", se mencionan algunos ejemplos de biomarcadores utilizados en el diagnóstico de distintos tipos de cáncer son los clínicos con los sitios metastásicos, de sangre con células T, fecales de microbiota intestinal, entre otros. Todos estos biomarcadores proporcionan grandes aportes en

el pronóstico de la supervivencia y el monitoreo de tratamientos en distintos tipos de cáncer. (Camacho-Sánchez et al., 2023)

El director de Moderna indicó a la AFP que la vacuna experimental contra el melanoma que se elaboró en su compañía podría estar disponible en tan solo dos años lo que supondría un paso histórico a la patología, se estima que en 2020 se produjeron a nivel mundial 325 000 nuevos casos y 57 000 muertes por la enfermedad. (Manuel Bermúdez, 2023)

Jorge Mestre Ferrándiz en el 2023 en el estudio de " Los biomarcadores como motor de la medicina de precisión en oncología " dice que el avance de la Medicina de Precisión se presenta como una oportunidad para dar un impulso significativo en la prevención, identificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes oncológicos. Existen muchas definiciones de Medicina de Precisión, pero la más extendida, la del propio National Institutes of Health (NIH) en EE.UU., la caracteriza como "un abordaje emergente para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad que tiene en cuenta la variabilidad individual, ambiental y estilo de vida de cada persona" (Peiró Moreno y del Llano Señarís, 2019).

El nuevo abordaje de la salud que plantea la Medicina de Precisión es posible gracias a los avances en el conocimiento genético de las enfermedades, y a los avances tecnológicos en análisis y almacenamiento de datos. La Medicina de Precisión permite la personalización de la asistencia sanitaria, y su tratamiento farmacológico.

La exposición ocupacional a la radiación solar ultravioleta, tal y como se reporta en el comunicado de prensa "Trabajar bajo el sol causa una de cada tres muertes por cáncer de piel no melanomatoso, según la OMS y la OIT", es el factor de riesgo relacionado con el trabajo que presenta la tercera mayor carga atribuible de muertes por cáncer a nivel mundial. Entre

2000 y 2019, las muertes por cáncer de piel atribuibles a la exposición ocupacional a la luz solar casi se duplicaron. (Organización Mundial de la Salud, 2023)

Montero-Zeledón et al., en el artículo "análisis de imágenes y cuantificación del color para el diagnóstico del cáncer de piel tipo melanoma en Costa Rica", publicado en el año 2022, menciona que el melanoma es de los tipos de neoplasias más agresivos, cuya incidencia en Costa Rica ha ido en aumento. El cáncer de piel es el de mayor incidencia en Costa Rica, aproximadamente 50 de cada 100 000 habitantes en Costa Rica son diagnosticados con dicha patología cada año (p.3).

En el año 2024, la diputada Priscilla Vindas impulsa el proyecto de ley 23.583: Ley de promoción del uso de filtro solar y prevención del cáncer de piel; este propone obligar a los patronos a brindar, de manera gratuita, bloqueador solar si el trabajador realiza sus labores expuesto al sol en horarios entre las 10 horas a las 14 horas. Este mismo proyecto, por su parte, busca dejar considerar el filtro solar como un producto cosmético, sino como un medicamento, bajando el IVA de un 13% a un 2%. (Cordero Parra, 2024)

Según las estimaciones, la exposición ocupacional a la radiación solar ultravioleta es el factor de riesgo relacionado con el trabajo que presenta la tercera mayor carga atribuible de muertes por cáncer a nivel mundial. Entre 2000 y 2019, las muertes por cáncer de piel atribuibles a la exposición ocupacional a la luz solar casi se duplicaron: aumentaron de 10 088 en 2000 a 18 960 en 2019, esto es, un 88%.

### **1.1.2 Delimitación del problema**

La investigación corresponde a una revisión sistemática donde se estudian a pacientes con melanoma a nivel internacional, con la finalidad de conocer la utilidad diagnóstica, pronóstica y en la selección de tratamiento de los biomarcadores moleculares. Para ello se tomará en cuenta pacientes diagnosticados con melanoma de cualquier edad, raza, sexo, nivel económico y educativo.

### **1.1.3 Justificación**

A través de los últimos años, se ha experimentado un aumento en la incidencia de cáncer de piel. El cambio climático, los estilos de vida relacionados a la exposición intermitente o continua al sol, como pueden ser algunas ocupaciones o viajar a sitios soleados para vacacionar, el alto costo de la vida que limita el acceso a bloqueadores solares, envejecimiento de la población, entre muchos otros factores están en relación estrecha con dicho fenómeno.

El melanoma es considerado el tipo de cáncer de piel más agresivo y letal, debido a su progresión y diseminación rápida. Es por ello, que al momento de su detección suele encontrarse muy avanzado, dificultando su tratamiento y asociando, como consecuencia, una alta mortalidad.

Entre los datos más relevantes salen a luz que la mayoría de las personas (59 %) usa el protector solar solo en la temporada de verano o primavera, es decir, cuando hay mayor evidencia de rayos solares. Solamente la quinta parte (20 %) es consciente que los rayos UV están presentes todo el año, por lo tanto solo usan el bloqueador en temporadas de verano o primavera. (Oncosalud, 2020)

Durante muchos años, se ha considerado que los protectores solares ofrecen una protección uniforme, independientemente del Factor de Protección Solar (FPS). Esta percepción ha

llevado a que una parte significativa de la población no otorgue la debida importancia al FPS de los productos que utilizan, ya sea que este sea de 10 o de 90. Sin embargo, dicha concepción es peligrosa, ya que no todos los niveles de FPS garantizan una protección adecuada frente al riesgo de desarrollar cáncer de piel entre otras patologías.

La necesidad de concientizar a la población acerca de la relevancia del FPS en los protectores solares resulta crucial en el contexto nacional. Según datos de la Caja Costarricense de Seguro Social, en el año 2010 se registraron 401 casos de hospitalización asociados a tumores cutáneos. Esta cifra equivale a más de un caso diario, lo que evidencia la insuficiencia de información disponible para la población en relación con la prevención de este tipo de enfermedades.(María José Zamora, 2024)

De acuerdo con la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), se recomienda el uso de protectores solares con un FPS entre 15 y 50, dado que no existe evidencia científica que respalde la eficacia superior de los productos con FPS mayores a 50.

Este aspecto es relevante, ya que muchas personas que utilizan productos con altos niveles de FPS pueden desarrollar una falsa sensación de seguridad. Esto podría derivar en la aplicación insuficiente del protector o en una menor frecuencia de uso, reduciendo así la efectividad del producto.

El protector solar ideal debe situarse en un rango de FPS entre 15 y 50, además de contar con una etiqueta que indique que es de "amplio espectro". Esta denominación asegura que el producto ofrece protección tanto frente a los rayos UVA como a los UVB, proporcionando una cobertura integral y adecuada para prevenir el daño solar.

Actualmente la mayoría de personas (47 %) tiene como razón principal el uso de bloqueador para evitar el envejecimiento por las arrugas de la piel y el 37 % de personas son conscientes que el uso principal del bloqueador es para prevenir el cáncer de piel. (Oncosalud, 2020)

A inicios del 2023 la asociación americana contra el cáncer hizo una investigación en la cual se estimaba que van a existir 97,610 nuevos casos de melanoma (alrededor de 57,120 en hombres y 39,490 en mujeres) y de estos fallecerían aproximadamente 7,990 personas (5,420 hombres y 2,570 mujeres) a causa de melanoma. Esto corresponde de un 8.18% de las personas con diagnóstico nuevo de melanoma. (American Cancer Society, 2023)

Actualmente, los criterios ABCDE (asimetría, bordes irregulares, color heterogéneo, diámetro mayor 6 milímetros y evolución sospechosa) siguen siendo la piedra angular en la detección del melanoma; sin embargo, los biomarcadores han demostrado ser de utilidad para llevar a cabo un diagnóstico precoz y sensible, favoreciendo la tasa de curación y el pronóstico.

Lo expuesto anteriormente es de especial importancia, pues el desarrollo de investigaciones clínicas, revisiones sistemáticas y metaanálisis orientadas a la investigación de biomarcadores y otros métodos diagnósticos favorece la identificación de nuevas y modernas estrategias para la identificación de tumores cutáneos malignos tipo melanoma, que favorezcan al paciente mediante el diagnóstico precoz, y, con ello, todas las ventajas terapéuticas y de pronóstico que este representa.

La revisión sistemática está motivada por la creciente necesidad de generar datos de alta confianza que, permitan valorar la efectividad y aplicabilidad de nuevos métodos diagnósticos, orientados a la detección precoz del melanoma en la población.

## **1.2 REDACCIÓN DEL PROBLEMA CENTRAL: PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los biomarcadores moleculares en el melanoma tienen valor diagnóstico, pronóstico y ayudan a seleccionar el tratamiento?

## **1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### 1.3.1 Objetivo general

- Determinar si los biomarcadores moleculares en el melanoma tienen valor diagnóstico, pronóstico y en la selección de tratamiento, desde el 2019 hasta junio del 2024.

### 1.3.2 Objetivos específicos

- Identificar el valor diagnóstico de los biomarcadores moleculares en el melanoma.
- Reconocer si los biomarcadores moleculares en melanoma tienen valor pronóstico.
- Vincular el uso de biomarcadores moleculares para la selección de tratamiento en el melanoma.

**CAPÍTULO II**  
**MARCO TEÓRICO**

## 2.1 CONTEXTO TEÓRICO

### 2.1.1 Etimología e historia

“La palabra melanoma hace referencia a un tumor oscuro, es un tipo de tumor maligno originado en las células melanocíticas, el tipo más común es el cutáneo pero también se desarrollan melanomas en la membrana mucosa, uveal o incluso meníngea”. (Fitzpatrick, 2014)

Es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de metástasis. Produce una neoformación cutánea pigmentada, plana o exofítica, curable durante la etapa inicial pero que sin tratamiento es de rápido avance, pudiendo provocar metástasis linfáticas y hematógenas que provocan alta mortalidad. (Fitzpatrick, 2014)

El melanoma es entre los tipos de cáncer de piel el que más preocupación causa entre las personas, ya que este tiene altas tasas de morbilidad y complementario a esto la incidencia del mismo ha ido en aumento.

Las primeras referencias de la presencia de esta patología corresponden a Hipócrates en el siglo V a.C., si bien no fue hasta el siglo XIX cuando se le reconoció como enfermedad específica y empezaron a publicarse los primeros casos en la bibliografía médica.

Fue a partir de entonces comenzaron a comprenderse aspectos clínicos, anatomopatológicos y la forma de diseminación. A fines de ese mismo siglo se propusieron tratamientos quirúrgicos que sirvieron de guía para el tratamiento del melanoma por varias décadas. Las primeras

descripciones de la enfermedad se remontan al siglo V a.C. y se atribuyen a Hipócrates cuando hacía referencia a un tumor negro fatal. (Mejía Espinoza y Zapata Muñoz, 2020)

“Jean Cruveilhier, alumno de Dupuytren, presentó su tesis doctoral en 1816 sobre anatomía patológica general e incluyó una referencia de la mélanose. Más adelante publicó el texto de patología titulado “Anatomie Pathologique du Corps Humain “en el que se encuentran las primeras descripciones de melanomas de mano, pie y vulva con dibujos hechos por él mismo. También fue el primero en reportar metástasis de melanoma en corazón y en intestino delgado”. (Mejía Espinoza y Zapata Muñoz, 2020)

“William Norris, médico general que describió detalladamente en 1820 el caso de un hombre con melanoma lo llamó enfermedad fungoide y fue documentando la progresión de la enfermedad a lo largo de tres años y posterior autopsia. Comenta sobre este caso: «el padre del paciente murió de la misma enfermedad, un tumor originado sobre un nevo; mi paciente y su hijo tienen numerosos nevos en varias partes del cuerpo. Estos hechos, junto con otro caso que he conocido, me inclinan a pensar que esta enfermedad es hereditaria”. (Mejía Espinoza y Zapata Muñoz, 2020)

Esta observación constituye la primera descripción del síndrome de nevo con atipia familiar y la primera guía para pensar en el melanoma como una enfermedad de carácter hereditario. En la actualidad se conoce que al menos del 10 a 20% de los melanomas son hereditarios.

