



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Escala de factores de riesgo para el desarrollo de una regla de predicción de cáncer de piel no melanoma asociado a exposición solar

John Alexander Nova Villanueva

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología Clínica
Bogotá. D.C.
2013**

**Escala de factores de riesgo para el
desarrollo de una regla de predicción de
cáncer de piel no melanoma asociado a
exposición solar**

**John Alexander Nova Villanueva
Código 05598533**

**Trabajo presentado como requisito para optar al título de:
Magister en Epidemiología clínica**

**Director
Dr. Javier Eslava**

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Maestría en Epidemiología Clínica
Bogotá. D.C.
2013**

Resumen

Introducción: El cáncer de piel es la patología tumoral maligna más frecuente en el mundo, con una incidencia creciente en Colombia en los últimos años. Aunque el cáncer de piel no melanoma no se asocia con mortalidad, por su frecuencia genera grandes costos al sistema de salud y secuelas estéticas y funcionales en los pacientes. La causa de este tumor es la exposición a la radiación ultravioleta. El diagnóstico se hace por sospecha clínica y se confirma por patología, sin embargo no se cuenta con herramientas que permitan identificar grupos de alto riesgo de padecerlo, que incentiven el seguimiento y permitan un diagnóstico y tratamiento oportuno. Este trabajo presenta todo lo concerniente al desarrollo de un índice para predecir riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma (CPNM) en la población que consulta al Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA), Bogotá, Colombia.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores que deberían constituir la regla de predicción de riesgo de CPNM en la población del CDFLLA?

¿Cuál es la capacidad predictiva de la regla de predicción desarrollada?

¿Cuál es la confiabilidad de los predictores que constituyen la regla de predicción?

Objetivos

Objetivo General

Desarrollar una regla de predicción clínica para evaluar riesgo de cáncer de piel no melanoma.

Objetivos específicos

Establecer los factores que a partir de su capacidad explicativa deberían hacer parte de una regla de predicción clínica de CPNM.

Establecer la capacidad de predicción del índice construido.

Establecer la confiabilidad (reproducibilidad) de los predictores que constituyen la regla de predicción.

Metodología

Tipo de diseño: Estudio de desarrollo y validación de una regla de predicción clínica.

Procedimiento y análisis estadístico:

Fase1. Selección de los predictores potenciales que deberían constituir la regla de predicción.

Revisión de la literatura, selección de posibles predictores identificados en literatura internacional y local.

Opinión de expertos por medio de un grupo focal.

Análisis estadístico: Análisis cualitativo

Fase 2. Construcción de la regla de predicción

Se aplicó un cuestionario con los predictores seleccionados inicialmente, a 962 pacientes, 481 con cáncer de piel y 481 controles. El cuestionario fue aplicado por un dermatólogo, en tiempo real para verificar que los controles no tuvieran ninguna lesión clínicamente compatible con cáncer de piel. Los datos se emparejaron por edad. Todos los casos tenían diagnóstico confirmado por histología de CPNM. Los controles tenían otras patologías dermatológicas, no relacionadas con cáncer de piel.

Análisis estadístico:

Se hizo un análisis descriptivo de todas las variables, utilizando gráficas, proporciones, medidas de tendencia central y de dispersión según correspondiera.

Se hizo un análisis bivariado para seleccionar las variables que por su significancia estadística deberían entrar al modelo multivariado.

Para la construcción de la regla de predicción se hizo una regresión logística condicional. Se utilizó una metodología forward y backward con las variables que clínica y estadísticamente eran significativas.

Fase3. Confiabilidad interobservador e intraobservador de la regla de predicción desarrollada. Se aplicó a 225 pacientes.

Confiabilidad interobservador: Dos investigadores (dermatólogos) aplicaban el cuestionario de manera independiente, al mismo paciente, el mismo día (día 0).

Confiabilidad intra-observador: uno de los evaluadores aplicaba la encuesta a los mismos pacientes 3 semanas después de la primera encuesta.

Análisis estadístico: Kappa.

Resultados

Fase 1: Se identificaron 19 posibles predictores.

Fase 2: Las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado fueron: trabajar al aire libre, número de años vividos en área rural en la infancia, antecedente de más de 10 quemaduras solares, antecedente familiar de cáncer de piel, fototipos 1, 2 o 3 y presencia al examen físico de queratosis actínicas, conjuntivitis en banda o poiquilodermia de Civatte.

El modelo multivariado seleccionado fue:

| Variable | OR | Valor p | IC95% |
|---|------|---------|-----------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 3,92 | 0.00 | 1,93-7,97 |
| Fototipo 1-3 | 3,34 | 0.00 | 1,93-7,97 |
| Presencia de queratosis actínicas | 3,2 | 0.00 | 2,24-4,57 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 2,66 | 0.00 | 1,79-3,96 |
| Presencia de poiquilodermia | 1,87 | 0.00 | 1,38-2,53 |
| Trabajar al aire libre en la vida adulta (15-30 años) | 1,86 | 0.00 | 1,37-2,52 |

El modelo presenta una capacidad discriminativa del 65%.

Fase 4: Confiabilidad

Las variables del modelo tuvieron una buena confiabilidad, a excepción de las variables presencia de poiquilodermia y fototipos, las cuales tuvieron una confiabilidad moderada. En el caso de confiabilidad interobservador, la presencia de conjuntivitis en banda tuvo una confiabilidad baja.

Conclusiones

El estudio permitió identificar predictores de cáncer de piel importantes en nuestra población, con estos, se logró construir una regla de predicción de riesgo de cáncer de piel no melanoma, con una capacidad predictiva aceptable, y unas variables con una confiabilidad entre moderada y buena. La regla de predicción propuesta es fácil de aplicar y no requiere ayudas de laboratorio. Estudios futuros permitirán estandarizar las variables para mejorar la confiabilidad del modelo, y probablemente mejorar su capacidad predictiva. Este trabajo también permitió desarrollar la metodología descrita para la construcción de una regla de predicción en un diseño de casos y controles y la aplicación de análisis estadísticos en muestras emparejadas.

De acuerdo a la búsqueda de la literatura realizada, este es el primer estudio que se hace para desarrollar una regla de predicción de cáncer de piel no melanoma.

Abstract

Introduction: Skin cancer is the most common malignant tumor disease in the world, with an increasing incidence in Colombia in recent years. Although non-melanoma skin cancer is not associated with mortality, frequency generates large costs to the health system and aesthetic and functional sequelae in patients. The cause of this tumor is exposure to ultraviolet radiation. The diagnosis is made on clinical suspicion and confirmed by pathology, however do not have tools to identify groups at high risk of suffering, that encourage and enable monitoring diagnosis and treatment. This paper presents all concerning the development of an index for predicting risk of developing non-melanoma skin cancer (NMSC) in the population who attended the Dermatology Center Federico Lleras Acosta (CDFLLA), Bogotá, Colombia.

Research Question

What are the factors that should be the rule for predicting risk of NMSC in CDFLLA population?

What is the predictive ability of the prediction rule developed?

What is the reliability of the predictors that constitute the prediction rule?

Methodology

Type Design: development and validation of a clinical prediction rule.

Procedure and statistical analysis:

Phase 1. Selection of potential predictors should be the prediction rule.

Literature review, selection of potential predictors identified in international and local literature.

Expert opinion by a focus group.

Statistical Analysis: Qualitative analysis

Phase 2. Construction of the prediction rule

A questionnaire was administered to selected predictors at baseline, 962 patients, 481 with skin cancer and 481 controls. The questionnaire was administered by a dermatologist, in real time to verify that the controls did not have any lesions clinically compatible with skin cancer. The data were matched by age. All cases had histologically confirmed diagnosis of NSCLC. Controls had other dermatological disease sun related to skin cancer.

Statistical analysis:

It was a descriptive analysis of all variables, using graphs, ratios, measures of central tendency and dispersion as appropriate.

Bivariate analysis was performed to select the variables for their statistical significances should enter the multivariate model.

For construction of the prediction rule was conditional logistic regression. A methodology forward and backward with the variables that were statistically and clinically significant.

Phase 3. Inter observer and intra observer reliability of the developed prediction rule. Was applied to 225 patients.

Inter observer Reliability: Two researchers (dermatologists) applied the questionnaire independently, the same patient on the same day (day 0).

Intra-observer reliability, one of the evaluators applied the survey to the same patients three weeks after the first survey.

Statistical analysis: Kappa.

Results

Phase 1: We identified 19 potential predictors.

Phase 2: The variables that were statistically significant in the bivariate analysis were: working outdoors, number of years lived in rural area in childhood, history of sunburns over 10, family history of skin cancer, skin types 1, 2 or 3 and physical examination presence of actinic keratosis, poikiloderma conjunctivitis or Civatte band.

The multivariate model was selected:

Variable OR 95% CI p value

Family history of skin cancer 3.92 0.00 1.93-7.97

Phototype 1-3 3.34 0.00 1.93-7.97

Presence of actinic keratoses 3.2 0.00 2.24 to 4.57

Presence of conjunctivitis in band 1.79 to 3.96 0.00 2.66

Poikiloderma presence of 1.38 to 2.53 0.00 1.87

Work in outdoors in adulthood (15-30 years) 1.86 0.00 1.37 to 2.52

The model presents a discriminative power of 65%.

Phase 4: Reliability

Model variables had good reliability, except for the presence of poikiloderma variables and phototype, which had a moderate reliability. For inter observer reliability, in the presence of conjunctivitis band had a low reliability.

Conclusions

The study identified predictors of major skin cancer in our population, with these, they managed to build a prediction rule risk of non melanoma skin cancer, with an acceptable predictive ability and some variables with moderate to good reliability. The proposed prediction rule is easy to apply and requires no laboratory aids. Future studies will allow standardizing the variables to improve the reliability of the model, and probably improve its predictive ability. This work also allowed to develop the methodology for the construction of a prediction rule in a case-control design and application of statistical analysis in paired samples.

According to search of the literature, this is the first study to be made to develop a prediction rule of non-melanoma skin cancer.

Contenido

| | Pág. |
|--|------|
| Resumen y Abstract | V |
| Introducción | 1 |
| 1. Pregunta de investigación | 3 |
| 2. Objetivos | 5 |
| 2.1 Objetivo general | 5 |
| 2.2. Objetivos específicos | 5 |
| 3. Marco teórico | 7 |
| 3.1 Cáncer de piel en el mundo | 7 |
| 3.2 Cáncer de piel en Colombia | 7 |
| 3.3 Causas del cáncer de piel no melanoma y relación piel-radiación ultravioleta | 8 |
| 3.4 Genética en CPNM | 9 |
| 3.5 Reglas de predicción | 9 |
| 3.6 Reglas de predicción en cáncer de piel | 13 |
| 3.7 Análisis estadístico en reglas de predicción | 14 |
| 3.8 Regresión logística condicional | 14 |
| 4. Metodología | 15 |
| 4.1 Tipo de diseño | 15 |
| 4.2 Procedimiento | 15 |
| 4.3 Criterios de inclusión y de exclusión | 16 |
| 4.4 Tipo de muestreo | 17 |
| 4.5 Tamaño de la muestra | 17 |
| 4.6 Análisis estadístico | 17 |
| 5. Resultados | 21 |
| 5.1 Identificación de los predictores potenciales | 21 |
| 5.2 Construcción de la regla de predicción | 27 |
| 5.3 Análisis descriptivo | 27 |
| 5.4 Análisis bivariado | 31 |
| 5.5 Análisis multivariado | 34 |
| 5.6 Índice de predicción como prueba diagnóstica | 35 |
| 5.7 Confiabilidad inter e intra-observador | 42 |
| 6. Discusión | 43 |
| Anexo 1. Cuestionario de recolección de datos | 49 |
| Bibliografía | 53 |

Introducción

El cáncer de piel es una patología que se ha tornado relevante en los últimos años, no sólo por su incidencia creciente (1-8), sino por los costos que genera al sistema de salud y las secuelas estéticas y funcionales que produce (3, 9-13).

El cáncer de piel no melanoma abarca los dos tipos de tumores malignos mas frecuentes en piel, el carcinoma basocelular y el carcinoma escamocelular.

Si el cáncer de piel se detecta tempranamente, puede tener un tratamiento curativo, ambulatorio y de bajo costo. Por el contrario, si la enfermedad se diagnostica tardíamente, las cirugías son grandes, riesgosas, con mayor probabilidad de recidiva tumoral y con mayores secuelas estéticas, funcionales y emocionales (14, 15). Las investigaciones de factores de riesgo coinciden en que la exposición solar es el principal factor de riesgo para desarrollar CPNM (16-23), sin embargo, la medición de dicha exposición es compleja.

La cantidad de radiación solar recibida por una persona depende de variables geográficas como la latitud, la altitud y la capa de ozono; de variables inherentes al individuo como el color de piel, el color de ojos, el color del pelo y de otras variables como el número de horas de exposición solar, horas del día en las que se realizó la exposición solar (mañana, medio día, atardecer), etc. Por lo tanto, no existe un único antecedente o signo clínico que permita determinar que personas están en riesgo de desarrollar CPNM.

Agravando el escenario ya expuesto, en el sistema de salud actual, los pacientes difícilmente son remitidos al especialista, y muchas veces el médico general, quien no tiene formación en dermatología, no identifica el cáncer de piel.

