Estudios y Perspectivas Revista Científica y Académica
ISSN en línea 3005-2599, enero-marzo 2026,
Volumen 6, Número 1.

DOI: https://doi.org/10.61384/r.c.a.v6i1

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CARCINOMA CUTÁNEO NO MELANOMA CON NICOTINAMIDA Y RETINOIDES SISTÉMICOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA PRISMA

CHEMOPREVENTION OF NON-MELANOMA SKIN CANCER WITH NICOTINAMIDE AND SYSTEMIC RETINOIDS: A PRISMA SYSTEMATIC REVIEW

Sofía Espinoza Arriaga
Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Niccole Czestohowa Trejo Hernández
Universidad Autónoma de Guadalajara, México

Karla Leslie Martínez Hernández
Universidad Anahuac, México

Mary Ana Adonia Machore
Universidad de Montemorelos, México

Francisco Abdul Jiménez López
Instituto Superior de Estudios Superiores de ChiapaS, México

E. COUTURE
Educación y Ciencias Sociales

Estudios y Perspectivas
Revista Científica y Académica

Estudios y Perspectivas
Revista Científica Multidisciplinaria

DOI: https://doi.org/10.61384/r.c.a..v6i1.1949

Quimioprevención del Carcinoma Cutáneo no Melanoma con Nicotinamida y Retinoides Sistémicos: Revisión Sistemática PRISMA

Sofía Espinoza Arriaga
sofia98arriaga@gmail.com
https://orcid.org/0009-0000-9007-6495
Universidad Autónoma de Nuevo León, México

Niccole Czestohowa Trejo Hernández
niccolecz97@gmail.com
https://orcid.org/0009-0003-5785-3143
Universidad Autónoma de Guadalajara, México

Karla Leslie Martínez Hernández
karla.martinezhe@anahuac.mx
https://orcid.org/0009-0003-5023-8973
Universidad Anahuac México

Mary Ana Adonia Machore
maryadonia@gmail.com
https://orcid.org/0009-0003-7652-4134
Universidad de Montemorelos, México

Francisco Abdul Jiménez López
ventastolucamdf@gmail.com
https://orcid.org/0009-0000-1490-2708
Instituto Superior de Estudios Superiores de Chiapas, México

RESUMEN

Introducción: El carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM), que incluye el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular cutáneo, constituye la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial y su incidencia continúa en aumento. La prevención secundaria y terciaria en pacientes de alto riesgo se ha basado en la fotoprotección, la vigilancia dermatológica periódica y, en casos seleccionados, la quimioprevención farmacológica. La nicotinamida (vitamina B3) y los retinoides sistémicos (acitretina, isotretinoína y etretinato) son los agentes con mayor respaldo clínico, aunque presentan perfiles diferenciados de eficacia y seguridad. **Objetivo**: Evaluar la eficacia y seguridad de la nicotinamida y los retinoides sistémicos para la quimioprevención del carcinoma cutáneo no melanoma en adultos inmunocompetentes y poblaciones de alto riesgo mediante una revisión sistemática basada en la metodología PRISMA. **Metodología**: Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE, Embase, Cochrane Library y Web of Science desde el inicio de cada base de datos hasta septiembre de 2025. Dos revisores independientes seleccionaron los estudios y resolvieron las discrepancias por consenso. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales y cohortes comparativas que evaluaran nicotinamida oral o retinoides sistémicos para la prevención de nuevos CCNM o queratosis actínicas (QA). El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta RoB 2 y la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante AMSTAR 2. **Resultados**: Se incluyeron 12 estudios (6 sobre nicotinamida y 6 sobre retinoides), que comprendieron un total de 2.134 pacientes. La administración de nicotinamida a dosis de 500 mg cada 12 horas redujo la incidencia de nuevos CCNM en pacientes inmunocompetentes de alto riesgo, evidenciando en el ensayo ONTRAC una reducción relativa aproximada del 23 % a los 12 meses, con un perfil de seguridad favorable; sin embargo, el beneficio desapareció tras la suspensión del tratamiento. Los metaanálisis recientes muestran un efecto protector modesto y heterogéneo, más consistente para el carcinoma espinocelular que para el carcinoma basocelular, con incertidumbre persistente en receptores de trasplante. Por su parte, los retinoides sistémicos demostraron una reducción consistente de carcinoma espinocelular cutáneo y queratosis actínicas en receptores de trasplante de órgano sólido, con un efecto dependiente de la dosis, aunque limitado por eventos adversos mucocutáneos, dislipidemia, hepatotoxicidad y teratogenicidad. **Conclusiones**: La nicotinamida constituye una alternativa segura, bien tolerada y costo-efectiva para la quimioprevención en pacientes inmunocompetentes con antecedentes de CCNM o múltiples queratosis actínicas. Los retinoides sistémicos son eficaces en receptores de trasplante y pacientes con riesgo muy elevado, pero requieren una cuidadosa selección de candidatos, monitorización clínica y bioquímica periódica, así como consejería reproductiva. Se necesitan ensayos pragmáticos con seguimientos superiores a dos años para establecer la duración óptima del tratamiento y su impacto sobre la mortalidad, la calidad de vida y los resultados a largo plazo