Los casos de documentación fueron en aumento por varios autores como lo son: Thomas Fawcington quien documentó un caso de un paciente que desarrolló melanoma ocular posterior a un traumatismo, Isaac Parrish quien documentó el primer caso en Estados Unidos, John Hunter quien extirpó en 1787 el primer melanoma documentado, entre muchos más autores, gracias a todos los casos documentados actualmente se cuenta con gran disponibilidad de información sobre la patología.

### **2.1.2 Etiología**

Se cree que la radiación ultravioleta es el factor individual causal más importante, pero como hasta el 50% de las lesiones de melanoma maligno se forman en sitios no expuestos, deben participar otros factores, la propensión de los pacientes con síndrome de lunar displásico y grandes nevos melanocíticos congénitos a desarrollar esta neoplasia sugiere que en algunos casos también participan factores del desarrollo. (American Cancer Society, 2019)

Existe cierta evidencia de que los episodios de exposición solar intensa en periodos cortos, con quemadura solar, pueden ser muy dañinos. Esto podría explicar el por qué el melanoma maligno es relativamente frecuente en áreas de la piel que solo se exponen al sol de forma ocasional. (American Cancer Society, 2019)

La pigmentación clara de la piel, el cabello rubio o pelirrojo, los ojos azules o verdes, la tendencia prominente a la formación de pecas y la tendencia a las quemaduras solares con fototipos cutáneos I-II de Fitzpatrick son características fenotípicas asociadas con un aumento del riesgo de melanoma de 2 a 3 veces. (Fitzpatrick, 2019)

El melanoma ocurre con mucha menos frecuencia en la piel tipo V-VI, lo que sugiere que el pigmento de la piel juega un papel protector. Esto se explica, por supuesto, por la diferente fotosensibilidad y la capacidad de bronceado. (Fitzpatrick, 2019)

Se estima que los pacientes con melanoma familiar representan aproximadamente del 5% al 12% de todos los pacientes con melanoma. Tener un familiar de primer grado con melanoma duplica el riesgo de melanoma, mientras que tener 3 o más familiares de primer grado con melanoma aumenta el riesgo de 35 a 70 veces. (Instituto Nacional del Cáncer, 2024)

Parte de este riesgo puede atribuirse a factores de riesgo compartidos, como el fototipo de la piel, múltiples nevos y exposición solar excesiva. Históricamente, la asociación entre el melanoma familiar y los nevos atípicos, el síndrome de lunar-melanoma familiar atípico múltiple y el síndrome de nevos displásico. (Instituto Nacional del Cáncer, 2024)

Los pacientes con melanoma familiar suelen tener melanoma de aparición más temprana y múltiples tumores primarios, así como nevos atípicos. Además, los pacientes con melanoma familiar tienen un mayor riesgo de cánceres internos, como cáncer de páncreas o tumores del SNC. (Instituto Nacional del Cáncer, 2024)

Diferentes genes son responsables del desarrollo del melanoma hereditario y las alteraciones genéticas suelen aumentar el riesgo de cáncer a través de tres mecanismos principales: la activación de oncogenes, la pérdida de genes supresores de tumores o el aumento de la inestabilidad cromosómica. Mutaciones hereditarias en CDKN2A , CDK4 , POT1 y TERT confieren un 60% a 90% de riesgo de por vida de melanoma. (Fitzpatrick, 2019)

### **2.1.3 Epidemiología**

La incidencia del melanoma ha aumentado significativamente en todo el mundo durante las últimas décadas. Es principalmente un tumor de personas de piel clara de regiones más desarrolladas. Hay una baja incidencia anual en toda la población mundial de 3,0 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, por lo que no se encuentra entre los 10 principales cánceres del mundo. La incidencia más alta de melanoma se reporta en Australia/Nueva Zelanda con alrededor de 35 casos nuevos por año y una población de 100 000 habitantes, seguida por el norte de Europa y América del Norte. (Fitzpatrick, 2019).

En el año 2016, se diagnosticarán aproximadamente 76 380 casos nuevos de melanoma en los Estados Unidos de América, lo que se traducirá en una incidencia anual de 21,8 casos nuevos por cada 100 000 habitantes. En Europa, las tasas de incidencia son más bajas, con una incidencia anual de 13,5 nuevos casos por 100.000 habitantes y grandes diferencias entre países europeos, con la mayor incidencia en Suiza para los hombres y en Dinamarca para las mujeres (Fitzpatrick, 2019).

En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con 14.1 %. Según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología ha aumentado hasta 500 % en los últimos años, y de acuerdo con un estudio retrospectivo basado en los datos del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, la incidencia global de melanoma calculada fue de 1.01/100 mil habitantes. Según la estadística más reciente de el Servicio de

Dermatología, desde 2003 se han identificado entre dos y cuatro casos nuevos por año. (Fuente García, Ocampo 2019)

Afecta a todas las razas, pero es más frecuente en caucásicos, en quienes la incidencia se ha triplicado en los últimos 40 años. Afecta a los dos sexos; se manifiesta más entre los 20 y 60 años. Es una de las neoplasias más comunes de adultos jóvenes y es más frecuente en mujeres de 25 a 29 años. (Fuente García, Ocampo 2019)

En los varones se presenta con mayor frecuencia en tronco y en las mujeres en extremidades inferiores. Los hombres tienen mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que desarrollan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y en etapas más avanzadas, menor conocimiento de las medidas preventivas y menor respuesta a las estrategias públicas de educación para la salud. (Fuente García, Ocampo 2019)

#### **2.1.4 Tipos de melanoma**

Melanoma de extensión superficial: Es el subtipo más común, aproximadamente el 70% de todos los melanomas cutáneos. Se diagnóstica en áreas expuestas al sol de forma intermitente, con mayor frecuencia en mujeres en extremidades inferiores y en hombres en la parte superior de la espalda. La clínica tiene bordes y pigmentación irregulares, pero se puede presentar sutilmente como un área focal discreta de oscurecimiento dentro de un nevus preexistente. Este subtipo se asocia con nevus preexistentes. A menudo es una lesión que cambia lentamente durante meses o años. Puede confundirse con un nevus atípico o queratosis seborreica. (Fitzpatrick, 2019).

Melanoma nodular: Es el segundo subtipo de melanoma más común, aproximadamente del 15 al 30% de todos los melanomas. El sitio más frecuente es el tronco. Tiene una rápida evolución, surgiendo durante varias semanas o meses. A menudo carece de una fase de crecimiento radial aparente.

Usualmente comienza de novo, y aparece como una lesión elevada de color azul oscuro uniforme o rojo azulado, pero 5% presenta amelanosis. Las lesiones tempranas carecen de asimetría, con bordes regulares y color uniforme. Existe una asociación con múltiples nevus melanocíticos. Las lesiones amelanóticas se pueden confundirse con carcinoma basocelular, granuloma piógeno hemangioma y las lesiones pigmentadas pueden confundirse con nevus azules o carcinomas basocelulares pigmentados. (Fitzpatrick, 2019).

Lentigo maligno y lentigo maligno melanoma: Es un melanoma in situ con una fase de crecimiento radial prolongada que eventualmente se vuelve invasivo y luego se llama lentigo maligno melanoma. Constituye el 10 al 15% de los melanomas cutáneos. Se diagnostica con mayor frecuencia entre la séptima y octava década. La ubicación más común es en la expuesta crónicamente al sol como la cara, mejillas, nariz, cuello, cuero cabelludo y orejas. (Fitzpatrick, 2019)

Su patogenia se relaciona con la exposición solar acumulativa más que la exposición intermitente. El aspecto clínico es de una mácula parda parecida a una peca, de crecimiento lento, de forma irregular y diferentes tonos de marrón. Tiene bordes clínicamente mal definidos, que pueden oscurecer por daño actínico de fondo que consiste en lentigos, queratosis actínica pigmentada o efélides. Tiene una asociación menos común con nevus. (Fitzpatrick, 2019)

Melanoma lentiginoso acro: Constituye el 2 al 8% de los melanomas en las personas de pigmentación blanca, y representa una forma más común en personas con pigmentación más oscura (60 - 72% de los afroamericanos). Se diagnostica en una población de mayor edad, con una mediana de edad de inicio de 65 años. A menudo, se diagnostica erróneamente primero como una verruga plantar o un hematoma, lo que lleva a una lesión más avanzada al momento del diagnóstico asociado con peores resultados. El sitio más común es la planta del pie, seguida de la palma y la subungueal. La apariencia clínica es de marrón a negro y bordes irregulares. No se cree que esté asociada con la exposición solar. (Fitzpatrick, 2019).

El melanoma subungueal se ve con mayor frecuencia en el dedo gordo del pie o en el pulgar. Aparece como una decoloración o crecimiento de marrón a negro en el lecho ungueal. Se observa una raya ungueal longitudinal ensanchada, oscura o irregularmente pigmentada con o sin distrofia ungueal y elevación de la lámina ungueal. El signo de Hutchinson, puede observarse en este melanoma. (Fitzpatrick, 2019).

Melanoma desmoplásico: Se desarrolla más comúnmente en la sexta o séptima década en las regiones de la cabeza y el cuello expuestas al sol. Las lesiones suelen tener una calidad firme, esclerótica o indurada, y la mitad son amelanóticas. La mitad de las lesiones surgen en asociación con el subtipo histológico de lentigo maligno. Tiene una alta carga de mutaciones muy probablemente inducidas por la radiación UV. (Fitzpatrick, 2019).

Melanoma mucoso: Surge con poca frecuencia (1.3% de los melanomas) en las superficies mucosas de la cabeza y el cuello (cavidades conjuntiva, intranasal, sinusal y oral), mucosa genital, anorectal o incluso uretral. Los pacientes presentan con mayor frecuencia una

detección tardía y una lesión irregular profundamente pigmentada, a menudo tumoral con signos de sangrado. (Fitzpatrick, 2019)

Estas lesiones se presentan inicialmente con una fase de crecimiento radial que manifiesta una pigmentación macular, se debe realizar una biopsia de cualquier área sospechosa en estos sitios. Los melanomas de mucosas son más frecuentes en mujeres, especialmente del tracto genital. Los melanomas en la vulva y vagina presentan alrededor de 50% de los melanomas mucosos en mujeres. En ambos sexos, la cavidad nasal es el lugar más frecuente. (Fitzpatrick, 2019).

Melanoma nevoide: Grupo heterogéneo de lesiones raras que histológicamente se asemejan a nevus benignos por su simetría y aparente maduración con descenso en la epidermis, por lo que tienen un mayor potencial de diagnóstico erróneo. En la clínica corresponde a una pápula o nódulo de color canela, más a menudo >1cm de diámetro en adulto joven. (Fitzpatrick, 2019).

Melanoma Spitzoide: Su clínica e histología se asemeja a un nevus de Spitz, pero tiende a ser más grande y tiene asimetría y coloración irregulares. Las características que favorecen el diagnóstico son el tamaño grande (>1cm), lesiones con un componente invasivo grueso (>2cm), lesiones con numerosas mitosis (forma atípica), muchas células citológicamente atípicas y lesiones que tienen un curso clínicamente preocupante, como un crecimiento de tamaño muy rápido o satelitosis. (Fitzpatrick, 2019).