Por todo lo anterior, y especialmente en atención primaria, se necesita un índice o regla de predicción que permita predecir que personas están en riesgo de desarrollar CPNM, y de esta manera hacer un seguimiento más estricto, para una detección temprana del tumor.

Este informe reporta los resultados del desarrollo de una regla de predicción de CPNM, asociado con exposición solar, en la población de pacientes del CDFLLA.

1. Pregunta de investigación

- 1 ¿Cuáles son los factores que deberían constituir la regla de predicción de riesgo de CPNM en la población del CDFLLA?
- 2 ¿Cuál es la capacidad predictiva de la regla de predicción desarrollada?
- 3 ¿Cuáles son las características operativas de la regla de predicción desarrollada?
- 4 ¿Cuál es la confiabilidad de los predictores que constituyen la regla de predicción?

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Desarrollar una regla de predicción clínica para evaluar riesgo de cáncer de piel no melanoma.

2.2 Objetivos específicos

- 1 Establecer los factores que a partir de su capacidad explicativa deberían hacer parte de una regla de predicción clínica de CPNM.
- 2 Construir una regla de predicción de riesgo de cáncer de piel no melanoma.
- 3 Establecer la capacidad de predicción del índice construido.
- 4 Establecer las características operativas de la regla de predicción.
- 5 Establecer la confiabilidad (reproducibilidad) de los predictores que constituyen la regla de predicción.

3. Marco teórico

3.1 Cáncer de piel en el mundo

El cáncer de piel es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo, con una incidencia creciente en las últimas décadas, especialmente en poblaciones caucásicas (1-8, 24-27). Esto ha llevado a que se desarrollen numerosas investigaciones tratando de identificar los posibles factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia (16-23). A pesar de la información disponible, solo algunos países como Australia o Canadá han logrado detener el aumento en la incidencia, luego de varios años de estudio y de la implementación de políticas de salud pública (2,28).

3.2 Cáncer de piel en Colombia

Al igual que en varios países de Latinoamérica (29-31), en Colombia se ha documentado el aumento de la incidencia de cáncer de piel en los últimos años. En el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta (CDFLLA) se documentó un aumento de casos nuevos de CPNM durante los años 2003 a 2005: el carcinoma basocelular (CBC) presentó un incremento de 4 por 1.000 diagnósticos nuevos en el año 2003, a 11 por 1.000 en el 2005; en el caso de pacientes con carcinoma escamocelular en el mismo periodo (CEC), estos pasaron de 1 a 3 casos por 1.000 diagnósticos nuevos (32). Este aumento en la incidencia también fue documentado a nivel nacional, pasando de una incidencia estimada de 23 casos por 100.000 habitantes en el año 2005 a 41 casos por 100.000 habitantes en el año 2007 (32).

3.3 Causas del cáncer de piel no melanoma y relación piel-radiación ultravioleta

Como se mencionó anteriormente la principal causa del CPNM es la exposición a la radiación ultravioleta (16-23), sin embargo la relación entre la radiación ultravioleta y la piel es compleja, y en ella influyen variables como el color de la piel, la latitud, la capa de ozono, la intensidad y frecuencia de exposición a la radiación solar, entre otras (33-38).

Se conoce que la luz ultravioleta B es el principal agente carcinogénico en CPNM, sin embargo últimamente se ha demostrado que la luz ultravioleta A también participa en el desarrollo del tumor (39-41). La cantidad de radiación recibida, así como, las características de la misma, generan respuestas diferentes en la piel (42). Relacionado con lo anterior, algunos autores han encontrado que la exposición solar crónica está asociada con el desarrollo de carcinoma escamocelular, mientras que la exposición solar intensa y aguda se relaciona con melanoma y CBC (21, 34), no obstante, estos hallazgos no se han evidenciado o son contradictorios en otros estudios (23, 41-45).

Una revisión sistemática publicada en el año 2011, confirma la asociación entre CEC y exposición a RUV en actividades laborales, OR 1,77 (IC95%: 1,40-2,22). Sin embargo, la metaregresión sugiere que la fuerza de la asociación aumenta cuando disminuye la latitud (46). Estos datos se apoyan en la relación latitud-RUV-cáncer de piel, descrita en la literatura (18, 47, 48).

Otro componente fundamental en la relación piel-RUV, es el color de la piel o fototipo. El color de piel constitucional (con el que nace la persona) depende de la raza, sin embargo este color puede irse modificando con la exposición a la RUV. Se ha encontrado que personas con fototipos 1 y 2 (blancas, que se queman y no se broncean luego de la exposición solar) tienen más riesgo de desarrollar CPNM (18-20, 49). En un estudio en población Colombiana encontramos que además de los fototipos 1 y 2, las personas con fototipo 3 (que algunas veces se queman y casi siempre se broncean luego de la exposición solar) tienen mayor riesgo de desarrollar CBC (Tabla 1). Debido a

que la mayoría de estudios se han llevado a cabo en poblaciones blancas, pocos estudios han confirmado la asociación entre fototipo 3 y CPNM (50). Este último punto es fundamental si se tiene en cuenta que gran parte de la población Colombiana, especialmente de centro del país tiene pieles fototipo 3.

3.4 Genética en CPNM

Al igual que en la mayoría de neoplasias, en el CPNM se han estudiado ampliamente las mutaciones asociadas. Hasta el momento es claro que la RUV es el principal agente carcinogénico, aunque la conexión exacta entre CPNM y la cantidad, extensión y naturaleza de la exposición a la RUV se comprenda poco.

Los datos actuales sugieren que el riesgo de desarrollar CPNM está asociado a un efecto combinado de muchos genes (p53, INK4A, gen del receptor de la melanocortina 1, ERB3, Hedgehog), cada uno con una contribución relativamente débil, a excepción de Hedgehog (73-76). Probablemente el efecto de la inestabilidad genómica, lleva a disregulación de la expresión de genes supresores tumorales u oncogenes. Hasta el momento, esas mutaciones no tienen un valor pronóstico en la práctica clínica, por lo tanto los marcadores clínicos podrían ser de un alto valor predictivo, económicos y asequibles (73).

3.5 Reglas de predicción

Las llamadas reglas de predicción son constructos que combinan múltiples predictores: datos de la historia clínica, el examen físico, pruebas de laboratorio u otras características de la enfermedad, para estimar la probabilidad de que cierto resultado esté presente en un individuo (diagnóstico), u ocurra (pronóstico) (54, 55).

En 1985, Wasson y colaboradores publicaron unos criterios metodológicos para la evaluación de las reglas de predicción clínica (RPC), sin embargo, estos criterios se han vuelto una guía para la construcción de nuevas reglas de predicción (56). En 1997, Laupacis y cols, adicionaron cuatro nuevos criterios para mejorar la calidad metodológica de dichas reglas (57). En la tabla 1 se muestran los estándares sugeridos por Laupacis.

Tabla 1. Estándares metodológicos para el desarrollo de reglas de predicción propuesto por Laupaci.

| Estándar | Subdivisión | Características |
|--|--|--|
| Resultado ("outcome") | Definición del resultado | El resultado a ser predicho debe ser claramente definido y clínicamente importante. |
| | Importancia clínica | |
| | Evaluación ciega | La presencia o ausencia de un resultado debería idealmente, ser determinado sin conocer el estado de las variables predichas. |
| Variables predictoras | Identificación y definición | Debería incluir las variables que se creen son predictoras. Deben ser claras, con definiciones clínicamente sensibles y reproducibles. |
| | Evaluación ciega | La evaluación de la variable predictoras, debería hacerse sin conocer el resultado. |
| Descripción de características relevantes de los pacientes | | Por lo menos debería describirse la edad y el sexo de los pacientes del estudio, como un mínimo para evaluar validez externa. |
| Sitio de estudio | | Tipo de institución (primaria, secundaria, terciaria), escenario (consulta externa, urgencias), hospital universitario o no. |
| Descripción de técnicas matemáticas utilizadas | Regresión logística, análisis de función discriminante o red neural. | |
| Descripción de los resultados de la regla | Sensibilidad, especificidad, Valores predictivos, razones de verosimilitud, curvas de sobrevivida. | |
| Reproducibilidad | De las variables predictivas | Variabilidad interobservador |
| | De la regla | Variabilidad interobservador |
| Sensibilidad | Sensibilidad clínica | Si los clínicos consideran que los ítems parecen clínicamente sensibles, que no haya ítems obvios que se excluyan de la regla. |
| | Fácil de usar | |
| | Descripción de la probabilidad de la enfermedad | |
| | Descripción del curso de acción | Que sugieran una decisión clínica. |
| Validación prospectiva | | |
| Efectos del uso clínico, medido prospectivamente. | Evaluar si la RP que ya esta validada es usada en la práctica clínica. | |

Posterior a la aparición de numerosas RPC, Altman menciona en un artículo del año 2000 que no todas las RP funcionan bien en la práctica clínica, y que se deberían hacer estudios de validación para verificar el buen funcionamiento de la RP en pacientes diferentes a los del estudio inicial (58). Posteriormente, Toll en el año 2008, publica un artículo que ofrece lineamientos para la validez de la regla y de su impacto clínico (54). Finalmente Wallace y cols publican en el año 2011 la estructura sugerida para elaborar estudios de impacto clínico de las RP (59).

Existen entonces varias clasificaciones en lo que respecta al proceso de construcción y validación de una RPC. Toll y cols, dividen el proceso completo en tres fases (54):

- A. Desarrollo de la regla de predicción.
- B. Validación: validación externa y ajuste de la regla inicial.
- C. Estudio del impacto clínico (comportamiento del médico y resultado del paciente).

Reilly, a su vez, divide este mismo proceso en seis fases (60), las cuales se resumen en la tabla 2. Es de anotar que la gran mayoría de publicaciones de RP sólo abarcan el desarrollo de la regla, y que la literatura con respecto a la validación es escasa, tanto en metodología como en reglas validadas (54, 55). Altman propone 3 estrategias de validación: interna, temporal y externa (58). Una forma de evaluar la validez interna es comparando el comportamiento del modelo en subgrupos de la muestra, por medio de rompimiento “splitting”, validación cruzada o la técnica bootstrapping. En el caso de la validación temporal, se evaluaría el comportamiento del modelo en pacientes subsiguientes dentro del mismo centro. Pero el punto más importante de la validación es la validación externa, para ello se requiere evaluar el comportamiento del modelo en una población diferente a la original. Si una RP supera los estudios de validez, entonces tendría que pasar por los estudios finales, es decir los de su impacto clínico (59).

Una de las reglas de predicción más conocidas y utilizadas es la regla de predicción de tobillo de Ottawa. La tabla 3 resume los diferentes estudios de dicha regla, hasta su implementación (70).

Tabla 2. Estándares metodológicos para desarrollar y evaluar una regla de predicción clínica, propuestos por Reilly y cols(60).

| Estadio de desarrollo | Razón | Estrategia de investigación | Utilidad clínica |
|-----------------------|---|--|---|
| Necesidad | Preocupación sobre una inadecuada detección de una condición, uso inefectivo de tratamientos, costo excesivo de cuidado médico o pobres resultados. | | |
| Desarrollo inicial | Identificar todos los predictores relevantes y las medidas de resultado relevantes | Observaciones clínicas, revisión de la literatura, grupos focales con pacientes, panel con clínicos expertos | |
| Derivación | Determinar variables que son los predictores más poderosos | Estrategia muestral, obtener mediciones, asegurar seguimiento completo | Únicamente modelos propuestos |
| Nivel de validación 4 | Proveer información preliminar con respecto a la estabilidad de la RPC propuesta para una población bien definida | No validada o validada con división a la mitad de los datos originales o datos retrospectivos | Necesidad de validación adicional antes de su uso |
| Nivel de validación 3 | Determinar si el modelo propuesto es estable para muestras similares pero diferentes | Prospectivo, muestra y examinadores similares | Podría ser usado para pacientes similares |
| Nivel de validación 2 | Determinar si el modelo propuesto obtiene resultados similares para una variedad de pacientes | Prospectivo, con una variedad de pacientes y clínicos. Un estudio grande o varios estudios pequeños | Podría ser usado en una variedad de escenarios con pacientes y clínicos que estuvieron en la investigación |
| Nivel de validación 1 | Determinar si el modelo propuesto mejora la práctica clínica en general y cambia el comportamiento clínico. Determinar si el uso de la regla mejoraría los resultados de los pacientes. | Estudios prospectivos con una amplia variedad de sujetos y clínicos, por lo menos un estudio de impacto que describa mejoría en la práctica clínica. | Podría ser usado en una variedad amplia de escenarios con la seguridad de que la RP pueda mejorar o cambiar los resultados. |

Tabla 3. Construcción, validación e implementación de la regla de tobillo de Ottawa.

| Fase | Característica |
|------|---|
| 0 | Con base a 3 hospitales donde consultaban el 95% de los pacientes con trauma de tobillo, encontraron que a la gran mayoría les solicitaban radiografía de tobillo, y de estas el 85% eran normales. Lo que implicaba un gran costo para el sistema de salud. |
| 1 | Evaluaron 750 pacientes de urgencias, por medio de análisis multivariado y sugerencias del clínico, identificaron predictores de fractura de tobillo. En 100 de estos pacientes evaluaron la confiabilidad de las variables. |
| 2 | Validaron la regla, prospectivamente, en 1485 pacientes. Encontraron una sensibilidad de la misma del 100%. |
| 3 | Implementaron la regla en un hospital de Ottawa y compararon los resultados con otro hospital cercano que no uso la regla. Nuevamente la regla tuvo una sensibilidad del 100% para la detección de fractura de tobillo. Adicionalmente hubo una disminución de solicitud de Rx en un 28% y una disminución de tiempo de atención de 36 minutos en promedio, comparado con el hospital de control. |
| 4 | Se evaluó el comportamiento de la regla en un estudio multicéntrico, con 12000 pacientes, incluyendo hospitales con niveles de complejidad diferentes y poblaciones diversas. La regla continuaba teniendo un excelente rendimiento. |

3.6 Reglas de predicción en cáncer de piel

En dermatología las reglas de predicción son escasas. En el caso de cáncer de piel, existen dos reglas de predicción para melanoma, el ABCDE (61) y la lista de chequeo de 7 puntos desarrollada en el Reino Unido (62). De estas solo la regla del ABCD ha mostrado tener una buena sensibilidad, especialmente cuando es aplicada por dermatólogos (63). Para el caso de CPNM no se han desarrollado reglas de predicción (63).

Teniendo en cuenta que en Colombia el acceso al dermatólogo es difícil, especialmente para poblaciones que viven en zona rural, que tienen pocos

recursos económicos o solamente tienen SISBEN o POS, se hace necesario desarrollar una regla de predicción para evaluar riesgo de CPNM, que pueda ser utilizada, especialmente por los médicos generales, y que permita la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar CPNM, para hacer un seguimiento más estrecho, un diagnóstico precoz del tumor y finalmente un tratamiento temprano y curativo de la enfermedad. Todo lo anterior disminuiría los costos de atención y mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

3.7 Análisis estadístico en reglas de predicción

La regresión logística es el método que más se ha usado para el desarrollo de las RP. Más recientemente se han promocionado métodos alternos como los árboles de decisión y las redes neurales, sin embargo la evidencia sugiere que estas técnicas no ofrecen ninguna ventaja con respecto a la regresión logística, y por lo tanto esta última sigue siendo el método estadístico de elección en este tipo de estudios (58).

3.8 Regresión logística condicional

Cuando los datos de un estudio están emparejados, la técnica de análisis multivariado más frecuentemente usada es la regresión logística condicional. Este método es análogo al del modelo de regresión logística excepto en que los parámetros (intercepto y los coeficientes de regresión) se estiman tomando en cuenta el emparejamiento de casos y controles con respecto a las variables consideradas para tal fin (77). Una de las ventajas del emparejamiento es el aumento de la eficiencia estadística, ganando precisión en los intervalos de confianza (78). En este tipo de diseño, la regresión logística no condicional tiende a sobreestimar los OR, esto se da por que en el emparejamiento generalmente el número de parámetros en el modelo es relativamente grande con respecto al número de observaciones (78).

4. Metodología

4.1 Tipo de diseño

Estudio de desarrollo y validación de una regla de predicción clínica.

4.2 Procedimiento

El estudio incluyó varias etapas:

- Selección de variables que deberían constituir el índice:

Para ello se hizo una revisión de la literatura identificando las variables relacionadas con exposición solar y cáncer de piel. Posteriormente se compararon las variables encontradas con aquellas identificadas en el trabajo de factores de riesgo para desarrollar CBC en pacientes del CDFLLA (23) y se adicionaron los factores faltantes.

Posteriormente, se llevó a cabo un grupo focal con cinco dermatólogos con amplia experiencia clínica (entre 5 y 25 años de experiencia), con el objetivo de validar clínicamente (58) los potenciales predictores que eran clínicamente relevantes en nuestro entorno.

- Construcción del índice de predicción: se aplicó un cuestionario con los predictores seleccionados inicialmente, a 962 pacientes, 481 con CPNM y 481 controles. (Anexo 1). El cuestionario fue aplicado por un dermatólogo, en tiempo real para verificar que los controles no tuvieran ninguna lesión clínicamente compatible con cáncer de piel (se examinó todo el cuerpo).
- Confiabilidad interobservador e intraobservador de la regla de predicción desarrollada: para esta fase se aplicó el cuestionario a 225 pacientes (112

casos y 113 controles). Dos investigadores (residentes de primer año de dermatología) aplicaban el cuestionario de manera independiente, al mismo paciente, el mismo día (día 0). Para evaluar la confiabilidad intra-observador, uno de los evaluadores aplicaba la encuesta a los mismos pacientes 3 semanas después de la primera encuesta.

4.3 Criterios de inclusión y de exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos, mayores de edad, que consultaron al CDFLLA, entre los años 2011 y 2012.
- Se consideró como caso el paciente con diagnóstico confirmado o antecedente de cáncer de piel no melanoma (CBC o CEC), y como control el paciente con cualquier patología dermatológica a quien se le descartó por antecedentes y por examen físico cáncer de piel.
- Pacientes que aceptaban participar en el estudio

4.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que habían residido en el exterior en algún momento de su vida (podrían estar expuestos a otros factores relacionados con el sol o por el contrario no tener ciertas exposiciones).
- Paciente con diagnóstico clínico de síndrome basocelular nevoide, xeroderma pigmentoso, albinismo, síndrome Rombo o síndrome de Bazex..
- Enfermedades lumínicas que por su compromiso clínico hacen que el paciente evite la exposición solar desde su infancia (erupción polimorfa lumínica y prurigo actínico).

4.4 Tipo de muestreo

Secuencial por conveniencia

4.5 Tamaño de la muestra

1. Construcción de la regla de predicción:

Se tuvo presente la recomendación dada por diferentes autores en el tamaño de la muestra cuando se hace una regresión logística (71, 72). Aquella basada en la fórmula clásica de Freeman: $[n=10*(k+1)]$ (72). Se consideró que podría haber aproximadamente 50 posibles factores de riesgo y 20 variables adicionales (dummy).

$$n = 10*(70+1) = 710.$$

2. Para la evaluación de la confiabilidad se eligió la siguiente fórmula (64):

Se tomó como base la información obtenida en el trabajo de confiabilidad de la escala de fototipos de Fitzpatrick en nuestra población (67), en dicho trabajo la confiabilidad interobservador fue de 0,40 y 0,82 antes y después de la estandarización. Utilizando el paquete estadístico Epidat 3,1, se calculó el tamaño de muestra, asumiendo un error tipo 1 del 0,05, una precisión de 0,2, un kappa de 0,6 y unas proporciones de clasificación positivas de 85 y 75% para los evaluadores, se obtuvo un tamaño de muestra de 91.

4.6 Análisis estadístico

1. Selección de las variables que podrían ser posibles predictores: Se hizo una evaluación cualitativa de lo discutido por los expertos, lo encontrado en la literatura y los hallazgos de factores de riesgo para CPNM de la misma población.
2. Para la identificación de predictores, utilizamos la regresión logística condicional, teniendo en cuenta que es la técnica estadística más

recomendada en la generación de reglas de predicción y los datos estaban emparejados por edad (58).

3. Se calcularon las características operativas (sensibilidad y especificidad) para cada uno de los 6 predictores que conforman el índice de predicción. Con estos datos se construyó manualmente la curva ROC.
4. Confiabilidad: Para la evaluación de la confiabilidad interobservador e intraobservador (test-retest) se utilizó el coeficiente kappa teniendo en cuenta que todos los predictores son variables dicotómicas.

En la tabla 4 se presenta el resumen metodológico.

Tabla 4. Resumen metodológico

| Procedimiento | | | Análisis estadístico |
|---------------|---|---|--|
| FASE | SUBFASE | | |
| 1 | Selección de los predictores potenciales que deberían constituir la regla de predicción | Revisión de la literatura, selección de posibles predictores identificados en literatura internacional y local. | Análisis cualitativo |
| | | Opinión de expertos por medio de un grupo focal | |
| 2 | Construcción de la regla de predicción | Se aplicó un cuestionario con los predictores seleccionados inicialmente, a 978 pacientes, 489 con CPNM y 489 controles. El cuestionario fue aplicado por un dermatólogo, en tiempo real para verificar que los controles no tuvieran ninguna lesión clínicamente compatible con cáncer de piel. Los datos se emparejaron por edad. Todos los casos tenían diagnóstico confirmado por histología de CPNM. | Se hizo un análisis descriptivo de todas las variables, utilizando proporciones, medidas de tendencia central y de dispersión según correspondiera. |
| | | | Se hizo un análisis bivariado para seleccionar las variables que por su significancia estadística deberían entrar al modelo multivariado. |
| | | | Para la construcción de la regla de predicción se hizo una regresión logística condicional. Se utilizó la metodología <i>forward</i> y <i>backward</i> con las variables que clínica y estadísticamente eran significativas. |
| | | | Cada predictor fue analizado como una prueba diagnóstica, calculando su sensibilidad y especificidad. Finalmente se construyó una curva ROC con cada uno de los predictores. |
| 3 | Confiabilidad interobservador e intraobservador de la regla de predicción desarrollada. (Se aplicó a 225 pacientes) | Confiabilidad interobservador: Dos investigadores (dermatólogos) aplicaban el cuestionario de manera independiente, al mismo paciente, el mismo día (día 0). | Kappa y Kappa ponderado |
| | | Confiabilidad intra-observador: uno de los evaluadores aplicaba la encuesta a los mismos pacientes 3 semanas después de la primera encuesta. | Kappa y Kappa ponderado |

5.Resultados

5.1 Identificación de los predictores potenciales

- A. Primero, se hizo una búsqueda de la literatura, para identificar los posibles predictores que tendrían que constituir la regla de predicción. Se utilizó la base de datos Medline a través de PubMed, así mismo se hizo la búsqueda utilizando la base de datos para Latinoamérica y el Caribe LILACS. Adicionalmente se hizo búsqueda en bola de nieve a través de la bibliografía de los artículos obtenidos inicialmente. Luego de la revisión de los artículos se identificaron más de 30 variables.

En la tabla 5 se presenta un resumen de los factores de riesgo encontrados en los estudios revisados y aquellos que no fueron significativos.

Tabla 5. Resumen de los estudios de factores de riesgo de CPNM consultados.

| Factor de riesgo | Italia ^b | | Alemani ^a _c | | Yugoslavia ^d | | Europa- Argentina ^e | | Canadá ^f | | Australia ^g | | EU ^h | | Brasil ^j | | Colombia ^k | |
|--|---------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|-------------------------|---------------|-----------------------------------|---------------|---------------------|------------|------------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------------|----------------|-----------------------|---------------|
| | OR | IC95% | O R | IC95% | OR | IC95% | O R | IC95% | O R | IC95% | OR | IC95% | OR | IC95% | OR | IC95% | OR | IC95% |
| Fototipo 1 y 2 | | | | | 4,3 4 | 2,27- 8,31 | | | | | | | | | 2,1 | 1,03- 4,15 | | |
| Fototipo 1 | | | | | | | | | 4,0 | 1,4- 11 | 2,1 | 0,99- 4,59 | | | | | | |
| Fototipo 2 | | | | | | | | | | | 2,2 | 1,37- 3,63 | | | | | | |
| Fototipo 3 | | | | | | | | | | | 1,7 | 1,10- 2,51 | | | | | | |
| Fototipo 1-3 Vs 4-6 | | | | | | | | | | | | | | | | | 15 | 7,4- 31,9 |
| Susceptibilidad constitucional ^a | | | | | | | | | | | | | 3,3 | 2,05- 5,21 | | | | |
| Color de pelo (pelirrojo y rubio) | | | 4,3 | 2,3- 8,0 | | | 2,6 | 1,39- 5,02 | | | | | | | | | | |
| Color de ojos | | | | | 0,0 9 | 0,02- 0,37 | 2,6 | 1,63- 4,13 | | | | | | | | | | |
| Queratosis actínicas (algunas Vs. ninguna) | 3,2 | 1,1- 9,4 | 2,7 | 1,3- 5,9 | | | | | | | | | | | 5 | 2,00- 12,41 | | |
| Antecedente de queratosis actínicas | | | | | | | | | | | | | | | | | 3,3 | 1,85- 5,97 |
| Queilitis actínica | | | 2,7 | 1,3- 5,9 | | | | | | | | | | | | | | |
| Lentigo solar | | | 2,5 | 1,3- 5,9 | | | | | | | | | | | 2 | 1,10- 3,49 | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|-----|---------|----------|-----------|--|--|--|--|--|--|-----|-----------|--|--|-----|-----------|-----------|
| | | | | 9 | 35,57 | | | | | | | | | | | | | | |
| Uso de cámaras bronceadoras | | | | | | | | | | | | | 2,1 | 1,30-3,26 | | | | | |
| Baños de sol (exposición acumulada) | | | | | | | | | | | | | 2,4 | 1,51-3,73 | | | | | |
| Exposición solar ocupacional | | | 2,4 | 1,3-4,7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| Trabajo al aire libre durante el verano | | | | | 3,9 5 | 1,62-9,66 | | | | | | | | | | | | | |
| Trabajo al aire libre después de los 30 años | | | | | | | | | | | | | | | | | 1,7 | 0,82-3,44 | |
| Vivir en área rural después de los 30 años | | | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | 1,19-2,37 |
| No usar sombrero en la infancia | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2,1 | 1,04-4,29 |

1. Puntaje de susceptibilidad constitucional (color del pelo, la piel, tendencia a quemaduras durante la niñez y adolescencia, número de lunares palpables en brazos): Alto Vs. Bajo.