Melanomas uveales: Representan el 5% de todos los melanomas y se desarrollan en la coroides, seguido por el cuerpo ciliar y el iris del ojo. El melanoma uveal es la neoplasia maligna intraocular primaria más común. La mediana de edad al diagnóstico es de 58 años.

Los factores de riesgo son la presencia de un nevo coroideo, nevo de Ota y el síndrome del nevo displásico. Tiene una tasa de incidencia 8 veces mayor en los blancos en comparación con la población negra. Clínicamente presenta una pérdida indolora o distorsión de la visión o el tumor se diagnostica en pacientes asintomáticos en un examen oftalmológico de rutina. (Fitzpatrick, 2019).

### **2.1.5 Diagnóstico y tratamiento**

La detección temprana es primordial en esta patología ya que el riesgo de metástasis aumenta con la profundidad de la infiltración del primario. Aunque el melanoma puede tener una apariencia característica, no existe una sola característica clínica que asegure o excluya el diagnóstico de melanoma. El cambio de color y el aumento de tamaño (o una nueva lesión) son las 2 características tempranas más comunes que notan los pacientes y que pueden ser útiles para diferenciar entre el melanoma y otras lesiones benignas, sin embargo; ninguna de estas es patognomónica de melanoma.

El diagnóstico clínico de melanoma se puede hacer en alrededor del 80% al 90% de los casos. El conocido acrónimo ABCDE para la detección de melanoma sigue siendo una herramienta útil para el público en general y los médicos. A significa asimetría (una mitad no es idéntica a la otra mitad), B para borde (bordes irregulares, con muescas, festoneados, irregulares o mal definidos en lugar de bordes lisos y rectos), C para el color (que tiene matices que varían de un área a otra), D para el diámetro (es decir, mayor de 5 mm), y E para la evolución (cambios en la lesión a lo largo del tiempo). (Fitzpatrick, 2019).

Las lesiones que tienen estas características pueden representar potencialmente un melanoma, los estudios han encontrado que la sensibilidad de la lista de verificación ABCDE es muy alta, pero la especificidad mucho más baja.

Otra forma de poder identificarlos es con el signo de patito feo, este consiste en una lesión pigmentada que es diferente de otras lesiones pigmentadas en un individuo en particular debe abordarse con un alto índice de sospecha.

La epiluminiscencia es un procedimiento no invasivo diseñado para mejorar la sensibilidad diagnóstica; el dermatoscopio es la versión más práctica y accesible para realizar este procedimiento. La dermatoscopia ha aumentado la capacidad de diagnosticar lesiones pigmentadas en 10 a 20 %. Tiene una sensibilidad de 60 a 95 % dependiendo del grado de experiencia del examinador, de la dificultad diagnóstica de la lesión y de los criterios dermatoscópicos. (Fitzpatrick, 2019)

Existe una lista de siete puntos por examinar en la totalidad de la lesión, en la cual se obtiene una calificación dermatoscopia basada en tres criterios mayores (red atípica de pigmento, velo azul-grisáceo y patrón vascular atípico) y cuatro menores (patrón en rayas irregulares, pigmentación irregular, puntos o glóbulos irregulares y regresión).

Se le otorga una calificación de dos a cada uno de los criterios mayores y de uno a cada uno de los menores. Una calificación igual o mayor a tres es sugestiva de melanoma. Para que se pueda realizar el diagnóstico dermatoscópico se requiere la identificación de por lo menos un criterio mayor y uno menor, o de tres menores. (Fuente García, Ocampo 2019)

Tratamiento quirúrgico del melanoma primario es el tratamiento de elección, el tratamiento para esta enfermedad es la escisión local amplia, su propósito es prevenir la recurrencia local debido a la persistencia de la enfermedad subclínica. Se debe de evaluar individualmente cada paciente la posibilidad de este cierre primario frente a la necesidad de injerto de piel y otras complicaciones que puedan llegar a implicar tratamiento quirúrgico metástasis regionales. (Instituto Nacional del Cáncer, 2023)

En este caso lo que corresponde es la disección selectiva de los ganglios linfáticos esto ya que se consideraba una forma parcialmente curativa por el riesgo que conlleva el desarrollo de las micro metástasis y su diseminación regional.

Tratamiento adyuvante: Este es un tipo de tratamiento para pacientes con enfermedad ya reseca que tienen un riesgo alto de recaída como en casos de melanomas gruesos o enfermedad ganglionar, lo que se da son fármacos que influyen en los bloqueadores del punto de control inmunitario que se usan para tratar la enfermedad en estadios IV como el pembrolizumab. También se puede realizar con otras opciones en las que entre ellas están la radioterapia adyuvante, Interferón- $\alpha$ , bloqueadores de puntos de control inmune, electro quimioterapia, entre otros. (Instituto Nacional del Cáncer, 2023)

### **2.1.6 Biomarcadores**

A mediados del siglo XIX, cuando Henry Bence-Jones reportó la aparición de una proteína en la orina acidificada de un paciente con mieloma múltiple, señalando el primer marcador tumoral, que lleva su nombre: proteína de Bence-Jones, aún presente en la práctica clínica. (Campuzano Maya Germán, 2010)

Entre 1928 y 1963 los científicos identificaron varias hormonas, incluyendo la producción de hormonas ectópicas y la gonadotropina coriónica, enzimas como la fosfatasa alcalina y otras proteínas que modifican sus niveles en sangre en presencia de enfermedades malignas; por ejemplo, de esta época es la fosfatasa ácida que fue el primer marcador tumoral para el cáncer de próstata descubierto a finales de los años 30 del siglo pasado y utilizada hasta 1990, cuando fue sustituida por su versión más avanzada, la fosfatasa ácida prostática, que finalmente fue reemplazada por el antígeno específico de próstata encontrado en 1979 por Wang y colaboradores.(Campuzano Maya Germán, 2010)

En 1963 se descubrió la alfafetoproteína como indicador del hepatocarcinoma y en 1965 el antígeno carcinoembrionario como marcador de las neoplasias colorrectales, indicadores que aún son relevantes en la práctica médica. Fueron los Premios Nobel por el descubrimiento del radioinmunoanálisis gracias a Berson y Yalow en 1958, y a Köhler y Milstein por el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales en 1975, quienes, sin duda, con la introducción de esta técnica abrieron el camino para otros marcadores tumorales como el antígeno de cáncer 125 (CA 125), el antígeno de cáncer 15-3 (CA 15-3) y el antígeno de cáncer 19-9 (CA 19-9) para el cáncer de ovario, el cáncer de mama y el cáncer digestivo, respectivamente.(Campuzano Maya Germán, 2010)

Dentro de los estudios como lo son los biomarcadores hay que tener claros algunos conceptos ya que de estos dependen el enfoque de las pruebas a realizarse, dependiendo si el estudio va enfocado a encontrar personas que padezcan alguna patología o no.

La sensibilidad de una prueba se define como la proporción de personas con la enfermedad que tendrán un resultado positivo. Si aplicamos la Prueba A a nuestra población hipotética y 7 de las 10 personas con la Enfermedad A dan positivo, entonces la sensibilidad de la prueba es  $7/10$  u 70%.

La sensibilidad es un parámetro que mide la proporción de personas con una enfermedad que obtienen un resultado positivo en una prueba diagnóstica. Este indicador se calcula exclusivamente a partir de los individuos que padecen la enfermedad. En términos prácticos, la sensibilidad refleja la capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas afectadas por una enfermedad, considerando únicamente a quienes la padecen.

Es importante señalar que la sensibilidad no proporciona información sobre la proporción de personas sin la enfermedad que podrían obtener un resultado positivo en la prueba, lo que corresponde al análisis de la especificidad.

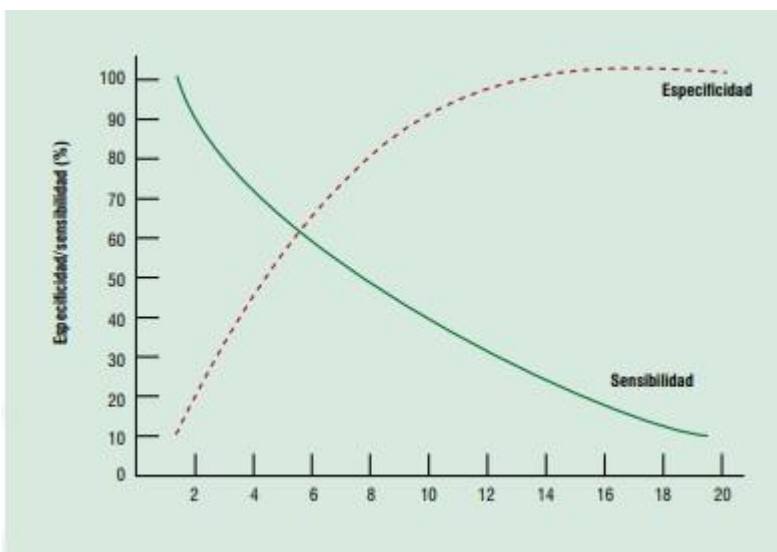
La especificidad de una prueba es la proporción de personas sin la enfermedad que tendrán un resultado negativo.

La especificidad es un parámetro que mide la proporción de personas sin la enfermedad que obtienen un resultado negativo en una prueba diagnóstica. Este indicador se calcula exclusivamente a partir de los individuos que no padecen la enfermedad. En este sentido, la especificidad refleja la capacidad de una prueba para identificar correctamente a las personas sanas.

Es importante destacar que la especificidad no proporciona información sobre cuántas personas con la enfermedad podrían obtener un resultado negativo, ni en qué proporción esto podría ocurrir.

Es importante comprender que la relación entre la sensibilidad y la especificidad es inversamente proporcional, esto quiere decir que entre más alto sea la sensibilidad más baja es la especificidad y entre mayor especificidad menor sensibilidad, es importante tener esto en cuenta ya que se tiene que tener en cuenta en claro el objetivo de una prueba para darle el enfoque adecuado a dicho estudio.

### Grafico 1: Relación especificidad y sensibilidad



Fuente: (Preciado, et al 2017)

Valor predictivo positivo: es la probabilidad de padecer la enfermedad si se obtiene un resultado positivo en la prueba. El valor predictivo positivo puede estimarse, por tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado positivo en la prueba, que finalmente resultaron estar enfermos.

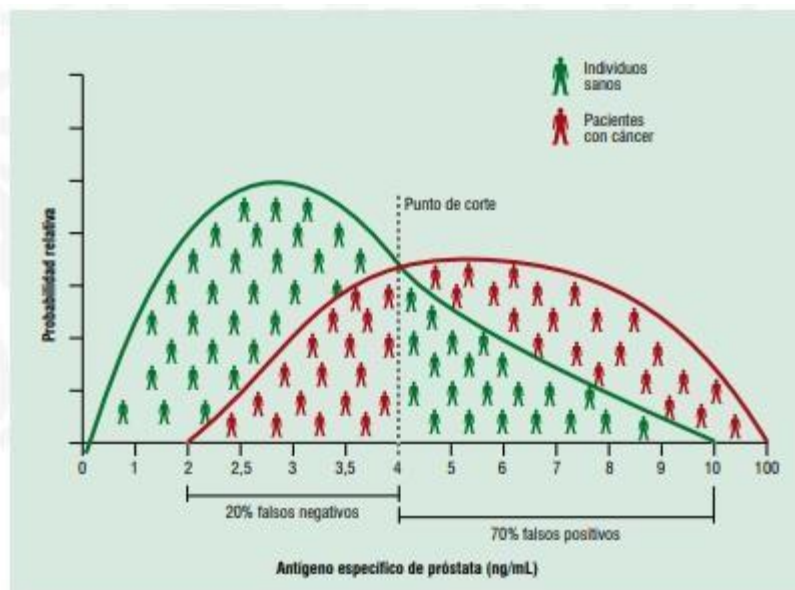
Valor predictivo negativo: es la probabilidad de no padecer la enfermedad si se obtiene un resultado negativo en la prueba. El valor predictivo negativo puede estimarse, por

tanto, a partir de la proporción de pacientes con un resultado negativo en la prueba que finalmente resultaron sanos.