Variables que no fueron estadísticamente significativas:

2. Corona y cols. (51): Color de ojos, pecas, lentigos solares.
3. Walther y cols (52): Tabaquismo, terapia con arsénico, exposición solar en la niñez en montañas y deportes en nieve, deportes o pasatiempos al aire libre, protectores solares.

-
4. Vlajinac y cols (53): Color de pelo, vacaciones en la playa (por grupos de edad), uso de protectores solares, fototerapia, arsénico, petróleo, tabaquismo.
 5. Zanneti y cols (34): Fototipo 1 y2, lunares, pecas, trabajo al aire libre (estandarizado por número de horas a lo largo de la vida (>6000)).
 6. Gallager y cols(16):color de ojos, color de pelo
 7. Kricker (20): reflectancia de la piel del antebrazo, color de los ojos, predisposición a quemaduras, lunares, diferencia entre piel cuello y otras áreas)
 8. Han (21): susceptibilidad constitucional intermedia, menos de 4 quemaduras solares, baños de sol intermedio, región geográfica).
 9. Gon(35): color de los ojos, del pelo, pesticidas, quemaduras, protectores solares, ropa protectora, exposición recreacional, vacaciones en la playa, fumar, cámaras de bronceado, pecas, poiquilodermia.
 10. Sánchez (23): actividades recreacionales al aire libre después de los 30 años, uso de protectores solares o ropa de manga larga, color del pelo, pecas y lentigos.

También se tomaron en cuenta los factores identificados en los trabajos de factores de riesgo para desarrollar CPNM en pacientes del CDFLLA (23), tabla 6.

Tabla 6. Factores de riesgo para el desarrollo de CBC

| I. Factores demográficos, laborales, recreativos y de protección | | | | |
|---|-----------|---------------|----------------|--|
| Variable | OR | IC 95% | Valor p | |
| Vivir en área rural aún después de los 30 años | 2,96 | 1,19-7,31 | 0,019 | |
| Actividades laborales al aire libre después de los 30 años | 1,67 | 0,82-3,44 | 0,157 | |
| No usar sombrero en la infancia (primeros 15 años) | 2,11 | 1,04-4,29 | 0,038 | |
| Deportes al aire libre toda la vida | 2,67 | 1,24-5,76 | 0,012 | |
| II. Factores clínicos | | | | |
| Variable | OR | IC 95% | Valor p | |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 5,8 | 1,28-26,7 | 0,023 | |
| Historia de 10 o más quemaduras en la vida | 2,3 | 1,16-4,36 | 0,016 | |
| Antecedente de queratosis actínicas | 3,3 | 1,85-5,97 | 0,000 | |
| Conjuntivitis en banda | 2,26 | 1,16-4,37 | 0,016 | |
| Fototipos I al III | 15,4 | 7,4-31,9 | 0,000 | |

Opinión de expertos: luego de la reunión con los expertos, se llegó a la conclusión de que muchas de las variables reportadas por estudios de factores de riesgo no aplicaban a población latina, como baños de sol y deportes en la nieve, mientras que otras como las queratosis actínicas deberían incluirse.

Luego del proceso descrito se seleccionaron 19 variables, como potenciales predictores del CPNM:

- Vivir en área rural en la infancia
- Vivir en área rural en la vida adulta

- Años vividos en área rural
- Ocupación al aire libre en la infancia
- Ocupación al aire libre en la vida adulta
- Utilización de sombrero durante las ocupaciones al aire libre
- Utilización de camisas de manga larga durante las ocupaciones al aire libre
- Práctica de deporte al aire libre después de los 30 años.
- Horas a la semana de práctica del deporte
- Número de años de práctica del deporte
- Utilización de sombrero, manga larga o protector solar durante la práctica del deporte.
- Antecedente de quemaduras solares durante la vida.
- Uso de protector solar
- Antecedente de queratosis actínicas.
- Antecedente de queratosis actínicas tratadas
- Fototipo
- Presencia de conjuntivitis en banda
- Presencia de poiquilodermia
- Antecedente familiar de cáncer de piel.

Con base en estas variables, se aplicó un cuestionario para la recolección de los datos (Anexo 1).

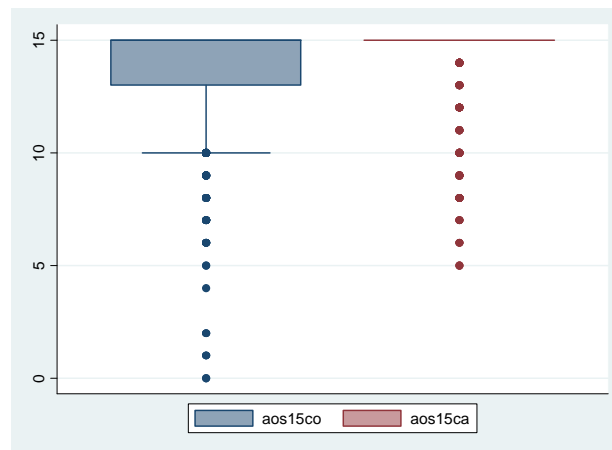
5.2 Construcción de la regla de predicción

5.3 Análisis descriptivo

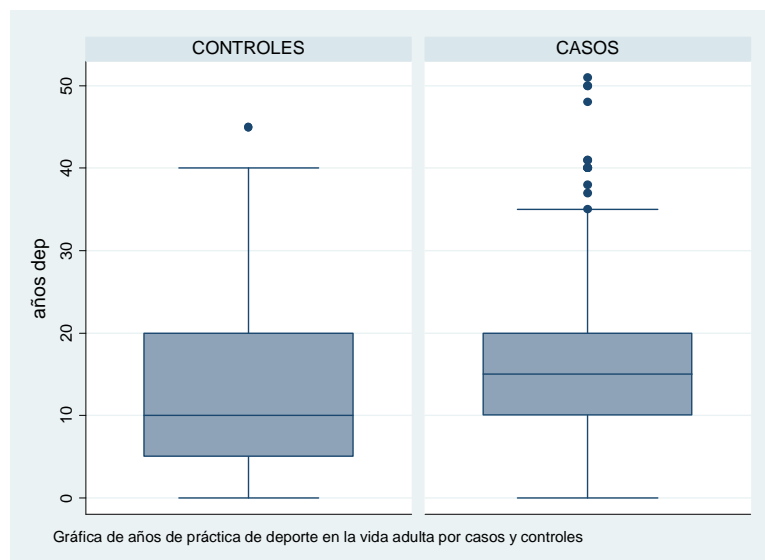
Se recolectaron datos de 962 pacientes, 481 casos y 481 controles. Los datos fueron emparejados por edad.

Ninguna de las variables cuantitativas se distribuyó normalmente (prueba Shapiro wilk). Las comparaciones entre casos y controles, de los años vividos en área rural antes de los 15 años y el número de años y horas de práctica deportiva, se muestran en las gráficas 1 a 3.

Grafica 1. Número de años vividos en área rural antes de los 15 años.

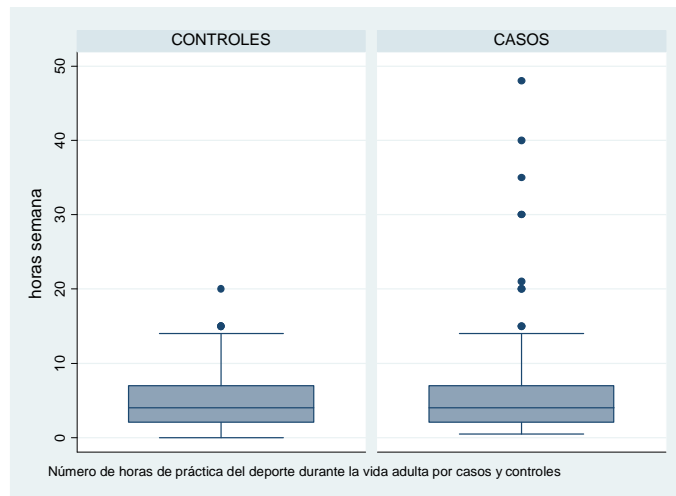


Gráfica 2. Número de años de práctica deportiva en la vida adulta



Gráfica de años de práctica de deporte en la vida adulta por casos y controles

Gráfica 3. Número de horas de práctica deportiva en la vida adulta



De los 481 casos, el 63% fueron carcinomas basocelulares y el 37% carcinomas escamocelulares. Las ocupaciones al aire libre referidas por los pacientes, en la infancia y en la vida adulta, se presentan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Ocupación al aire libre durante la infancia

| Nombre de la actividad | Casos | | Controles | |
|-----------------------------|-------|-------|-----------|-------|
| | n | % | N | % |
| Ninguna | 238 | 49,48 | 257 | 53,43 |
| Actividades del campo | 224 | 46,56 | 204 | 42,41 |
| Carpintería y maderas | 2 | 0,41 | 0 | 0 |
| Construcción y relacionados | 2 | 0,41 | 1 | 0,2 |
| Estudiante | 0 | 0 | 2 | 0,41 |
| Jardinería | 0 | 0 | 2 | 0,41 |
| Lavar ropa | 1 | 0,2 | 4 | 0,83 |
| Mensajero | 2 | 0,41 | 0 | 0 |
| Pesca | 1 | 0,2 | 0 | 0 |
| Trapecista | 1 | 0,2 | 0 | 0 |
| Ventas al aire libre | 10 | 2,07 | 11 | 2,28 |
| Total | 481 | 100 | 481 | 100 |

Tabla 8. Ocupación al aire libre durante la vida adulta

| Nombre de la actividad | Caso | | Control | |
|----------------------------------|------|-------|---------|-------|
| | n | % | n | % |
| Ninguna | 271 | 56,34 | 351 | 72,97 |
| Actividades del campo | 104 | 21,62 | 65 | 13,51 |
| Ventas al aire libre | 34 | 7,06 | 24 | 4,98 |
| Construcción | 19 | 3,95 | 6 | 1,24 |
| Conducción | 11 | 2,28 | 5 | 1,03 |
| Docencia | 11 | 2,28 | 2 | 0,41 |
| Ejército, policía y relacionados | 6 | 1,24 | 5 | 1,03 |
| Ingeniería | 4 | 0,83 | 6 | 1,24 |
| Telefonía y telecomunicaciones | 3 | 0,62 | 2 | 0,41 |
| Misiones | 1 | 0,2 | 4 | 0,83 |
| Lavado de ropa | 4 | 0,83 | 0 | 0 |
| Mensajero | 4 | 0,83 | 0 | 0 |
| Jardinería | 1 | 0,2 | 2 | 0,41 |
| Mecánica | 2 | 0,41 | 1 | 0,2 |
| Veterinaria | 2 | 0,41 | 0 | 0 |
| Control rutas de transportes | 0 | 0 | 2 | 0,41 |
| Descargar camiones | 0 | 0 | 2 | 0,41 |
| Excursiones y recreación | 1 | 0,2 | 1 | 0,2 |
| Minería | 2 | 0,41 | 0 | 0 |
| Instalador de vidrios | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| Pesca | 1 | 0,2 | 0 | 0 |
| Limpieza calles | 0 | 0 | 1 | 0,2 |
| Futbolista | 0 | 0 | 2 | 0,41 |
| Total | 481 | 100 | 481 | 100 |

Entre los familiares de los pacientes encuestados, los padres y los hermanos son los familiares que presentan la mayor frecuencia de cáncer de piel, (tabla 9).

Tabla 9. Antecedente familiar de cáncer de piel

| Familiar afectado | Caso | | Control | |
|-------------------|------|-------|---------|-------|
| | N | % | n | % |
| No refiriere | 427 | 88,77 | 470 | 97,71 |
| No especifica | 3 | 0,62 | 0 | 0 |
| Hermano | 23 | 4,78 | 4 | 0,83 |
| Mamá | 9 | 1,87 | 4 | 0,83 |
| Papa | 9 | 1,87 | 0 | 0 |
| Tíos | 5 | 1,04 | 1 | 0,21 |
| Sobrino | 3 | 0,62 | 0 | 0 |
| Abuelo | 2 | 0,42 | 0 | 0 |
| Hijos | 0 | 0 | 1 | 0,21 |
| Primo | 0 | 0 | 1 | 0,21 |
| Total | 481 | 100 | 481 | 100 |

5.4 Análisis bivariado

Se hizo un análisis bivariado de todas las variables, tanto variables dicotómicas, como variables continuas (tabla 10 y 11). Las variables de ocupación al aire libre se estudiaron separadamente (tabla 12). Sin embargo para el análisis multivariado se tuvo en cuenta como un todo (actividad al aire libre), la cual abarca cualquier actividad al aire libre.