**Resultados falsos positivos:** Es el resultado de una prueba que indica que una persona padece una enfermedad o afección determinada, que en el caso de los marcadores tumorales es un cáncer, cuando, en realidad, no la padece. Los resultados falsos positivos están relacionados con la sensibilidad de la prueba.

**Resultados falsos negativos:** Es el resultado de una prueba que indica que una persona no padece una determinada enfermedad o afección, que en el caso de los marcadores tumorales es un cáncer, cuando, en realidad, la padece. Los resultados falsos negativos están relacionados con la especificidad de la prueba.

## Gráfico 2: Falsos positivos y negativos



Fuente: (Preciado, et al 2017)

Las pruebas de biomarcadores son una forma de identificar genes, proteínas y otras sustancias llamadas biomarcadores o marcadores biológicos que ofrecen información sobre el cáncer. El cáncer de cada persona tiene un conjunto único de biomarcadores. Algunos biomarcadores afectan la forma en que funcionan ciertos tratamientos de cáncer. Las pruebas de biomarcadores podrían ayudar en la elección de tratamiento. (Instituto Nacional del Cáncer, 2023)

Las pruebas con biomarcadores se pueden realizar en diferentes tipos de casos en personas que padezcan de algún tipo de cáncer, ya sea este un tumor sólido como lo puede ser los sarcomas; sin embargo, también son útiles en tipos de cáncer que no son sólidos como lo es la leucemia.

Los resultados de la prueba de biomarcadores podrían indicar la presencia de un biomarcador en el cáncer para el que hay una terapia dirigida conocida. Esto significa que esa terapia podría servir para tratar el cáncer. La terapia compatible tal vez esté disponible como un tratamiento aprobado por la FDA, un uso para una indicación no aprobada o mediante la participación en un estudio clínico. (Instituto Nacional del Cáncer, 2023)

Dentro de los biomarcadores que se han descubierto que tienen un aporte dentro de la patología de melanoma podemos encontrar marcadores como lo son: MELAN A, RAC1, PTEN, CDKN2A, Sox 10, S100, HMB-45, MITF, entre otros, cada uno de los marcadores tienen diferentes tipos de sensibilidad y de especificidad.

Las mutaciones de la ruta MAPK es una importante cascada de señalización mitogénica, la cual puede provocar un crecimiento celular descontrolado, varios de los subtipos de melanoma

ya mencionados pueden mostrar mutaciones en BRAF, un gen que codifica una de las proteínas más importantes de esta vía. (Abyntek Biopharma, 2022)

En el melanoma con dichas mutaciones las terapias de moléculas inhibitorias pequeñas dirigidas a BRAF y MEK han demostrado alta eficiencia, es por esto por lo que controlar esta ruta es una piedra angular para la progresión de la enfermedad, esto incluye el tratamiento y el diagnóstico. (Abyntek Biopharma, 2022)

MELAN A es un antígeno proteico que se encuentra en los melanocitos. Los anticuerpos contra este antígeno se usan para reconocer células de diferenciación melanocítica, útiles para el diagnóstico de melanoma. El mismo nombre se usa para referirse al gen que codifica este antígeno. El antígeno Melan-A es específico para los melanocitos que se encuentra en la piel, retina y melanocitos normales, pero no en otros tejidos normales. Por lo tanto, es útil como marcador de tumores melanocíticos, con la advertencia de que normalmente también se encuentra en nevos benignos. Este anticuerpo es muy útil para establecer el diagnóstico de melanomas metastásicos. (Abyntek Biopharma, 2022)

RAC1: es una pequeña proteína que juega un papel muy importante en la proliferación del tumor y en la metástasis, la mutación de esta proteína es más común en el codón 20, esta mutación produce una activación constante de la ruta de señalización MAPK, incrementando la proliferación de células de melanoma. (Abyntek Biopharma, 2022)

PTEN: es una proteína supresora de tumores relacionada con la ruta de señalización PI3K/AKT. Cuando la ruta MAPK se ve inhibida por inhibidores de BRAF es esta ruta la que toma el control de esta función, de este modo esta ruta puede ser la alternativa a la inhibición de MAPK en caso de que se produzca resistencia (Abyntek Biopharma, 2022)

CDKN2A: este gen codifica 2 proteínas, la P16INK4a y la ARF. Los cambios de este gen, especialmente las deleciones producen la disfunción tanto de la vía p52 como la RB, esto puede producir impacto en la sensibilidad de las células de melanoma en las terapias dirigidas (Abyntek Biopharma, 2022)

SOX10 identificó melanoma metastásico en 58% casos positivos incluidos en el análisis final. La tinción con SOX10 mostró un aumento estadísticamente significativo en la intensidad de la tinción en comparación con la proteína S100, HMB-45 y Melan-A. Además, hubo un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de células tumorales teñidas con SOX10, en comparación con la proteína S100, HMB-45 y Melan-A. (Elsilver, 2022)

S100: En los 41 pacientes no tratados los valores medios séricos de S100, globalmente considerados, 56,1% de positividad. Los valores medios séricos de S100 en enfermedad diseminada fueron significativamente mayores que en enfermedad localizada.

La media en el grupo control fue de 0,08  $\mu\text{g/l}$  y mediana de 0,07  $\mu\text{g/l}$ . La S100 media sérica global en los pacientes tratados y libres de enfermedad fue de 0,14  $\mu\text{g/l}$  y la mediana 0,13  $\mu\text{g/l}$ . Durante el seguimiento, en 42 pacientes ha habido progresión, obteniéndose una sensibilidad de la S100 para la detección de la progresión de la enfermedad de 76,2% y una especificidad de 88,6%. En 23 pacientes se ha obtenido una correlación del S100 con FDG-PET del 91,3%.

La S100 no aporta información a la biopsia del ganglio centinela, pero es útil como marcador tumoral en la enfermedad metastásica, en la monitorización de las respuestas a los tratamientos y en el seguimiento de los pacientes. (Elsilver, 2022)

HMB-45: Tiene supuesta especificidad para el melanoma y lo comparamos con un reactivo policlonal anti-S-100 en la tinción inmunohistoquímica de 67 melanomas de la piel y 133 neoplasias cutáneas no melanomatosas. Todas las muestras se fijaron con formalina y se incluyeron en parafina y se estudiaron con la técnica del complejo avidina-biotina-peroxidasa. El HMB-45 marcó 62 de 67 melanomas, mientras que el anti-S-100 reconoció todos los tumores de este tipo. Por otro lado, S-100 también fue expresado por 15 de las neoplasias no melanocíticas, las 133 de las cuales eran HMB-45 negativas.

Los únicos casos de melanoma que no fueron detectados por este último reactivo fueron los del tipo de células fusiformes. Por lo tanto, HBM-45 fue 100% específico y 93% sensible, en relación con un diagnóstico de melanoma maligno en secciones de parafina. Este anticuerpo reconoce de forma fiable las neoplasias epitelioides y de células pequeñas, pero parece que los melanomas de células fusiformes deben detectarse por otros medios inmunohistoquímicos. (A. Rocamora, 2024)

MITF puede provocar efectos favorables a la supervivencia no sólo mediante la regulación positiva de genes estrictamente antiapoptóticos sino también mediante la neutralización de señales que inducen la muerte a través de diversos mecanismos. MITF puede regular la expresión de CDKN1A que codifica p21, que está dotado de múltiples actividades que incluyen la inhibición del ciclo celular y la protección a favor de la supervivencia. p21 también se identificó como un cofactor de la proteína de unión a CRE que promueve la expresión de MITF en el melanoma.

Esta regulación mutua que refuerza la expresión de MITF puede mejorar la supervivencia dependiente de MITF de las células de melanoma bajo estrés celular. BRCA1, otro objetivo de MITF, participa en el proceso de reparación del ADN que resalta el papel citoprotector de

MITF en respuesta al daño del ADN. El papel protector del ADN de MITF se evidenció mediante una regulación directa de la expresión de la endonucleasa 1 apurínica/apirimidínica, un sensor redox crucial. (MAriusz L, 2019)

**CAPITULO III**  
**Marco Metodológico**

### **3.1 ENFOQUE DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de enfoque es cualitativo ya que se utiliza una recolección de datos sin medición numérica, como lo es el impacto de los biomarcadores en el diagnóstico de melanoma, esta recolección de datos se basa en revistas, libros y páginas que nos brindan un panorama más amplio del tema.

### **3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN**

El tipo de investigación es una revisión sistemática, que se basa en realizar una investigación de estudios previos de otros autores ya sea publicados en diferentes medios y estos se analizan para dar un resultado en concreto de un tema elegido.

El presente estudio se clasifica como un estudio descriptivo, ya que se enfoca en detallar el valor que tienen los biomarcadores moleculares en el melanoma, con el fin de ver sus resultados en el diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento.

### **3.3 UNIDADES DE ANALISIS Y OBJETIVOS**

La fuente de información es secundaria, ya que la recopilación de información proviene de artículos, páginas web, libros, como ejemplos de estos podemos encontrar EBSCO, Elibro, Access Medicina, Fitzpatrick, entre otros

### **3.3.1 Área de estudio**

Por el tipo de estudio este apartado no se aplica, los datos son obtenidos de múltiples países como lo son: Colombia, España, Argentina, Costa Rica, Estados Unidos, entre otros.

### **3.3.2 Fuentes de información**

Para concretar esta investigación se obtuvo información de fuentes primarias como artículos científicos internacionales y nacionales, tesis realizadas por otros profesionales, para la recopilación de los distintos apartados como resultados y marco teórico, toda la información es obtenida de sitios web como EBSCO, ACCESS MEDICINA, DYNAMED, ELIBRO, entre otros

De manera paralela se utilizaron fuentes como sitios web y guías para realizar un mejor análisis del marco teórico

### **3.3.3 Población**

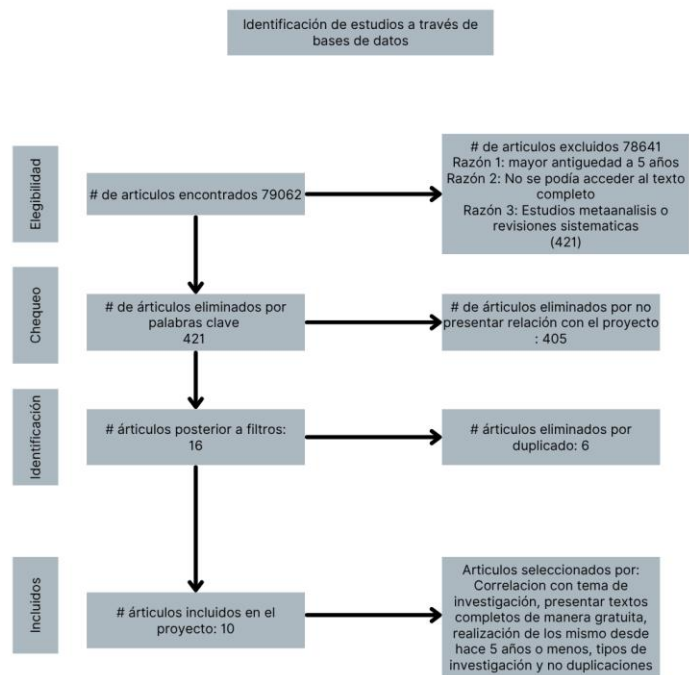
La investigación, utiliza toda la información que se obtenga de X cantidad de artículos a partir de la revisión de bases de datos.