Tabla 10. Análisis bivariado, variables dicotómicas. OR crudos

| Variable | Casos (481) | | Control (481) | | Estimador | | |
|--|-------------|-------|---------------|-------|-----------|-----------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | OR | IC95% | Valor p |
| Mujer | 305 | 63,41 | 328 | 68,19 | 1,2 | 0,91-1,57 | 0,18 |
| Vivir en área rural antes de los 15 años (Si Vs. no) | 222 | 46,15 | 198 | 41,16 | 1,2 | 0,95-1,61 | 0,11 |
| Vivir en área rural entre los 15-30 años | 114 | 23,7 | 100 | 20,79 | 1,2 | 0,89-1,66 | 0,21 |
| Vivir en área rural después de los 30 años | 73 | 15,27 | 54 | 11,25 | 1,4 | 0,99-2,13 | 0,05 |
| Trabajar al aire libre antes de los 15 años | 262 | 55,98 | 206 | 44,02 | 1,6 | 1,23-2,12 | 0,00 |
| Trabajar al aire libre entre los 15-30 | 251 | 60,92 | 161 | 39,08 | 2,2 | 1,71- | 0,00 |

| | | | | | | | |
|---|-----|-------|-----|-------|------|------------|-------|
| años | | | | | | 2,97 | |
| Trabajar al aire libre después de los 30 años | 210 | 61,76 | 130 | 38,24 | 2,1 | 1,61-2,83 | 0,00 |
| Uso de sombrero durante el trabajo antes de los 15 años | 151 | 57,65 | 105 | 50,72 | 1,2 | 0,81-1,78 | 0,34 |
| Uso de sombrero durante el trabajo de los 15-30 años | 137 | 54,8 | 70 | 43,48 | 0,87 | 0,68-1,12 | 0,2 |
| Uso de sombrero durante el trabajo después de los 30 años | 151 | 54,5 | 61 | 46,92 | 1,23 | 0,76-1,98 | 0,38 |
| Uso de camisa manga larga durante el trabajo antes de los 15 años | 191 | 72,9 | 135 | 65,22 | 1,3 | 0,87-1,96 | 0,19 |
| Uso de camisa manga larga durante el trabajo de los 15-30 años | 171 | 68,4 | 104 | 64,6 | 1,25 | 0,80-1,95 | 0,31 |
| Uso de camisa manga larga después de los 30 años | 129 | 61,14 | 76 | 58,46 | 1,15 | 0,71-1,85 | 0,55 |
| Práctica del deporte al aire libre en la vida adulta | 155 | 48 | 167 | 52 | 0,87 | 0,66-1,15 | 0,34 |
| Antecedente de quemaduras solares | 260 | 54 | 225 | 46 | 1,35 | 1,03-1,76 | 0,02 |
| Antecedente de más de 10 quemaduras solares | 55 | 65 | 30 | 35 | 1,9 | 1,18-3,07 | 0,008 |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 54 | 83 | 11 | 16 | 5,4 | 2,77-10,52 | 0,00 |
| Presencia de queratosis actínicas | 189 | 39 | 61 | 13 | 4,46 | 3,19-6,22 | 0,00 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 125 | 26 | 53 | 11 | 2,88 | 2,01-4,11 | 0,00 |
| Presencia de poiquilodermia de civatte | 254 | 53 | 156 | 32 | 2,44 | 1,87-3,20 | 0,00 |
| Fototipo 1, 2 o 3 | 439 | 91 | 358 | 75 | 3,97 | 2,69-5,85 | 0,00 |

Tabla 11. Análisis bivariado, ocupaciones al aire libre

| Variable | Casos (481) | | Control (481) | | Estimador | | |
|--|-------------|----|---------------|----|-----------|-----------|---------|
| | n | Me | n | Me | OR | IC95% | Valor p |
| Número de años vividos en área rural antes de los 15 años | 481 | 15 | 481 | 15 | 1,07 | 1,02-1,12 | 0,006 |
| Número de años vividos en área rural de los 15-30 años | 481 | 15 | 481 | 15 | 1,00 | 0,96-1,05 | 0,7 |
| Número de años vividos en área rural después de los 30 años | 479 | 37 | 479 | 37 | 0,97 | 0,95-1,00 | 0,06 |
| Años que practicó deporte al aire libre en la vida adulta | 155 | 15 | 167 | 10 | 1,01 | 0,99-1,04 | 0,1 |
| Horas a la semana que practicó deporte al aire libre en la vida adulta | 156 | 4 | 167 | 4 | 1,02 | 0,97-1,07 | 0,29 |

Tabla 12. Análisis bivariado, ocupaciones al aire libre

| Variable | Casos (481) | | Control (481) | | OR | Valor p | IC95% |
|--|-------------|------|---------------|------|------|---------|------------|
| | n | (%) | n | (%) | | | |
| Actividades del campo antes de los 15 años | 204 | 44,2 | 225 | 48,7 | 0,85 | 0,25 | 0,65-1,11 |
| Actividades del campo después de los 30 años | 104 | 27,7 | 65 | 15,6 | 2,05 | 0,00 | 1,43-2,93 |
| Actividades de Conducción después de los 30 años | 11 | 3,9 | 5 | 1,4 | 3,55 | 0,02 | 1,19-10,55 |
| Actividades de Construcción después de los 30 años | 19 | 6,55 | 6 | 1,68 | 4,05 | 0,00 | 1,53-10,72 |
| Actividades de docencia al aire libre después de los 30 años | 11 | 3,9 | 2 | 0,57 | 8,04 | 0,00 | 1,68-38,35 |
| Ventas al aire libre después de los 30 años | 34 | 11,1 | 24 | 6,4 | 1,89 | 0,02 | 1,07-3,35 |

En el análisis bivariado se encontró que las variables que potencialmente podrían constituir el índice de predicción de cáncer de piel son: trabajar al aire libre, número de años vividos en área rural, antecedente de quemaduras solares,

fototipos 1, 2 o 3 y presencia al examen físico de queratosis actínicas, conjuntivitis en banda o poiquilodermia de Civatte.

5.5 Análisis multivariado

Se presentan los resultados del modelo final, el resultado fue el mismo por el método Backward y por el método forward (tablas 13 y 14).

Tabla 13. Modelo final análisis multivariado (Backward)

| Variable | OR | Valor p | IC95% |
|---|------|---------|-----------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 3,92 | 0.00 | 1,93-7,97 |
| Fototipo 1-3 | 3,34 | 0.00 | 1,93-7,97 |
| Presencia de queratosis actínicas | 3,2 | 0.00 | 2,24-4,57 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 2,66 | 0.00 | 1,79-3,96 |
| Presencia de poiquilodermia | 1,87 | 0.00 | 1,38-2,53 |
| Trabajar al aire libre en la vida adulta (15-30 años) | 1,86 | 0.00 | 1,37-2,52 |

LR test (6):215 prob> LR:0,00.

Tabla 14. Modelo final análisis multivariado (Forward)

| Variable | OR | Valor p | IC95% |
|---|------|---------|-----------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 3,92 | 0.00 | 1,93-7,97 |
| Fototipo 1-3 | 3,34 | 0.00 | 2,18-5,1 |
| Presencia de queratosis actínicas | 3,2 | 0.00 | 2,24-4,57 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 2,66 | 0.00 | 1,79-3,96 |
| Presencia de poiquilodermia | 1,87 | 0.00 | 1,38-2,53 |
| Trabajar al aire libre en la vida adulta (15-30 años) | 1,86 | 0.00 | 1,37-2,52 |

LR test (6):215 prob> LR:0,00.

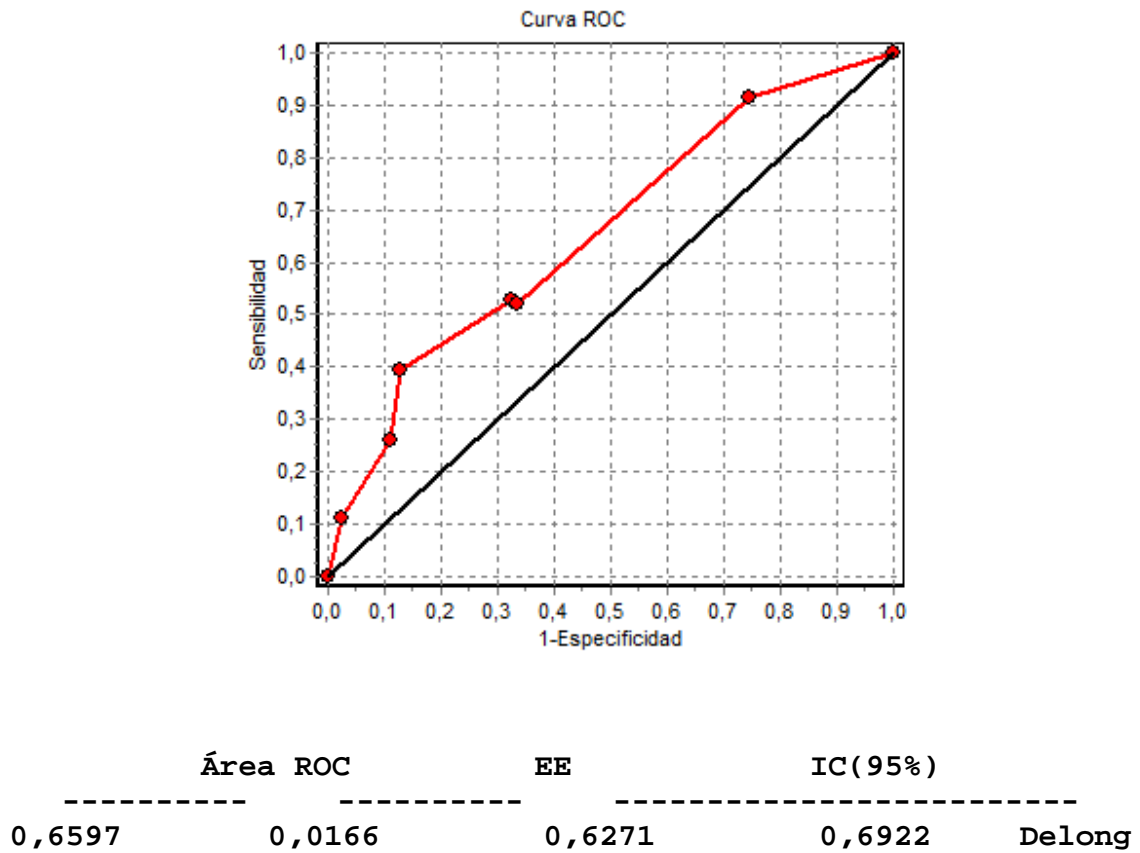
5.6 Índice de predicción como prueba diagnóstica

Los resultados de sensibilidad y especificidad de cada una de las variables que componen el índice (modelo final) se presentan en la tabla 15. Con estos datos se construyó la curva ROC (gráfica 4). El valor predictivo del modelo es del 65%.

Tabla 15. Sensibilidad y especificidad de las variables del modelo final

| Variable | Sensibilidad | Especificidad |
|---|--------------|---------------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 11,23 | 97,71 |
| Fototipo 1-3 | 91,27 | 25,57 |
| Presencia de queratosis actínicas | 39,38 | 87,32 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 25,99 | 88,98 |
| Presencia de poiquilodermia | 52,51 | 67,57 |
| Trabajar al aire libre en la vida adulta (15-30 años) | 52,18 | 66,53 |

Gráfica 4. Curva ROC, modelo final



Índice de predicción para el CBC

Se estudiaron 783 pacientes: 481 controles y 302 casos.

Ninguna de las variables cuantitativas se distribuyeron normalmente.

Análisis bivariado

| Variable | Casos | Control | OR | Estimador | |
|---|-----------|---------------|------|--------------|---------|
| | n (casos) | n (controles) | | IC95% | Valor p |
| Trabajo al aire libre antes de los 15 años | 154 (302) | 206 (481) | 1,38 | 1,02-1,87 | 0,02 |
| Trabajo al aire libre de los 15-30 años | 147 (302) | 161 (481) | 1,88 | 1,38-2,55 | 0,00 |
| Trabajo al aire libre después de los 30 años | 133 (301) | 130 (479) | 2,12 | 1,54-2,91 | 0,00 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre antes de los 15 años | 103 (154) | 105 (207) | 1,96 | 1,24-3,09 | 0,00 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre entre los 15-30 años | 87 (147) | 74 (161) | 1,7 | 1,05-2,74 | 0,02 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre después de los 30 años | 79(133) | 61 (130) | 1,65 | 0,98-2,77 | 0,04 |
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al aire libre antes de los 15 años | 123 (154) | 135 (206) | 2,08 | 1,25-3,52 | 0,00 |
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al aire libre entre los 15 y los 30 años | 109 (147) | 104 (161) | 1,57 | (0,43-2,65) | 0,06 |
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al aire libre después de los 30 años | 187 (133) | 76 (130) | 1,34 | (0,79-2,289) | 0,24 |
| Presencia de queratosis actínicas | 103 (302) | 61 (481) | 3,56 | 2,45-5,19 | 0,00 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 72 (302) | 53 (481) | 2,52 | 1,68-3,80 | 0,00 |
| Presencia de poiquilodermia de civatte | 143 (302) | 156 (481) | 1,87 | 1,37-2,54 | 0,00 |
| Antecedente de quemaduras solares | 174 (302) | 225 (481) | 1,54 | 1,14-2,08 | 0,00 |
| Fototipos 1 a 3 | 282 (302) | 358 (481) | 4,84 | 2,91-8,40 | 0,00 |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 130 (302) | 11 (481) | 4,71 | 2,24-10,57 | 0,00 |

Variables continuas

| Variable | Casos | | Control | | OR | Estimador | |
|---|-------|----|---------|----|------|---------------|---------|
| | n | Me | n | Me | | IC95% | Valor p |
| Edad | 302 | 67 | 481 | 69 | 0,98 | 0,97- 0,99 | 0,04 |
| Años vividos en área rural antes de los 15 años | 302 | 15 | 481 | 15 | 1,06 | 1,00- 1,12 | 0,04 |
| Años vividos en área rural entre los 15 y los 30 años | 302 | 15 | 481 | 15 | 1,02 | 0,97- 1,07 | 0,34 |
| Años vividos en área rural después de los 30 años | 302 | 35 | 481 | 37 | 0,99 | 0,97- 1,00 | 0,11 |
| Horas de práctica deportiva después de los 30 años | 108 | 4 | 167 | 4 | 1,03 | 0,98- 1,08 | 1,08 |
| Número de años de práctica deportiva después de los 30 años | 108 | 11 | 168 | 10 | 1,01 | 0,99- 1,03 | 0,25 |

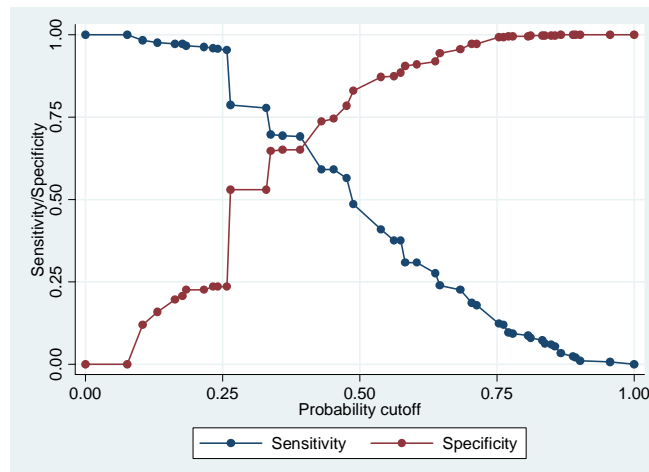
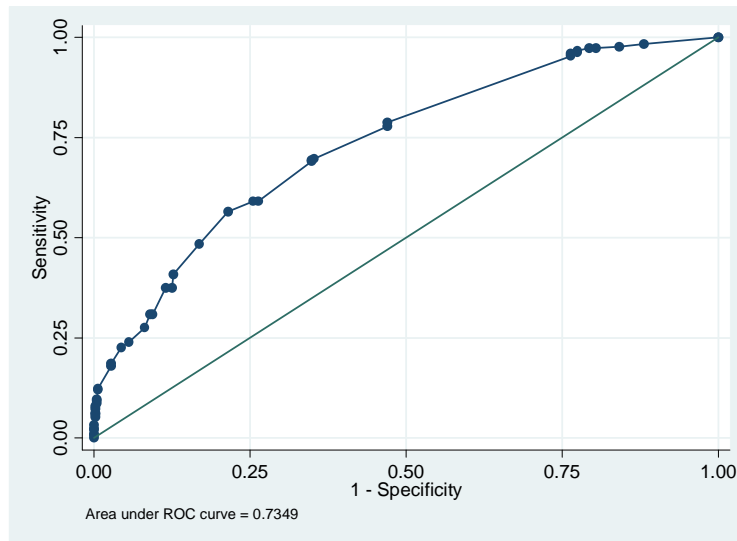
Tomando en cuenta las variables estadística y clínicamente significativas, el modelo final de regresión logística para el modelo de predicción de CBC es:

Tabla ... Modelo final análisis multivariado CBC

| Variable | OR | Valor p | IC95% |
|---|------|-----------|-------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 3,69 | 1,73-7,88 | 0.00 |
| Fototipo 1-3 | 4,24 | 2,49-7,22 | 0.00 |
| Presencia de queratosis actínicas | 2,74 | 1,87-4 | 0.00 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 2,37 | 1,54-3,65 | 0.00 |
| Presencia de poiquilodermia | 1,41 | 1,01-1,96 | 0,03 |
| Trabajar al aire libre en la vida adulta después de los 30 años | 1,84 | 1,32-2,57 | 0.00 |

Prueba Bondad ajuste Hosmer - Lemeshow: 0,01

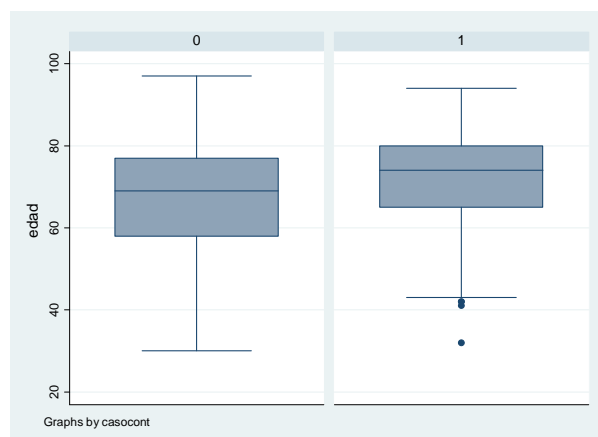
Este modelo clasifica correctamente al 69% de los individuos, con una sensibilidad del 40,86% y una especificidad de 87,27%. El área bajo la curva es de 73%, gráfica ...



5.6 Índice de predicción para el CEC

Se estudiaron 179 casos y 481 controles.

La variable edad no se distribuyó normalmente, esta variable fue diferente para casos y para controles ($p < 0,00$).



Análisis bivariado

| Variable | Casos | | Control | | Estimador | | |
|---|-----------|-------|---------------|-------|-----------|-----------|---------|
| | n (casos) | (%) | n (controles) | (%) | OR | IC95% | Valor p |
| Sexo masculino | 54 (179) | 30,17 | 153 (481) | 31,81 | 0,92 | 0,62-1,36 | 0,68 |
| Vivir en area rural antes de los 15 años | 99 | 55,31 | 198 | 41,16 | 1,76 | 1,23-2,53 | 0,00 |
| Vivir en área rural de los 15-30 años | 55 | 30,73 | 100 | 20,79 | 1,68 | 1,12-2,52 | 0,00 |
| Vivir en área rural después de los 30 años | 30 | 16,85 | 54 | 11,25 | 1,59 | 0,94-2,65 | 0,05 |
| Trabajo al aire libre antes de los 15 años | 108 | 60,34 | 206 | 42,83 | 2,03 | 1,41-2,92 | 0,00 |
| Trabajo al aire libre de los 15-30 años | 104 | 58,1 | 161 | 33,47 | 2,75 | 1,90-3,98 | 0,00 |
| Trabajo al aire libre después de los 30 años | 77 | 27,14 | 130 | 43,26 | 2,04 | 1,40-2,97 | 0,00 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre antes de los 15 años | 48 (108) | 44,44 | 105 (207) | 50,72 | 0,77 | 0,47-1,27 | 0,28 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre entre los 15-30 años | 50 (103) | 48,54 | 74 (161) | 45,96 | 1,1 | 0,65-1,87 | 0,68 |
| Uso de sombrero en las actividades al aire libre después de los 30 años | 36 (78) | 46,15 | 61 (130) | 46,92 | 0,96 | 0,53-1,76 | 0,91 |
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al | 68 (108) | 62,96 | 135 (207) | 65,22 | 0,9 | 0,54-1,51 | 0,69 |

aire libre antes de los 15 años

| | | | | | | | |
|---|----------|-------|-----------|-------|------|------------|------|
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al aire libre entre los 15 y los 30 años | 62 (103) | 60,19 | 104 (161) | 64,6 | 0,82 | 0,48-1,42 | 0,47 |
| Uso de camisa de manga larga durante las actividades al aire libre después de los 30 años | 42 (78) | 53,85 | 76 (130) | 58,46 | 0,82 | 0,45-1,51 | 0,51 |
| Deportes al aire libre luego de los 30 años | 48 | 26,82 | 167 | 34,86 | 0,68 | 0,45-1,01 | 0,05 |
| Uso de protector solar | 144 | 80,9 | 305 | 63,41 | 2,44 | 1,58-3,82 | 0,00 |
| Presencia de queratosis actínicas | 86 | 48,04 | 61 | 12,68 | 6,36 | 4,19-9,66 | 0,00 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 53 | 29,61 | 53 | 11,02 | 3,39 | 2,15-5,33 | 0,00 |
| Presencia de poiquilodermia de civatte | 111 | 62,01 | 56 | 32,43 | 3,4 | 2,34-4,94 | 0,00 |
| Antecedente de quemaduras solares | 86 | 48,04 | 225 | 46,78 | 1,05 | 0,73-1,50 | 0,77 |
| Fototipos 1 a 3 | 157 | 87,71 | 358 | 74,43 | 2,45 | 1,47-4,20 | 0,00 |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 24 | 13,41 | 11 | 2,29 | 6,61 | 3,02-15,27 | 0,00 |

VARIABLES CUANTITATIVAS

| Variable | Casos | | Control | | OR | Estimador | |
|---|-------|-----|---------|----|------|-----------|---------|
| | n | Me | n | Me | | IC95% | Valor p |
| Edad | 179 | 74 | 481 | 69 | 1,03 | 1,01-1,04 | 0,00 |
| Años vividos en área rural antes de los 15 años | 179 | 15 | 481 | 15 | 1,09 | 1,01-1,17 | 0,01 |
| Años vividos en área rural entre los 15 y los 30 años | 179 | 15 | 481 | 15 | 0,99 | 0,94-1,05 | 0,94 |
| Años vividos en área rural después de los 30 años | 179 | 40 | 481 | 37 | 1,01 | 0,99-1,02 | 0,08 |
| Horas de práctica deportiva después de los 30 años | 48 | 4,5 | 167 | 4 | 1,03 | 0,97-1,10 | 0,22 |

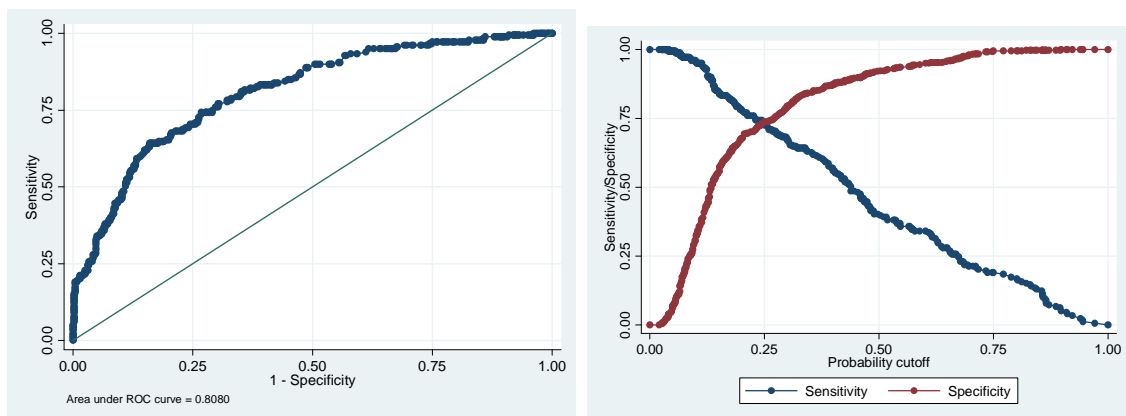
| | | | | | | | |
|---|----|----|----|----|------|-----------|------|
| Número de años de práctica deportiva después de los 30 años | 15 | 15 | 10 | 10 | 1,03 | 1,00-1,06 | 0,01 |
|---|----|----|----|----|------|-----------|------|

Modelo multivariado CEC

| Variable | OR | Valor p | IC95% |
|--|------|---------|------------|
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 5,74 | 0.00 | 2,47-13,33 |
| Fototipo 1-3 | 1,87 | 0,02 | 1,06-3,31 |
| Presencia de queratosis actínicas | 4,9 | 0.00 | 3,15-7,61 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 2,84 | 0.00 | 1,71-4,72 |
| Presencia de poiquilodermia | 2,73 | 0.00 | 1,81-4,11 |
| Edad | 1,02 | 0.00 | 1,01-1,04 |

Prueba Bondad ajuste Hosmer - Lemeshow: 0,35

El modelo clasifica adecuadamente el 78% de los individuos, con una sensibilidad del 39% y una especificidad del 92%.



5.7 Confiabilidad inter e intra-observador

La confiabilidad, tanto inter como intraobservador, de cada una de las variables que componen el índice de predicción se muestra en la tablas 16 y 17.