### 3.3.4 Muestra

La muestra de esta investigación consta del total de 13 artículos científicos, los cuales son clasificados como elegibles para formar parte de esta investigación.

Figura 3

Diagrama de flujo PRISMA



**Fuente:** Elaboración propia, 2024

### 3.3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de exclusión e inclusión permiten delimitar a la población y, por ende, a la muestra. Los criterios de inclusión son todas aquellas características con las que cuenta un sujeto u objeto para formar parte de la muestra de estudio; por el contrario, los criterios de exclusión son condiciones específicas del individuo que lo excluyen del proceso de investigación, pues pueden alterar los resultados. (Arias-Gómez et al., 2016)

**Tabla. 1**

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
<p>Artículos científicos de biomarcadores en melanoma</p> <p>Artículos científicos a nivel americano y europeo de los beneficios de los biomarcadores moleculares en melanoma</p> <p>Artículos científicos, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados, reporte de casos series de casos, estudios de cohorte, estudios casos controles</p>	<p>Artículos científicos sobre biomarcadores molecular que no se encuentren entre el rango 2014 - 2024</p> <p>Artículos científicos sobre biomarcadores moleculares en melanoma que no sean gratuitos al ver el texto completo</p>

Fuente: elaboración propia, 2024

## 3.4 INSTRUMENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la elaboración de este trabajo con un software denominado Zotero, el sistema trabaja mediante almacenamiento de artículos escogidos en diferentes plataformas, en el momento que se decide las diferentes plataformas que se escogen en el buscador, mediante palabras clave y terminología, previamente escogida.

Se utiliza Zotero para ordenar todos los artículos, mediante fecha de publicación, autor, tipo de estudio, con la finalidad de escoger con facilidad y rapidez, cuáles artículos son introducidos en el trabajo por los criterios de inclusión y exclusión que se determinaron.

El software Zotero se caracteriza por tener un sistema de filtrado para eliminar los artículos que son duplicados, para ser contabilizados e identificar características de exclusión como son el idioma, revisiones sistemáticas. Por último, se aplica una hoja de filtrado para los artículos que cumplen los criterios para realizar los resultados y adaptar la información encontrada en cada una de ellas, por variable, según la operacionalización, esto siguiendo los lineamientos de la guía prisma

### **3.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

El diseño de esta investigación se basa en la metodología PRISMA, la cual se diseñó con el fin de ayudar a los autores de revisiones sistemáticas a poder documentar de una manera transparente la razón de la revisión, el qué se hizo en estas investigaciones y los resultados que obtuvieron de estas.

También se basa en los componentes PICO los cuales por sus iniciales son la población a estudiar, la intervención, la comparación de ser necesaria y los resultados obtenidos. Para la recopilación de datos la estrategia de búsqueda se conforma en recopilar datos de diversos artículos que cumplan con los criterios de inclusión de la investigación.

### **3.6 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La revisión bibliográfica es de suma importancia para el desarrollo de la una investigación científica. El enfoque de presente investigación se guiará en la obtención de datos por medio de una búsqueda de fuentes confiables como bases de datos, revistas científicas, tesis realizadas por profesionales de la salud y artículos publicados relacionados con el tema de investigación

La revisión sistemática se lleva a cabo considerando el uso de bases de datos como lo son PubMed y BVS, la búsqueda se logra concretar con una búsqueda avanzada con palabras claves en relación los objetivos buscados en el proyecto, unidas con la terminología booleana " AND. Con la agrupación de ambos factores se aplican filtros acordes con los criterios de inclusión como lo son: año de publicación, texto completo, tipo de investigación.

Esta recolección de datos son iguales o equivalentes fin de poder tener una comparación de resultados adecuada.

### **3.7 ORGANIZACIÓN DE DATOS**

En base a los instrumentos utilizados para la recolección de la información, se logra obtener la literatura y artículos que cumplan con los criterios de inclusión para realizar la presentación de los resultados. Una vez que se han recopilado los datos relevantes mediante los instrumentos de recolección adecuados, es esencial organizar esta información de manera sistemática y coherente para poder presentar los resultados de manera clara y comprensible

Los datos recolectados son almacenados en la plataforma Excel de Microsoft, tomando en cuenta que es una plataforma útil para resguardar bases de datos extensas, y proporciona herramientas estadísticas que favorecen la creación de tablas y figuras, ideales para facilitar el análisis de la data recopilada.

### **3.8 ANALISIS DE DATOS**

El análisis de esta investigación se fundamenta en la declaración PRISMA 2020. En los artículos seleccionados se identifican temas como el valor de biomarcadores moleculares en pronóstico, diagnóstico y elección de tratamiento y por medio de una síntesis narrativa, se realiza una discusión sobre la efectividad de estos marcadores, implicaciones en la práctica clínica y áreas para futuras investigaciones

## **CAPITULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS**

#### **4.1 GENERALIDADES**

En este capítulo se exponen los resultados obtenidos de la búsqueda de las diferentes bases de datos ya mencionadas anteriormente como lo son PubMed y BVS, posterior a la aplicación de la metodología PRISMA los estudios mencionados anteriormente constituyen una respuesta a el planteamiento de la investigación así como los objetivos de la presente revisión sistemática.

#### **4.2 PRINCIPALES CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS**

En el proceso de selección se hallaron un total de 79062 artículos que se encuentran en relación con el proyecto planteado; sin embargo, del resultado total de artículos se incluyeron 13 artículos debido a criterios de inclusión y exclusión descritos en la metodología

### 4.3 LISTADO DE ESTUDIOS INCLUIDOS EN LA INVESTIGACIÓN Y SUS DESCRIPCIONES.

**Tabla. 2**

Titulo	Nivel de calidad	Plataforma	Autor	Características de la muestra.
Melanoma metastásico a mama en un hombre.	Alto	PubMed	(Suro-Santos, et al 20023)	Hombre de 72 años con lesión esternal pigmentada, un tumor axilar y un tumor mamario derecho de dos años de evolución.

<p>Inhibición de la melanogénesis por extracto de callo de Aster yomena en células de melanoma y pacientes con pigmentación cutánea</p>	<p>Alto</p>	<p>PubMed</p>	<p>(Lee, et al 2021)</p>	<p>Cultivo de tejidos vegetales tiene un inmenso potencial para la producción de metabolitos secundarios</p>
<p>Melanoma primario de la cavidad oral: un análisis retrospectivo multiinstitucional en Brasil</p>	<p>Alto</p>	<p>PubMed</p>	<p>(Redriguez, et al 2020)</p>	<p>Se analizaron 15.482 registros de biopsias de dos servicios de patología oral y maxilofacial de Brasil</p>

<p>Dabrafenib más trametinib en melanoma avanzado no seleccionado con mutación <i>BRAF</i> V600</p>	<p>Alto</p>	<p>PubMed</p>	<p>(Richtig, et al 2024)</p>	<p>Dabrafenib más trametinib en pacientes austríacos con melanoma irresecable/metastásico.</p>
<p>Concordancia genética en el melanoma: perspectivas a partir de los tumores primarios y sus metástasis distantes correspondientes.</p>	<p>Alto</p>	<p>PubMed</p>	<p>(Kerkour, et al 2025)</p>	<p>Pacientes y se recuperaron en la base de datos del Centro Médico Erasmus entre 2008 y 2018</p>

<p>Melanoma in situ de cavidad oral: diagnóstico y tratamiento de una entidad poco frecuente.</p>	<p>Alto</p>	<p>BVS</p>	<p>(Cardoso, et al 2020)</p>	<p>Mujer de 67 años de edad, no blanca, con una gran mancha negra en la mucosa alveolar maxilar</p>
<p>FGF2 estimula el crecimiento y mejora el compromiso melanocítico de las células de la cresta neural del tronco.</p>	<p>Alto</p>	<p>BVS</p>	<p>(Teixeira, et al 2020)</p>	<p>Población de progenitores multipotentes y células madre en el origen del sistema nervioso periférico</p>

<p>Combinación del agonista STING MIW815 (ADU-S100) y el inhibidor de PD-1 Spartalizumab en tumores sólidos o linfomas avanzados o metastásicos.</p>	<p>Alto</p>	<p>BVS</p>	<p>(Meric-Bernstam, et al 2023)</p>	<p>Este estudio de fase Ib, multicéntrico y de aumento de dosis evaluó la seguridad y tolerabilidad de MIW815 más espartalizumab (PDR001), un anticuerpo IgG4 humanizado contra PD- 1, en 106 pacientes con tumores sólidos avanzados o linfomas.</p>
<p>Ensayo clínico de fase I/II de transferencia adoptiva de células T específicas seleccionadas para pacientes con melanoma metastásico</p>	<p>Alto</p>	<p>PubMed</p>	<p>(Drenó, et al 2021)</p>	<p>6 pacientes con melanoma metastásico HLA-A2 recibieron células T autólogas específicas de antígeno producidas a partir de PBMC</p>

<p>Vacunación intradérmica de ADN desnudo mediante tatuaje de ADN para aumentar la inmunidad tumoral específica en pacientes con melanoma en estadio IV: un ensayo clínico de fase I.</p>	<p>Alto</p>	<p>BVS</p>	<p>(Foppen, et al 2024)</p>	<p>Vacunas con ADN desnudo que codifican el epítipo de células T CD8<sup>+</sup> del antígeno asociado a tumores MART-1 en pacientes con melanoma avanzado.</p>
---	-------------	------------	-----------------------------	---

Elaboración propia, 2024

En esta revisión sistemática tiene como meta alcanzar los objetivos propuestos, lo cual se destacan por identificar el valor clínico que pueden tener los biomarcadores en el melanoma al momento diagnóstico, pronóstico y de tratamiento. Algunos artículos incluidos pueden verse la comparación directa o conjunta de 2 biomarcadores o más, sin embargo; también se encuentran estudios donde se analiza un biomarcador por separado.

En el artículo escrito por Jae-In Lee et al (2021) indica que en el trabajo de investigación de Inhibición de la melanogénesis por extracto de callo de *Aster yomena* en células de melanoma y pacientes con pigmentación cutánea.

La melanogénesis está mediada por la activación de varias vías de transducción de señales, como CREB, tirosinasa, MITF, TRP-1 y TRP-2. la fosforilación de CREB puede conducir a la activación de la expresión de MITF, que es un factor de transcripción que juega un papel crítico en el desarrollo y diferenciación de los melanocitos. Como resultado, MITF se une a las regiones promotoras del gen de producción de melanina, lo que conduce a la estimulación (activación de tirosinasa, TRP-1 y TRP-2) de la melanogénesis.

Por lo que si evaluamos el tratamiento dado con AYC-PE inhibe los niveles de expresión de p-CREB, MITF, TRP-1 y TRP-2 inducidos por la estimulación con  $\alpha$ -MSH en células B16F10. Se observó que el tratamiento de las células B16F10 estimuladas con  $\alpha$ -MSH con AYC-PE inhibió significativamente los niveles de expresión de ARNm y proteína de p-CREB,

MITF, TRP-1 y TRP-2 en comparación con los de las células B16F10 tratadas con  $\alpha$ -MSH solo. Estos resultados sugieren firmemente que AYC-PE puede ejercer efectos antimelanogénicos al inhibir las señales de CREB, MITF, TRP-1 y TRP-2 activadas por  $\alpha$ -MSH en las células de melanoma B16F10 tratadas con  $\alpha$ -MSH

Con este estudio se logra observar que si se evalúa el tratamiento dado con AYC-PE acompañado de los niveles de expresión de MITF inducidos por la estimulación de  $\alpha$ -MSH se logra deducir que esta expresión es un factor diagnóstico de importancia y de pronóstico colaborando en la elección a el próximo paso terapéutico.