Tabla 16. Confiabilidad inter-observador de las variables que componen el índice

| Variable | % Acuerdo | % Acuerdo esperado | Kappa | Error estándar |
|---|------------------|---------------------------|--------------|-----------------------|
| Trabajo al aire libre de los 15-30 años | 86,22 | 50,06 | 0,72 | 0,06 |
| Presencia de queratosis actínicas | 87,5 | 66,18 | 0,63 | 0,06 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 77,44 | 65,89 | 0,19 | 0,06 |
| Presencia de poiquilodermia de civatte | 70,98 | 50,23 | 0,41 | 0,06 |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 97,78 | 84,17 | 0,85 | 0,06 |
| Fototipos | 86,76 | 76,7 | 0,43 | 0,04 |

Tabla 17. Confiabilidad intra-observador de las variables que componen el índice

| Variable | % Acuerdo | % Acuerdo esperado | Kappa | Error estándar |
|---|------------------|---------------------------|--------------|-----------------------|
| Trabajo al aire libre de los 15-30 años | 86,18 | 50,04 | 0,72 | 0,06 |
| Presencia de queratosis actínicas | 85,78 | 64,89 | 0,59 | 0,06 |
| Presencia de conjuntivitis en banda | 84,16 | 72,17 | 0,43 | 0,06 |
| Presencia de poiquilodermia de civatte | 80,2 | 52,25 | 0,58 | 0,07 |
| Antecedente familiar de cáncer de piel | 96,73 | 85,76 | 0,77 | 0,06 |
| Fototipos | 87,96 | 73,38 | 0,54 | 0,04 |

6. Discusión

Este trabajo es el inicio de todo el proceso de construcción y validación de una RP de riesgo de cáncer de piel no melanoma, asociado a exposición solar. Según la búsqueda de la literatura realizada, esta es la primera regla de predicción desarrollada para CPNM.

Con este trabajo logramos desarrollar una buena regla de predicción, que permite clasificar adecuadamente más del 60% de los pacientes. Aunque este valor no es despreciable, esta regla puede mejorarse, en futuros estudios de validación.

Hasta ahora hemos completado las primeras fases, es decir la construcción de la RP y su validación interna. En la primera parte del estudio, la identificación de los potenciales predictores, seguimos los lineamientos sugeridos por expertos en RP (58,66). No sólo se hizo una extensa búsqueda bibliográfica sino que se tomaron en cuenta los datos obtenidos en un estudio de factores de riesgo de CBC en la misma población (23). Esto nos permitió por ejemplo incluir la variable conjuntivitis en banda, variable que no había sido identificada en estudios de otros países y que resultó siendo un fuerte predictor cuando corrimos la regresión logística. Adicionalmente, los predictores seleccionados fueron discutidos con los clínicos, y de esta manera se concluyó que los predictores escogidos eran adecuados y no parecían existir otras variables que valoraran riesgo de CPNM asociado con radiación ultravioleta. En este punto, la participación de los clínicos se hace fundamental, para poder garantizar el uso de la regla y por lo tanto su implementación (59).

Los datos aquí obtenidos podrían extrapolarse a poblaciones similares, especialmente del Centro del país, ya que el hospital donde se llevó a cabo el estudio, es un hospital de tercer nivel. Pero a diferencia de otras instituciones hospitalarias, en el CDFLLA el paciente accede a la consulta de manera espontánea, esto permite tener un amplio abanico del espectro clínico, desde pacientes sanos hasta pacientes con enfermedades en estadios avanzados. Así mismo, los pacientes proceden de diferentes áreas del país, aunque especialmente de los departamentos de Cundinamarca, Boyacá y Tolima. Finalmente la mayoría de personas que consulta pertenecen a los estratos socioeconómicos 2 y 3. Todo lo anterior, permite concluir que se tomó un amplio grupo de pacientes, que favorece la extrapolación de la regla. (54).

Los estudios de reglas de predicción iniciaron aproximadamente en los años 80, y han ido aumentando en número vertiginosamente, esto ha llevado a que algunos autores propongan una metodología específica en el desarrollo de dichas reglas (56,57). A pesar del gran número de publicaciones, no encontramos estudios de predicción en CPNM, por lo tanto este trabajo sería el primero en abordar una regla de predicción en CPNM. En el presente estudio tratamos de seguir las recomendaciones metodológicas sugeridas por algunos autores para la elaboración de una regla de predicción (57,58,66).

En cuanto a la metodología de este trabajo hay dos cosas a tener en cuenta, primero el uso de un diseño de reglas de predicción, tal como se ha propuesto en la literatura, y segundo el análisis estadístico utilizando regresión logística. En palabras de Altman, ninguno de los otros métodos estadísticos ha demostrado ser superior a la regresión logística en reglas de predicción (58). Por tener datos emparejados. Se utilizó la metodología Blackward y Forward para la construcción del modelo final, y tal como está descrito, con ambos métodos obtuvimos los mismos resultados. Buscando una técnica alternativa para calcular la capacidad discriminativa del modelo, calculamos la sensibilidad y la especificidad de cada una de las variables y la curva ROC.

En la primera parte del estudio, buscando los potenciales predictores, nos basamos en los estudios de factores de riesgo publicados. A pesar de que existen numerosos estudios, más del 90% se han llevado a cabo en poblaciones blancas y en países que no están localizados en el trópico como Colombia. Esto nos llevó a hacer una depuración de cada una de las variables reportadas, y a tomar las que para nuestra población nos parecían importantes. Uno de los estudios más importantes, fue el realizado en Colombia, porque este nos dio insumos de potenciales predictores en nuestra población. La adecuada selección de las variables se corroboró cuando se hizo el grupo focal, validando las variables que eran clínicamente importantes (punto considerado fundamental en la construcción de la regla de predicción). Variables como trabajos al aire libre en la infancia que no son considerados en otros países, resulto ser un predictor potencial en nuestro caso. Así mismo, la variable conjuntivitis en banda, la cual solo fue reportada en Colombia, resulto ser un importante predictor del modelo final. Con respecto al análisis descriptivo, las actividades del campo constituyeron la principal actividad laboral al aire libre en la infancia.

En el análisis descriptivo se encontró que las actividades del campo fueron las actividades laborales más frecuentemente referidas tanto por casos como por controles. Trabajar en actividades del campo, conducción, construcción, conducción, docencia o ventas en la vida adulta se constituyeron en posibles predictores. Sin embargo, buscando desarrollar una regla de fácil implementación en la práctica diaria, se decidió analizar como trabajos al aire libre, fuerte predictor que quedo incluido en el modelo final.

Finalmente, se logró construir una regla de predicción con sólo 6 variables, fácil de aplicar y económica, teniendo en cuenta que tiene en cuenta sólo variables clínicas y no requiere de ayudas de laboratorio. La capacidad predictiva del modelo final es buena (69%), pero esperamos pueda mejorarse luego de la estandarización en la medición de las variables. Sin embargo, este trabajo se acerca más a la aplicación de la regla por un médico general, objetivo principal en la futura implementación de la regla.

Por lo tanto, el modelo de predicción propuesto consta de 6 variables, 3 de ellas recolectadas durante el interrogatorio (antecedente familiar de cáncer de piel, fototipos 1 a 3 y antecedente de trabajo al aire libre de los 15 a los 30 años), y otras 3 detectadas al examen físico (conjuntivitis en banda, poiquilodermia, queratosis actínicas). Lo que lo hace un modelo fácil de aplicar y económico debido a que no incluye hallazgos de laboratorio.

En este estudio, se tuvo en cuenta las recomendaciones sugeridas para la construcción de las reglas de predicción (66, 68). Por lo tanto dentro de las fortalezas del estudio (55,56) están un adecuado tamaño de muestra, una definición clara y confiable del resultado (cáncer de piel), una selección adecuada de los predictores, así como una evaluación ciega del resultado (patólogo).

Dentro de las debilidades, la más importante es la falta de ciego en la medición de los predictores (56), otras debilidades son la falta de estandarización inicial de las variables, las cuales mejorarían la confiabilidad de las mismas, y el emparejamiento por edad, lo cual llevó a utilizar una técnica de análisis más compleja y poco estudiada en reglas de predicción (regresión logística condicional). Aunque el diseño ideal para desarrollar reglas de predicción es el estudio de cohortes, la utilización de casos y controles, como en este estudio, permite la identificación de predictores (59). El diseño de casos y controles se recomienda sólo en las primeras fases de la regla, posteriormente en la validación se debe utilizar preferiblemente un estudio de cohorte, sin embargo, hay que enfatizar que a diferencia de otras patologías, evaluar riesgo de cáncer de piel con una cohorte prospectiva puede ser costoso y casi que inviable, teniendo en cuenta que el seguimiento debería hacerse por décadas.

Por lo tanto, este trabajo llegó hasta los niveles de validación 3 y 4 propuestos por McGinn, asegurando que la regla de predicción propuesta no es un hallazgo aleatorio (55). Este nivel es fundamental para enmarcar las posibilidades de la RP, limitando los predictores y el resultado. A pesar de un número grande de RP desarrolladas, muy pocas han sido validadas hasta el nivel 1. (63, 69).

El paso siguiente en esta línea, es estandarizar la medición de las variables, evaluar la validez externa de la regla, mejorar la regla y evaluar su impacto clínico. Esperamos con este modelo, que a futuro el médico general pueda apoyarse en la regla para clasificar los pacientes en bajo y alto riesgo de desarrollar cáncer de piel. De tal manera que pueda definir a que paciente seguir estrechamente, tratar (queratosis actínicas, protección solar) y remitir al dermatólogo. Todo esto redundará en un diagnóstico temprano de la enfermedad, un tratamiento curativo, una mejor calidad de vida y menores costos al sistema de salud y al paciente.

La gran pregunta es:: ¿no sería mejor construir una regla de predicción para CBC y otra para CEC?

No mejoraría la capacidad predictiva?

Es importante, si se toma la decisión de aceptar una regla para CNM, discutir porque se asume esta postura, ya que cualquiera de la alternativa sonaría lógica, pero es importante discutir, puesto que sabemos que CBC y CEC son enfermedades diferentes y a pesar de que la RUV es una determinante común, la regla de predicción podría ser diferente

A. Anexo: Cuestionario de recolección de datos

**CENTRO DERMATOLÓGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA
INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN ESTUDIO
DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN ÍNDICE DE EXPOSICIÓN SOLAR
PARA EVALUAR RIESGO DE CÁNCER DE PIEL**

APELLIDOS: _____
NOMBRES: _____
No DE CEDULA: _____ TELEFONO: _____
SEXO: FEMENINO _____ MASCULINO _____. EDAD (Años): _____
FECHA: _____ ENTREVISTA: 1 _____ 2 _____

1. Nombre del entrevistador

Aida Paola Rojas _____

John Nova _____

2. En caso de antecedente de cáncer de piel

CBC _____

CEC _____

3. Escriba el nombre del municipio donde vivió LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO **durante los primeros 15 años de la vida**, el departamento al que corresponde, si es rural o urbano y el número de años vividos en ese sitio.

| Municipio | Departamento | Rural Urbano | - | Años Vividos |
|-----------|--------------|-----------------|---|--------------|
| | | | | |

4. Escriba el nombre del municipio donde vivió LA MAYOR PARTE DEL TIEMPO **en su vida adulta**, el departamento al que corresponde, si es rural o urbano y el número de años vividos en ese sitio.

| Municipio | Departamento | Rural- Urbano | Años Vividos |
|-----------|--------------|------------------|--------------|
| | | | |

5. Usted tuvo **antes de los 15 años de edad** alguna ocupación o trabajo al AIRE LIBRE:

SI: _____; NO: _____.

Nombre de la ocupación: _____

6. Si contesto "SI", en la pregunta 6, por favor indique con una "X" en la siguiente tabla:

| USO | Nunca | Rara vez | A menudo | Siempre |
|---|-------|----------|----------|---------|
| Si utilizaba gorro o cachucha en el trabajo | | | | |
| Si trabajaba con mangas largas | | | | |

7. Usted tuvo **entre los 15 y los 30 años de edad**, alguna ocupación o trabajo al AIRE LIBRE:

SI: _____; NO: _____.

Nombre de la ocupación: _____

8. Si contesto "SI", en la pregunta 8, por favor indique con una "X" en la siguiente tabla:

| USO | Nunca | Rara vez | A menudo | Siempre |
|---|-------|----------|----------|---------|
| Si utilizaba gorro o cachucha en el trabajo | | | | |
| Si trabajaba con mangas largas | | | | |

9. Usted tuvo **después de los 30 años de edad**, alguna ocupación o trabajo al AIRE LIBRE:

SI: _____; NO: _____.

Nombre de la ocupación: _____

10. Si contesto "SI", en la pregunta 10, por favor indique con una "X" en la siguiente tabla:

| USO | Nunca | Rara vez | A menudo | Siempre |
|---|-------|----------|----------|---------|
| Si utilizaba gorro o cachucha en el trabajo | | | | |
| Si trabajaba con mangas largas | | | | |

11. Usted practica o practicó **después de los 30 años de edad**, algún deporte o pasatiempo al AIRE LIBRE (Fútbol, baloncesto, natación, ciclismo, trotar, jardinería, caminar, etc.):

SI: _____; NO: _____.

Nombre de la ocupación: _____

| Actividad deportiva o pasatiempo | Promedio de horas semanales | Número de años |
|----------------------------------|-----------------------------|----------------|
| | | |

12. Si contesto "SI", en la pregunta 12, por favor indique con una "X" en la siguiente tabla:

| USO | Nunca | Rara vez | A menudo | Siempre |
|--|-------|----------|----------|---------|
| Practicaba deporte o pasatiempo con sombrero o cachucha | | | | |
| Utilizaba protector solar en la actividad deportiva o pasatiempo | | | | |
| Practicaba deporte o pasatiempo con mangas largas | | | | |

QUEMADURAS SOLARES DE PIEL: Recuerde que una quemadura solar equivale a que la piel tome un color rojo e hinchazón, acompañado de una sensación de ardor o dolor en la zona expuesta al sol.