Por otra parte en un reporte de casos clínicos de Yeudiel Suro-Santos et al(2023) Se discute sobre un caso clínico de un paciente masculino de 72 años de edad , como único antecedente cuenta con hipertensión arterial sistémica de 20 años de evolución, sin tratamiento actual. Acudió a la consulta de cirugía tras notar un tumor en la mama derecha, de crecimiento acelerado, sin referir más datos en relación.

Al momento de la exploración se observó en el cuadrante superior externo de la mama derecha se observó tumor de color rojizo, de superficie lisa y brillante, con bordes regulares de 5 x 4 cm, con dos ulceraciones en su superficie. El tumor se palpaba indurado y adherido a planos profundos. Con la sospecha diagnóstica se protocolizó para intervención quirúrgica, realizándose en el mismo acto la toma de biopsia excisional de la lesión pigmentada a nivel esternal.

Tres semanas después mediante el examen histopatológico se detectó un melanoma de extensión superficial Sin embargo, no se pudo clasificar en la escala de Breslow debido a que no se determinó con precisión el tamaño tumoral, gracias a la presencia de cambios por

artefactos en la unión dermoepidérmica por involucro tumoral. No se identificó invasión linfovascular ni lesiones microsátélites en el estudio de este tejido.

Al examen histopatológico en el espécimen del tumor axilar se detectó una neoplasia poco diferenciada, metastásica a los tejidos blandos, sin poder observarse tejido linfoide en dicha muestra. El análisis histológico del tejido mamario reveló la presencia de una neoplasia poco diferenciada e invasora

Por lo anterior, el servicio de Patología sugirió descartar que se tratara de la misma neoplasia melanocítica en los tres sitios anatómicos mediante el uso de inmunohistoquímica. Se solicitó soporte para complementar la información. Esto incluyó pruebas para marcadores comúnmente presentes en melanoma. Se determinó la positividad para HMB-45 y S100 en las muestras. Esto corroborando la metástasis del melanoma al tejido mamario del paciente

Algunas de las características histológicas de estas neoplasias consisten en inclusiones intranucleares, pleomorfismo nuclear, células fusiformes y apariencia plasmocitoide. En la mayoría de los casos no se encuentra pigmento de melanina. Sin embargo, ninguna de estas características es específica y también pueden encontrarse en el cáncer primario de mama.

Por lo tanto, la inmunohistoquímica es indispensable para diferenciar estas neoplasias. El HMB45 es un marcador específico para el melanoma. Asimismo, el marcador S100, altamente sensible, es positivo en casi todos los casos.

En él un estudio de Springer nature publicado en el 2019 por Bianca Luise Teixeira se observó si el FGF2 estimula el crecimiento y mejora el compromiso melanocítico de las células de la cresta neural del tronco, esto con la aplicación de biomarcadores como o son Sox10 y marcadores como MITF

El estudio analiza el papel del factor de crecimiento básico de fibroblastos 2 (FGF2) en la proliferación, supervivencia y diferenciación de las células de la cresta neural (NCC) esto dado con un enfoque en los marcadores asociados a su desarrollo. Se encontró que FGF2 reduce la expresión de los marcadores tempranos de NCC Sox10 y FoxD3 y una relación discreta que mientras aumentan la proliferación de NCC positivas para HNK1.

Conforme se promueve la diferenciación hacia la línea melanocítica evidenciado por un incremento en la expresión del marcador de melanoblastos MITF y una mayor producción de melanina pero no se observaron cambios en la expresión del marcador glial proteína de mielina de Schwann (SMP) con esto los hallazgos subrayan el papel clave de FGF2 en la regulación de los marcadores de diferenciación de NCC, proporcionando información valiosa sobre el desarrollo de los melanocitos y posibles implicaciones en trastornos neurocristopáticos.

En biocare medical refiere que el marcador S100 está presente en el núcleo y citoplasma de los melanocitos este tiene una alta sensibilidad (90%) para el diagnóstico de melanoma en cortes FFPE aunque es algo menos efectivo en cortes congelados de Mohs.

Aunque su sensibilidad sea alta, su especificidad es menor, ya que también se encuentra en células como lo son: células de Schwann, adipocitos, condrocitos, células de Langerhans y mioepiteliales.

Otros tumores originados de estas células su especificidad se estima entre el 70 y 77%, lo que sugiere que debe combinarse con otros marcadores más específicos como HMB45 y MART-1/Melan A para un diagnóstico más preciso.

El S100 es particularmente útil en la evaluación del melanoma desmoplásico (DM) el cual es una variante rara de melanoma que puede imitar otros tipos de cáncer como lo son tumores de la vaina nerviosa y a menudo es negativa para otros marcadores como HMB45 y MART-1/Melan A. Una alternativa que suele ser viable es la tinción IHC con S100 ha mostrado ser más confiable, lo que demuestra la importancia de usar múltiples marcadores complementarios para mejorar la precisión diagnóstica en el melanoma.

En National Library of Medicine, Beuno Teixeira Gonçalves Rodrigues et al en el 2020, hicieron un análisis retrospectivo del melanoma primario en la cavidad oral en donde el objetivo fue describir las características clinicopatológicas de una serie de melanomas orales.

Se realizó un estudio donde se analizaron 15482 biopsias del servicio de patología y maxilofacial en Brasil. Se revisaron todos los casos de melanomas orales y se recogieron datos clínicos demográficos, histopatológicos, tratamiento y estado de seguimiento.

Además, se realizaron tinciones de inmunohistoquímica pancitoqueratina AE1/AE3, vimentina,  $\alpha$ -SMA, CD45, proteína S-100, HMB-45, Melan A y Ki-67.

El melanoma primario de la cavidad oral es poco frecuente y corresponde al 2 a 8% de todos los melanomas alrededor del 0,5% de todas las neoplasias malignas de la cavidad oral, con una incidencia de 1,2 casos por cada 10 millones de individuos por año. El melanoma oral tiende a ocurrir en adultos entre la quinta y sexta décadas de la vida. La cresta alveolar superior y el paladar duro son el sitio intraoral de aparición más común.

En los últimos años se ha visto una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con melanoma debido a la detección temprana y a los nuevos fármacos inmunoterapéuticos,

sin embargo; cuando esta patología se presenta en la cavidad oral, las lesiones se suelen confundir con otras patologías.

Esto contribuye a una detección más tardía, esto empeora el pronóstico y eleva las tasas de mortalidad, si se compara con el melanoma cutáneo, el melanoma oral es poco frecuente.

No existen factores etiológicos asociados a la producción del mismo, pero se han descrito asociación a las mutaciones BRAF, RAS, KIT Y BAP1

Los anticuerpos primarios utilizados en las lesiones incluyeron proteína S-100, HMB-45, Melan A, pan-citoqueratina, vimentina,  $\alpha$ -SMA, CD45 LCA y Ki-67

Se recuperaron 7 casos de melanomas de la cavidad oral. De los cuales 6 fueron melánicos y solo uno fue amelanótico. La prevalencia de melanoma fue del 0,05%, de un total de 15.482 diagnósticos.

Las características clínicas de estos 7 casos. Los pacientes comprendían cinco hombres y dos mujeres, con una edad media de  $58,0 \pm 9,2$  años (rango de 45 a 69 años) y una proporción hombre-mujer de 2,5:1. La encía fue el sitio más afectado ( $n = 3$ , 42,8%), seguido del paladar duro ( $n = 2$ , 28,6%). Otras ubicaciones incluyeron la cresta alveolar ( $n = 1$ , 14,3%) y el labio inferior ( $n = 1$ , 14,3%).

Características macroscópicas de melanoma oral después de una biopsia incisional. Se obtuvo detalle de un fragmento de tejido blando ovoide, que mostraba un aspecto azul-negro y marrón. La lesión estaba revestida con epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado. Cabe recalcar la evidente actividad de unión. Las células y los núcleos eran marcadamente pleomórficos con nucléolos anfófilos y exhibían diversos grados de pigmentos de melanina en

el citoplasma tinción de hematoxilina y eosina, aumento original. Las células tumorales mostraron una fuerte positividad para la proteína S-100, HMB-45 y Melan A

Melanoma oral que muestra principalmente células fusiformes amelanóticas y melanocitos epitelioides con un número variable de mitosis y ausencia de depósito de melanina tinción con hematoxilina y eosina. Los resultados de inmunohistoquímica mostraron una intensa inmunorreactividad para la proteína S-100, Melan A, HMB-45. El índice de marcaje de Ki-67 90%

Cuando hay pigmentación melánica, el melanoma oral suele diagnosticarse fácilmente mediante análisis morfológico. Sin embargo, cuando la lesión es amelanótica, el análisis inmunohistoquímico es esencial para establecer el diagnóstico correcto. En ambas situaciones, las reacciones inmunohistoquímicas positivas para la proteína S-100, HMB-45 y Melan A confirman el diagnóstico de OM Características microscópicas e inmunohistoquímicas del melanoma amelanótico oral. Melanoma oral que muestra principalmente células fusiformes amelanóticas y melanocitos epitelioides con un número variable de mitosis y ausencia de depósito de melanina (tinción con hematoxilina y eosina, aumento original A  $\times 100$ , B  $\times 400$ ). Los resultados de inmunohistoquímica mostraron una intensa inmunorreactividad para la proteína S-100 , Melan A , HMB-45.

Se concluyó que cuando hay pigmentación melánica, el melanoma oral suele diagnosticarse fácilmente mediante análisis morfológico. Sin embargo, cuando la lesión es amelanótica, el análisis inmunohistoquímico es esencial para establecer el diagnóstico correcto. En ambas situaciones, las reacciones inmunohistoquímicas positivas para la proteína S-100, HMB-45 y Melan A confirman el diagnóstico de melanoma oral, como ocurrió en nuestra serie.

En el ensayo clínico de fase I/II de transferencia adoptiva de células T específicas seleccionadas para pacientes con melanoma metastásico, realizado por Brigitte Dréno en el 2021, Se transfirieron células T autólogas específicas de los antígenos Melan-A y MELOE-1 a seis pacientes, después de su estimulación in vitro con péptidos y amplificación mediante clasificación con multímeros de péptidos HLA. Los pacientes también recibieron IL-2 subcutánea.

Los resultados mostraron que todos los pacientes presentaron un aumento de células T específicas en la sangre el día 1 sin embargo, la presencia de estas células disminuyó progresivamente a partir del día 7 y no se registraron eventos adversos graves. Clínicamente en 5 pacientes mostraron progresión de la enfermedad, mientras que uno experimentó una respuesta parcial este paciente mostró células T específicas de Melan-A y MELOE-1 con alta respuesta, diversidad y coexpresión de PD-1 y TIGIT sin embargo con presencia de pocos marcadores de agotamiento.

En conclusión, el estudio demostró que la ACT con células T específicas de Melan-A y MELOE-1 es una terapia viable y segura para el melanoma metastásico pero se tiene que tomar en cuenta la eficacia podría mejorarse mediante la selección de células T altamente reactivas y su combinación con inhibidores de puntos de control inmunológicos (ICI) como anti-PD-1.

## **CAPITULO V: DISCUSIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

## **5.1 VALOR CLÍNICO DE BIOMARCADORES EN MELANOMA**

### **5.1.1 Reconocimiento del valor pronóstico de biomarcadores en melanoma**

Como bien se ha descrito el melanoma es una neoplasia agresiva cuya metástasis es principalmente ganglios linfáticos, pulmón, hígado, cerebro y otros tejidos.

Como el caso del estudio DATUM-NIS evaluó la eficacia y seguridad del dabrafenib-trametinib en pacientes con melanoma metastásico con mutación del gen BRAF V600 en condiciones del mundo real analizando biomarcadores como S100 y PCR en su relación con el beneficio clínico.

Se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión (SSP) fue de 9,1 meses y la mediana de supervivencia global (SG) de 17,9 meses esto con una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 91,2 %.

El análisis de subgrupos reveló que niveles bajos de S100 en conjunto con PCR dentro del rango normal y LDH reducida lograron la asociación con un mejor pronóstico en línea con estudios previos.

Por otra parte la supervivencia global fue mayor en pacientes sin metástasis óseas o pulmonares. Estos hallazgos resaltan la importancia del S100 como posible predictor de respuesta y pronóstico en pacientes tratados con dabrafenib-trametinib.

### **5.1.2 Identificación del valor diagnóstico de biomarcadores en melanoma**

Se debe tomar en cuenta que el potencial metastásico del melanoma podría estar sobreestimados, esto revela la importancia de la evaluación precisa de la relación clonal antes

de utilizar perfiles genéticos primarios para guiar modelos de pronóstico o terapias en casos metastásicos

En el artículo expuesto anteriormente se comenta un paciente masculino de 72 años, con un tumor en la mama derecha y un nevo en el tórax, posterior a una intervención quirúrgica se logró detectar melanoma de extensión superficial en el nevo y metástasis mamaria. El diagnóstico de melanoma metastásico en la mama fue confirmado mediante el uso de inmunohistoquímica en donde se logró la identificación de la positividad de los biomarcadores.

Ya que el biomarcador S100 es una proteína involucrada en la regulación del crecimiento celular y su expresión podemos encontrar en las células melanocíticas la positividad de S100 en las muestras mamarias ayudó a confirmar que la neoplasia provenía de un melanoma.

Por otra parte el marcador HMB-45 el cual detecta la proteína gp100 el cual es un componente específico de los melanocitos. La positividad para HMB-45 en este caso fue otro indicativo clave para confirmar que las metástasis en la mama eran originarias de un melanoma maligno

### 5.1.3 Vinculo de biomarcadores con la selección en el tratamiento del melanoma

Detectar el melanoma desde un inicio es crucial para mejorar el tratamiento y el pronóstico de los pacientes, cuando se diagnostica a tiempo las opciones terapéuticas son más efectivas y menos invasivas, esto aumenta las posibilidades de éxito

Si el melanoma se identifica antes de su propagación la opción terapéutica suele ser suficiente, en cambio, si la patología avanza el cáncer puede extenderse a otros órganos lo que implica que se complique el tratamiento y reduce la esperanza de vida

En definitiva, cuanto antes se detecte el melanoma, mayores serán las posibilidades de controlarlo con éxito y es una piedra angular para poder determinar el tratamiento adecuado en cada paciente, eso se individualiza en cada caso

En el artículo "Primary melanoma of the oral cavity: A multi-institutional retrospective analysis in Brazil" se investigaron casos de melanoma primario de cavidad oral, el artículo se contempla que es común emplear el marcador en el diagnóstico de melanomas orales para la confirmación del mismo, La aplicación del HMB-45 junto con otros marcadores como el S-100 y Melan-A ayudan a un diagnóstico temprano lo cual impacta directamente sobre la elección del tratamiento

## **CAPITULI VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1 Conclusiones

- El melanoma es una neoplasia sumamente agresiva y su incidencia ha aumentado con el transcurso del tiempo. La etapa primaria del melanoma se maneja mediante escisión quirúrgica, mientras que los casos más avanzados se pueden tratar con inmunoterapias o terapias dirigidas
- Hay una baja incidencia anual en toda la población mundial de 3,0 nuevos casos por cada 100.000 habitantes, por lo que no se encuentra entre los 10 principales cánceres del mundo
- El melanoma invasivo de la piel es el cuarto sitio más frecuente de aparición de cáncer en los hombres y el sexto sitio más frecuente en las mujeres.
- La mediana de edad para un diagnóstico de melanoma es de 63 años y el 15 % tiene menos de 45 años. La incidencia aumenta con la edad hasta un máximo entre los 55 y los 74 años
- El tratamiento es individualizado para cada paciente, esto debido a las indicaciones médicas y la integración de la opinión del paciente. Existen varias opciones con diferentes propósitos y esto debe ser en función de la relación médico paciente.
- El diagnóstico se considera de las piedras angulares en esta patología, ya que el riesgo de metástasis aumenta con la profundidad de infiltración del primario.
- El diagnóstico clínico de melanoma se puede hacer en alrededor del 80% al 90% de los casos. El conocido acrónimo ABCDE para la detección de melanoma
- Los biomarcadores son de suma importancia si el diagnóstico no es claro, cuando los resultados histopatológicos no general la confirmación completamente de la patología, los biomarcadores son una gran opción por su sensibilidad y especificidad.

- Los biomarcadores al impactar en el diagnóstico de la patología indirectamente tienen valor en el pronóstico y en el tratamiento, ya que, la toma de decisiones es de suma importancia la detección temprana de la enfermedad.

## **6.2 Recomendaciones**

- Identificar que verdaderamente estemos ante un caso de melanoma para poder contar con la ayuda de los correspondientes biomarcadores
- La terapia diagnóstica se debe escalar según la patología lo amerite, apoyarse en la histopatología
- Es de suma importancia que se tomen en cuenta factores como la sensibilidad y especificidad de cada biomarcador en el contexto del paciente
- El pronóstico y el tratamiento va en función a la detección temprana de la enfermedad por lo que se debe dar énfasis en esta
- Se debe tomar en cuenta los beneficios y las consecuencias de utilizar biomarcadores como lo son el factor económico.
- El uso de biomarcadores no sustituye la principal forma diagnóstica en la patología ya que el examen físico es de mucha utilidad en la mayoría de los casos

## BIBLIOGRAFIA

A phase I dose-escalation study of the polyamine analog PG-11047 in patients with advanced solid tumors—

PubMed. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447421/>

Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F., Cust, A. E., de Vries, E., Whiteman, D. C., & Bray, F. (2022). Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatology*, 158(5), 495-503. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>

Camacho-Sánchez, M., Leandro-Vargas, L. A., Mendoza-Salas, M., Meza-Gutiérrez, N., Montero-Zúñiga, F., Camacho-Sánchez, M., Leandro-Vargas, L. A., Mendoza-Salas, M., Meza-Gutiérrez, N., & Montero-Zúñiga, F. (2023). Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Revista Tecnología en Marcha*, 36(2), 109-117. <https://doi.org/10.18845/tm.v36i2.6002>

Combination of the STING Agonist MIW815 (ADU-S100) and PD-1 Inhibitor Spatalizumab in Advanced/Metastatic Solid Tumors or Lymphomas: An Open-Label, Multicenter, Phase Ib Study | *Clinical Cancer Research* | American Association for Cancer Research. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/29/1/110/711972/Combination-of-the-STING-Agonist-MIW815-ADU-S100>

Trabajar bajo el sol causa un tercio de muertes por cáncer de piel no melanoma, mientras empresarios rechazan dar bloqueador • *Semanario Universidad*. (2024, marzo 20). <https://semanariouniversidad.com/pais/trabajar-bajo-el-sol-causa-un-tercio-de-muertes-por-cancer-de-piel-no-melanoma-mientras-empresarios-rechazan-dar-bloqueador/> De la Fuente-García, A., & Ocampo-Candiani, J. (2019). Melanoma cutáneo. *Gaceta Médica de México*, 146(2), 126-135.

posicionamiento de biomarcadores en la industria - FasterCapital. (2024, 3 de abril) Espinoza, S. A. M., & Muñoz, M. L. Z. (2021). Melanoma: Más allá de la historia. *Medicina*, 43(1), 1.  
<https://doi.org/10.56050/01205498.1591>

Descubrimiento de biomarcadores moleculares avances moleculares en marketing posicionamiento de biomarcadores en la industria. (s. f.). FasterCapital. Recuperado 2 de junio de 2025, de  
<https://fastercapital.com/es/contenido/Descubrimiento-de-biomarcadores-moleculares--avances-moleculares-en-marketing--posicionamiento-de-biomarcadores-en-la-industria.html>

FGF2 Stimulates the Growth and Improves the Melanocytic Commitment of Trunk Neural Crest Cells | Cellular and Molecular Neurobiology. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10571-019-00738-9>

Fitzpatrick, T. B. (2019). Fitzpatrick's dermatología: Vol. I (S. Kang, M. Amagai, A. L. Bruckner, M. Margolis, A. J. McMichael, & J. S. Orringer, Eds.; Novena edición, pp. 1391-1418). McGraw-Hill Education

Gremel, G., Rafferty, M., Lau, T. Y. K., & Gallagher, W. M. (2009). Identification and functional validation of therapeutic targets for malignant melanoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 72(3), 194-214.  
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2009.02.004>

Hartman, M. L., & Czyz, M. (2015). Pro-Survival Role of MITF in Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(2), 352-358. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.319>

Inhibition of melanogenesis by Aster yomena callus pellet extract in melanoma cells and patients with skin pigmentation. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de <https://www.medsci.org/v18p3299.htm>

Intradermal Naked DNA Vaccination by DNA Tattooing for Mounting Tumor-Specific Immunity in Stage IV Melanoma Patients: A Phase I Clinical Trial—PMC. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11323828/>

La importancia de los biomarcadores en el tratamiento del cáncer colorrectal | Lucha contra el cáncer

colorrectal. (s. f.). Recuperado 22 de julio de 2024, de <https://fightcolorectalcancer.org/es/blog/biomarcadores-y-cancer-colorrectal/>

Manrique, G., Quagliata, A., Alvarez, B., Laporte, M., Larre Borges, A., Martínez, M., & Alonso, O. (2006). Valor pronóstico de la detección de marcadores moleculares en sangre periférica y del centellograma con <sup>99m</sup>Tc MIBI en pacientes con melanoma en seguimiento clínico: Resultados preliminares. *Alasbimn Journal*, 8(31). [https://web.uchile.cl/vignette/borrar3/alasbimn/CDA/sec\\_a/0,1205,SCID%253D16183%2526PRT%253D16140%2526LNID%253D29,00.html](https://web.uchile.cl/vignette/borrar3/alasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D16183%2526PRT%253D16140%2526LNID%253D29,00.html)

Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E., & Claros, N. (2013). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*, 91(3), 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.009>

Melanoma Research. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de [https://journals.lww.com/melanomaresearch/fulltext/2024/04000/dabrafenib\\_plus\\_trametinib\\_in\\_unselected\\_advanced.7.aspx](https://journals.lww.com/melanomaresearch/fulltext/2024/04000/dabrafenib_plus_trametinib_in_unselected_advanced.7.aspx)

Melanoma Research. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de [https://journals.lww.com/melanomaresearch/fulltext/9900/genetic\\_concordance\\_in\\_melanoma\\_insights\\_from.191.aspx](https://journals.lww.com/melanomaresearch/fulltext/9900/genetic_concordance_in_melanoma_insights_from.191.aspx)

Melanoma Research. (s. f.). Recuperado 16 de febrero de 2025, de [https://journals.lww.com/melanomaresearch/abstract/2018/08000/malignant\\_melanoma\\_clinically\\_mimicking\\_pyogenic.14.aspx](https://journals.lww.com/melanomaresearch/abstract/2018/08000/malignant_melanoma_clinically_mimicking_pyogenic.14.aspx)

Metastatic Cell Line—An overview | ScienceDirect Topics. (s. f.).

Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin-embedded cutaneous tumors—Wick—1988— *Journal of Cutaneous Pathology*—Wiley Online Library. (s. f.). Recuperado 17 de junio de 2024, de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0560.1988.tb00544.x>

Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E., & Claros, N. (2013). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas. *Cirugía Española*, 91(3), 149-155. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.009>

Montero-Zeledón, E., Murillo-Fernández, M. A., Calvo-Valverde, L. A., Pérez Hidalgo, J. E., & Gutiérrez-Fallas, D. (2022). Análisis de imágenes y cuantificación del color para el diagnóstico del cáncer de piel tipo melanoma en Costa Rica. <https://repositoriotec.tec.ac.cr/handle/2238/13873>

Organización Mundial de la Salud. (2023, 8 noviembre). Trabajar bajo el sol causa una de cada tres muertes por cáncer de piel no melanomatoso, según la OMS y la OIT [Comunicado de prensa]. <https://www.who.int/es/news/item/08-11-2023-working-under-the-sun-causes-1-in-3-deaths-from-non-melanoma-skin-cancer--say-who-and-ilo>

Inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla.

Ortiz, B., Maíquez, J., Vázquez, C., Martínez, C., Giménez, J., Sanmartín, O., De Los Dolores, V., Ortega, F., & Fliquete, M. V. (2003). La proteína S100 como marcador tumoral en pacientes con melanoma. Estudio comparativo con ganglio centinela y la exploración FDG-PET. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 22(2), 87-96. [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(03\)72151-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(03)72151-X)

Ortiz, B., Maíquez, J., Vázquez, C., Martínez, C., Giménez, J., Sanmartín, O., De Los Dolores, V., Ortega, F., & Fliquete, M. V. (2003). La proteína S100 como marcador tumoral en pacientes con melanoma. Estudio comparativo con ganglio centinela y la exploración FDG- PET. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 22(2), 87-96. [https://doi.org/10.1016/S0212-6982\(03\)72151-X](https://doi.org/10.1016/S0212-6982(03)72151-X)

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Pérez Pérez, M. (2024). Caracterización histológica y molecular de una serie de casos de melanoma uveal primario con correlación clínica y pronóstica. (Tesis Doctoral)
- Tejera-Vaquerizo, A., Solís-García, E., Ríos-Martín, J. J., & Moreno-Ramírez, D. (2011). Factores pronósticos en el melanoma cutáneo primario no incluidos en la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 102(4), 255-263. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.01.001>
- Wick, M. R., Swanson, P. E., & Rocamora, A. (1988). Recognition of malignant melanoma by monoclonal antibody HMB-45. An immunohistochemical study of 200 paraffin- embedded cutaneous tumors. *Journal of Cutaneous Pathology*, 15(4), 201-207. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1988.tb00544.x>

## GLOSARIO

**Angiogénesis:** proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes, este proceso es fundamental en la fisiopatología de tumores ya que gracias a este sistema logra la proliferación celular

**Biomarcador:** biomarcador o marcador biológico es aquella sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico normal.

**Célula:** unidad fundamental de los organismos vivos, capaz de reproducción independiente y formada por un citoplasma rodeado por una membrana, por ejemplo, los melanocitos son responsables de la síntesis de melanina.

**Fototipo:** La escala de Fitzpatrick es un esquema de clasificación numérica del tono de la piel humana. Fue desarrollado en 1975 por el dermatólogo estadounidense Thomas B

**Melanocito:** células especializadas productoras de melanina, durante el desarrollo embriológico migran desde la cresta neural y se localizan en la epidermis y los folículos capilares donde se encargan de darle el pigmento a la piel y al cabello a través de un proceso complejo denominado melanogénesis, de esta célula se origina el melanoma.

**Melanoma:** es un tipo de cáncer de piel que se origina en los melanocitos, es el tipo más agresivo de cáncer de piel con alta capacidad de invasión local y diseminación a distancia si no se detecta a tiempo.

**Tumor:** Masa anormal de tejido que resulta del crecimiento descontrolado de células. Puede ser benigno o maligno. En el caso del melanoma, se trata de un tumor maligno originado en los melanocitos.

## DECLARACIÓN JURADA

Yo Jose Alonso Rojas Vargas, mayor de edad, portador de la cedula de identidad número 117740291 estudiante de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana, hago constar por medio de éste acto y debidamente apercibido y entendido de las penas y consecuencias con las que se castiga en el Código Penal el delito de perjurio, ante quienes se constituyen en el Tribunal Examinador de mi trabajo de tesis para optar por el título de Licenciatura en Medicina y Cirugía, juro solemnemente que mi trabajo de investigación titulado: Biomarcadores moleculares en el melanoma: utilidad, diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento. Revisión sistemática, 2019-2024, es una obra original que ha respetado todo lo preceptuado por las Leyes Penales, así como la Ley de Derecho de Autor y Derecho Conexos número 6683 del 14 de octubre de 1982 y sus reformas, publicada en la Gaceta número 226 del 25 de noviembre de 1982; incluyendo el numeral 70 de dicha ley que advierte, artículo 70. Es permitido citar a un autor, transcribiendo los pasajes pertinentes siempre que éstos no sean tantos y seguidos, que puedan considerarse como una producción simulada y sustancial, que redunde en perjuicio del autor de la obra original. Asimismo, quedo advertido que la Universidad se reserva el derecho de protocolizar este documento ante Notario Público. En fe de lo anterior, firmo en la ciudad de San José a los dieciséis días del mes de junio del año dos mil veinticuatro.

## CARTAS DE APROBACIÓN

San José, Domingo 16 de febrero de 2025

Señores

Departamento de Servicios Estudiantiles

Universidad Hispanoamericana

Estimados señores:

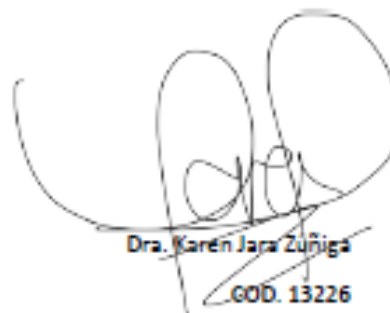
El estudiante Jose Alonso Rojas Vargas, cédula de identidad número 117740291, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación el trabajo de Biomarcadores moleculares en el melanoma: utilidad, diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento. Revisión sistemática, 2019-2024, el cual ha elaborado para optar por el grado académico de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He verificado que se ha incluido las observaciones y hecho las correcciones indicadas durante el proceso de tutoría; y he evaluado los aspectos relativos a la elaboración del problema, objetivos, justificación, antecedentes, marco teórico, marco metodológico, tabulación, análisis de datos, conclusiones y recomendaciones.

Los resultados obtenidos por el postulante implican la siguiente calificación:

A.	ORIGINAL DEL TEMA	10%	10%
B.	CUMPLIMIENTO DE ENTREGA DE AVANCES	20%	15%
C.	COHERENCIA ENTRE LOS OBJETIVOS, LOS INSTRUMENTOS APLICADOS Y LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	30%	28%
D.	RELEVANCIA DE LAS CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	20%	17%
E.	CALIDAD, DETALLE DEL MARCO TEÓRICO	20%	17%
F.	TOTAL		87%

Por consiguiente, se avala el traslado de la tesis al proceso de lectura

Atentamente



Dra. Karén Jara Zúñiga  
C.O.D. 13226

# CARTA DEL LECTOR

## CARTA DEL LECTOR

San José, 06 de junio de 2025

Departamento de Registro  
Universidad Hispanoamericana  
Presente

Estimados señores:

El estudiante **Jose Alonso Rojas Vargas**, cédula de identidad número **117740291**, me ha presentado, para efectos de revisión y aprobación, el trabajo de investigación denominado: **"Biomarcadores moleculares en el melanoma: utilidad, diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento. Revisión sistemática, 2019-2024"**.

El cual ha elaborado para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía. He revisado y he hecho las observaciones relativas al contenido analizado, particularmente, lo relativo a la coherencia entre el marco teórico y el análisis de datos; la consistencia de los datos recopilados y, la coherencia entre estos y las conclusiones; asimismo, la aplicabilidad y originalidad de las recomendaciones, en términos de aporte de la investigación. He verificado que se han hecho las modificaciones esenciales correspondientes a las observaciones indicadas.

Por consiguiente, este trabajo cuenta con los requisitos para ser presentado en la defensa pública.

Atentamente,



---

Dra. María Fernanda Álvarez Pineda  
Céd. 2-0721-0894  
Cód. 15638

# AUTORIZACIÓN DEL CENIT

UNIVERSIDAD HISPANOAMERICANA  
CENTRO DE INFORMACION TECNOLÓGICO (CENIT)  
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA LA CONSULTA, LA  
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL Y PUBLICACIÓN ELECTRÓNICA  
DE LOS TRABAJOS FINALES DE GRADUACION

San José, 12/6/2025

Señores:  
Universidad Hispanoamericana  
Centro de Información Tecnológico (CENIT)

Estimados Señores:

El suscrito (a) José Alonso Rojas Vargas con número de identificación 117740291 autor, (a) del trabajo de graduación titulado Diagnóstico, pronóstico y selección de tratamiento, revisión sistemática de la literatura en el melanoma cutáneo presentado y aprobado en el año 2025 como requisito para optar por el título de especialista en medicina de rehabilitación y cirugía; (SI / NO) autorizo al Centro de Información Tecnológico (CENIT) para que con fines académicos, muestre a la comunidad universitaria la producción intelectual contenida en este documento.

De conformidad con lo establecido en la Ley sobre Derechos de Autor y Derechos Conexos N° 6683, Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica.

Cordialmente,

  
117740291  
Firma y Documento de Identidad

**ANEXO 1 (Versión en línea dentro del Repositorio)  
LICENCIA Y AUTORIZACIÓN DE LOS AUTORES PARA PUBLICAR Y  
PERMITIR LA CONSULTA Y USO**

**Parte 1. Términos de la licencia general para publicación de obras en el repositorio institucional**

Como titular del derecho de autor, confiero al Centro de Información Tecnológico (CENIT) una licencia no exclusiva, limitada y gratuita sobre la obra que se integrará en el Repositorio Institucional, que se ajusta a las siguientes características:

a) Estará vigente a partir de la fecha de inclusión en el repositorio, el autor podrá dar por terminada la licencia solicitándolo a la Universidad por escrito.

b) Autoriza al Centro de Información Tecnológico (CENIT) a publicar la obra en digital, los usuarios puedan consultar el contenido de su Trabajo Final de Graduación en la página Web de la Biblioteca Digital de la Universidad Hispanoamericana

c) Los autores aceptan que la autorización se hace a título gratuito, por lo tanto, renuncian a recibir beneficio alguno por la publicación, distribución, comunicación pública y cualquier otro uso que se haga en los términos de la presente licencia y de la licencia de uso con que se publica.

d) Los autores manifiestan que se trata de una obra original sobre la que tienen los derechos que autorizan y que son ellos quienes asumen total responsabilidad por el contenido de su obra ante el Centro de Información Tecnológico (CENIT) y ante terceros. En todo caso el Centro de Información Tecnológico (CENIT) se compromete a indicar siempre la autoría incluyendo el nombre del autor y la fecha de publicación.

e) Autorizo al Centro de Información Tecnológica (CENIT) para incluir la obra en los índices y buscadores que estimen necesarios para promover su difusión.

f) Acepto que el Centro de Información Tecnológico (CENIT) pueda convertir el documento a cualquier medio o formato para propósitos de preservación digital.

g) Autorizo que la obra sea puesta a disposición de la comunidad universitaria en los términos autorizados en los literales anteriores bajo los límites definidos por la universidad en las "Condiciones de uso de estricto cumplimiento" de los recursos publicados en Repositorio Institucional.

SI EL DOCUMENTO SE BASA EN UN TRABAJO QUE HA SIDO PATROCINADO O APOYADO POR UNA AGENCIA O UNA ORGANIZACIÓN, CON EXCEPCIÓN DEL CENTRO DE INFORMACIÓN TECNOLÓGICO (CENIT), EL AUTOR GARANTIZA QUE SE HA CUMPLIDO CON LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES REQUERIDOS POR EL RESPECTIVO CONTRATO O ACUERDO.