A continuación le solicitamos recordar si usted, durante toda la vida y en diferentes etapas (antes de los 15 años, entre los 15 y los 30 años y después de los 30 años) ha presentado quemaduras de piel por exposición al sol.

13. ¿Ha tenido quemaduras solares durante la vida?

SI: _____; NO: _____.

14. ¿Ha tenido 10 o más quemaduras solares durante la vida?

SI: _____; NO: _____.

15. ¿Ha utilizado protector solar después de los 30 años de edad y antes del diagnóstico de cáncer de piel?

16. SI: _____; NO: _____.

Si respondió SI con qué frecuencia:

| | | |
|---|------------------------------|--|
| 0 | Nunca | |
| 1 | Menos de 1 vez por semana | |
| 2 | Entre 1 y 3 veces por semana | |
| 3 | Entre 4 y 6 veces por semana | |
| 4 | Por lo menos una vez al día. | |
| 5 | Más de una vez al día. | |

17. Antecedente personal de queratosis actínicas: SI: _____; NO: _____.

18. Evaluación del fototipo: **Indague al paciente sobre lo que sucede con la piel de la espalda o de los hombros al día siguiente de exponerse al sol**

más de una hora sin protector solar. Tenga la precaución de explicar que ponerse rojo es quemarse y que broncearse es ponerse moreno.

Marque con una "X" la opción que más se ajuste al fototipo de piel de su paciente

| | |
|---|--|
| 1. Siempre me pongo rojo (Siempre me quemo). Nunca se me oscurece la piel (Nunca me bronceo). | |
| 2. Casi siempre me pongo rojo. Casi nunca se me oscurece la piel. | |
| 3. Algunas veces me pongo rojo. Casi siempre se me oscurece la piel. | |
| 4. Casi nunca me pongo rojo. Siempre se me oscurece la piel. | |
| 5. Nunca me pongo rojo. Siempre se me oscurece la piel. (Raza morena) | |
| 6. Nunca me pongo rojo. Siempre se oscurece la piel intensamente. (Raza negra) | |

19. Marque con una X el hallazgo al examen físico

| Hallazgo | SI | NO |
|---------------------------|----|----|
| Conjuntivitis en banda | | |
| Poiquilodermia de Civatte | | |

20. Antecedente familiar de cáncer de piel: SI: _____; NO: _____.

24. Si contestó SI, responda:

a. Qué familiar: _____.

b. Tipo de tumor: CBC: _____; CEC: _____; MELANOMA: _____; No sabe:

Bibliografía

1. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156:1–7.
2. Staples M, Elwood M, Burton R, Williams J, Marks R, Giles GI. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *MJA* 2006;184:1: 6-10.
3. Rogers H, Weinstock M, Harris A, Hinckley M, Feldman S, Fleischer A, Coldiron B. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. *Arch Dermatol* 2010;146:283-87.
4. Flohil S, Vries E, Neumann M, Coebergh J, Nijsten T. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta Derm Venereol* 2011;91:24-30.
5. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinomas and other nonmelanomas skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999;135:781-786.
6. Karagas MR, Greenberg ER, Spencer SK, Stukel TA, Mott LA. Increase in incidence rates of basal cell and squamous cell skin cancer in new Hampshire, USA. New Hampshire skin cancer study group. *Int J Cancer* 1999;81:555-59.
7. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer* 2007;121:2105-2108.
8. Ishira K, Saida T, Otsuka F, Yamasaki N. Statistical profiles of malignant melanoma and other skin cancers in Japan: 207 update. *Int J Clin Oncol* 2008;13:33-41.
9. Ekwueme DU, Guy GP Jr, Li C, Rim SH, Parelkar P, Chen SC. The health burden and economic costs of cutaneous melanoma mortality by

- race/ethnicity-United States, 2000 to 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5 Suppl 1):S133-43.
10. Almazán-Fernández FM, Serrano-Ortega S, Moreno-Villalonga JJ. Descriptive study of the costs of diagnosis and treatment of cutaneous melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:785-91.
11. Souza RJ, Mattedi AP, Corrêa MP, Rezende ML, Ferreira AC. An estimate of the cost of treating non-melanoma skin cancer in the state of São Paulo, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2011;86:657-62.
12. Mudigonda T, Pearce DJ, Yentzer BA, Williford P, Feldman SR. [The economic impact of non-melanoma skin cancer: a review](#). *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:888-96.
13. King SC, Chen S. [Analyzing the cost of preventing nonmelanoma skin cancer](#). *J Invest Dermatol*. 2009;129:2745-6.
14. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136:1524-30.
15. Custódio G, Coan M, Trevisol D, Locks L. Epidemiology of basal cell carcinomas in Tubarao, Santa Catarina (SC), between 1999 and 2008. *An Bras Dermatol* 2010;85:815-26.
16. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, Threlfall WJ. [Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma](#). *Arch Dermatol*. 1995;131:157-63.
17. Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Coldman AJ, Fincham S, McLean DI, Threlfall WJ. [Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma](#). *Arch Dermatol*. 1995;131:164-9.
18. Han J, Colditz G, Hunter D. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the nurses health study. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1514-21.
19. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Perea E, et al. The multicentre south European study Helios I: skin characteristics in sunburn in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer* 1996;73:1440-6.

20. Kricger A, Armstrong B, English D, Heenan P. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer a case control study. *Int J Cancer*. 1991;48:650-62.
21. Han J, Colditz G, Hunter D. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the nurses health study. *Int J Epidemiology* 2006;35: 1514-21.
22. Hogan DJ, To T, Gran L, Lane PR. Risk factors for basal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 1989;28:591-4.
23. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma: A Study From the National Dermatology Center of Colombia. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Nov 10.
24. Katalinic A, Kunze U, Schafer Y. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtype, tumor stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol* 2003;149:1200-6.
25. Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, Polla E, Piffer S, Gentilini M. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy. *J Cutan Med Surg* 2003;7:300-5.
26. Trakatelli M, [Ulrich C](#), [del Marmol V](#), [Euvrard S](#), [Stockfleth E](#), [Abeni D](#). del Marmol V et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156:1-7.
27. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Invest Dermatol* 2010;130:1323-8.
28. Jung G, Metelitsa D, Dover D, Salopek T. Trends in incidence of nonmelanoma skin cancers in Alberta, Canada, 1988-2007. *Br J Dermatol* 2010;163:146-54.
29. Domínguez Alonso E, Seuc Jo AH, Galán Y. La carga de enfermedad por cáncer en Cuba en el período 1990-2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26:412-8.
30. Zemelman V, Roa J, Díaz C, Araya I, Zamalloa G, Faúndez E. Aumento de la incidencia de cáncer cutáneo en hospitales públicos de la Región Metropolitana 1992-1998. *Rev Chil Dermatol* 2001;17:180-5.

31. Nova J, Sánchez G, Porras L. Cáncer de piel: perfil epidemiológico de un centro de referencia en Colombia 2003-2005. *Rev Salud pública* 2007; 9: 595-601.
32. Sánchez G, Nova J, De la Hoz F, Castañeda C. Incidencia de cáncer de piel en Colombia entre los años 2003-2007. *Piel*. 2011; 26:171-7.
33. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi centre case-case-control study. *Br J Cancer* 2006; 94: 743-751.
34. Gon A, Minelli L. [Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case-control study](#). *Int J Dermatol*. 2011 ;50:1286-90
35. Rivas M, Araya MC, Caba F, Rojas E, Calaf GM. Ultraviolet light exposure influences skin cancer in association with latitude. *Oncol Rep*. 2011 Apr;25(4):1153-9
36. Sánchez F. Consideraciones sobre la capa de ozono y su relación con el cáncer de piel. *Rev Med Chile*. 2006; 134: 1185-1190.
37. Dal H, Boldemann C, Lindelof B (2008) Trends during a half century in relative squamous cell carcinoma distribution by body site in the Swedish population: support for accumulated sun exposure as the main risk factor. *J Dermatol* 2008;35:55–62.
38. Sánchez F. Consideraciones sobre la capa de ozono y su relación con el cáncer de piel. *Rev Med Chile*. 2006;134:1185-1190.
39. Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2006; 154 Suppl 1:5-7.
40. Greinert R. Skin cancer. New markers for better prevention. *Pathobiology*. 2009; 76: 64-81.
41. Valquiria P, Amante H. Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol* 2011;86:292-305.
42. Kyrgidis A, Tzellos T, Vahtsevanos K, Triaridis S. New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence.

43. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Hernan PJ. Does intermittent sun exposure cause basal cell carcinoma? A case-control study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94.
44. Kricger A, Armstrong BK, English DR, Hernan PJ. A dose-response curve for sun exposure and basal cell carcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:482-8.
45. Schmitt J, Seidler A, Diepgent T, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increase the risk for development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 291-307.
46. Chen YC, Christiani DC, Su HJ, Hsueh YM, Smith TJ, Ryan LM, Chao SC. Early-life or lifetime sun exposure, sun reaction, and the risk of squamous cell carcinoma in an Asian population. *Cancer Causes Control*. 2010;21:771-6.
47. Corrêa MP, Dubuisson P, Plana-Fattori A. [An overview of the ultraviolet index and the skin cancer cases in Brazil](#). *Photochem Photobiol*. 2003;78:49-54.
48. Van der Leun JC, Piacentini RD, de Grujil FR. Climate change and human skin cancer. *Photochem Photobiol Sci*. 2008;7:730-33.
49. Gon A, Minelli L. Risk factors for basal cell carcinoma in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol* 2011; 50:1286-90.
50. Dessinioti C, Tzannis K, Sypsa V, Nikolaou V, Kypreou K, Antoniou C, Katsambas A, et al. Epidemiologic risk factors of basal cell carcinoma development and age at onset in a Southern European population from Greece. *Experimental dermatology* 2011; 20: 622-626.
51. Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population. *Arch Dermatol* 2001;137:1162-68.
52. Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter R, et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre case-control study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol*. 2004;151:170-8.
53. Vlajinac H, Adanja B, Lazar Z, Bogavac A, Bjekic M, Marinkovic J, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncologica* 2000;39:611-16.
54. Toll DB, Janssen K, Vergouwe Y, Moons K. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: A review. *J Clin Epidemiol* 2008;61:1085-94.

55. McGinn TG, Guyatt GF, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. User's guides to the medical literature: XXII how to use articles about clinical decisions rules. *JAMA* 2000;284:79-84.
56. Wasson J, Sox H, Neff R, Goldman L. Clinical prediction rules: applications and methodological standards- *New Engl J Med* 1985;313:793-799.
57. Laupacis A, Sekar M, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modification rules: A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA* 1997; 277:488-494.
58. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med.* 2000;19:453-73.
59. Wallace E, M Smith SM, Perera-Salazar R, Vaucher P, McCowan C, Collins G, et al. Framework for the impact analysis and implementation of clinical prediction rules (CPRs). *BMC Med Inform Decis Mak.* 2011;11:62.
60. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med* 2006; 144:201-9.
61. MCGovern TW, Litaker MS. Clinical predictors of malignant pigmented lesions: a comparison of the Glasgow seven-point checklist and the American Cancer Society's ABCDs of pigmented lesions. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:22-26.
62. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, Graham-Brown RAC. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
63. Straver SM, Reynolds PL. Diagnosing skin malignancy: assessment of predictive clinical criteria and risk factors. *J Fam Pract* 2003;52:210-8.
64. Pérez A, Rodríguez N, Gil J, Ramírez G. 2001. Tamaño de la muestra. Universidad de epidemiología clínica y bioestadística. Facultad de medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Cd-rom.
65. Londoño J. Metodología de la investigación epidemiológica. Manual Moderno, Bogotá 2006.
66. Ferrero F. Reglas de predicción clínica. *Arch Argent Pediatr*; 2010: 108:4-7.

67. Sánchez G, Nova J. Confiabilidad y reproducibilidad de la escala de fototipos de Fitzpatrick antes y después de un ejercicio de estandarización clínica. *Biomédica* 2008; 28:544-50.
68. Steyeberg E, Haell F, Borsboom G, Eijkemans M, Vergouwe Y, Habbema D. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis, *J Clin Epidemiol* 2001;54:774-81.
69. Brehaut JC, Stiell IG, Visentin L, Graham ID. Clinical decision rules "in the real world": how a widely disseminated rule is used in everyday practice. *Acad Emerg Med* 2005;10:948-56.
70. Stiell I. Ottawa ankle rules. *Can Fam Physician* 1996;42:478-80.
71. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T, Feinstein A. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-79.
72. Calvo M, Cayuela A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76:85-93.
73. Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence. *J Surg Res.* 2010;159:545-56.
74. de Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. *Australas J Dermatol.* 2010;51:81-92.
75. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgård R. Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest.* 2012;122:455-63.
76. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. [From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma.](#) *J Clin Invest.* 2012;122:464-72.
77. Szklo M, Nieto J. *Epidemiología intermedia.* Madrid, España: Ediciones Diaz de Santos; 2003.
78. Kleinbaum D, Klein M. The logistic model for matched data. In: *Logistic Regression.* Second edition. USA: Springer; 2002;227-269.