Palabras clave: carcinoma basocelular; carcinoma espinocelular cutáneo; nicotinamida; acitretina; retinoides; quimioprevención; queratosis actínica; PRISMA

Chemoprevention of Non-Melanoma Skin Cancer with Nicotinamide and Systemic Retinoids: A PRISMA Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Non-melanoma skin cancer (NMSC), including basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma, is the most common malignancy worldwide, and its incidence continues to increase. Secondary and tertiary prevention in high-risk patients has focused on photoprotection, regular dermatologic surveillance, and, in selected cases, pharmacological chemoprevention. Nicotinamide (vitamin B3) and systemic retinoids (acitretin, isotretinoin, and etretinate) are the agents with the strongest clinical evidence, although they differ in efficacy and safety profiles.

Objective: To evaluate the efficacy and safety of nicotinamide and systemic retinoids for the chemoprevention of non-melanoma skin cancer in immunocompetent adults and high-risk populations through a systematic review based on the PRISMA methodology. **Methodology**: A systematic search was conducted in MEDLINE, Embase, the Cochrane Library, and Web of Science from database inception through September 2025. Two independent reviewers selected the studies, with disagreements resolved by consensus. Randomized controlled trials, quasi-experimental studies, and comparative cohort studies evaluating oral nicotinamide or systemic retinoids for the prevention of new NMSC or actinic keratoses (AKs) were included. Risk of bias was assessed using the RoB 2 tool, and the methodological quality of systematic reviews was evaluated using AMSTAR 2. **Results**: Twelve studies (six on nicotinamide and six on retinoids), comprising a total of 2,134 patients, were included. Nicotinamide administered at a dose of 500 mg twice daily reduced the incidence of new NMSC in high-risk immunocompetent patients, demonstrating an approximate 23% relative reduction at 12 months in the ONTRAC trial, with a favorable safety profile; however, the benefit disappeared after treatment discontinuation. Recent meta-analyses show a modest and heterogeneous protective effect, more consistent for cutaneous squamous cell carcinoma than for basal cell carcinoma, with persistent uncertainty in transplant recipients. Systemic retinoids demonstrated a consistent reduction in cutaneous squamous cell carcinoma and actinic keratoses among solid-organ transplant recipients, with a dose-dependent effect, although their use was limited by mucocutaneous adverse events, dyslipidemia, hepatotoxicity, and teratogenicity. **Conclusions**: Nicotinamide represents a safe, well-tolerated, and cost-effective option for chemoprevention in immunocompetent patients with a history of NMSC or multiple actinic keratoses. Systemic retinoids are effective in transplant recipients and patients at very high risk but require careful patient selection, regular clinical and laboratory monitoring, and reproductive counseling. Pragmatic trials with follow-up periods longer than two years are needed to determine the optimal treatment duration and its impact on mortality, quality of life, and long-term outcomes

***Keywords*:** basal cell carcinoma; cutaneous squamous cell carcinoma; nicotinamide; acitretin; retinoids; chemoprevention; actinic keratosis; PRISMA

Recibido: 20- diciembre-2025 / Aprobado: 26-febrero-2026

INTRODUCCIÓN

El carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM), que comprende principalmente el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular cutáneo, constituye la neoplasia maligna más frecuente en la población mundial. Aunque su mortalidad es considerablemente menor que la del melanoma cutáneo, su elevada incidencia genera una importante carga asistencial, elevados costos sanitarios y una significativa morbilidad relacionada con recurrencias, tratamientos repetidos y deterioro de la calidad de vida. El riesgo de desarrollar nuevos tumores aumenta de forma sustancial en pacientes con antecedentes de CCNM, queratosis actínicas múltiples, exposición acumulativa a radiación ultravioleta, fotodermatosis crónicas e inmunosupresión, particularmente en receptores de trasplante de órgano sólido (Chen et al., 2015; Becker et al., 2022).

En este contexto, además de las estrategias convencionales basadas en fotoprotección, educación sanitaria y vigilancia dermatológica periódica, se ha desarrollado un creciente interés por la quimioprevención farmacológica como herramienta para reducir la incidencia de nuevas lesiones cutáneas malignas. Entre los agentes estudiados, la nicotinamida (NAM), una forma activa de la vitamina B3, ha despertado especial interés debido a su capacidad para actuar como precursor del nicotinamida adenina dinucleótido (NAD+), molécula fundamental para el metabolismo energético celular, la reparación del ADN y la modulación de los procesos inflamatorios inducidos por la radiación ultravioleta. Diversos estudios clínicos han demostrado que la administración oral de nicotinamida puede reducir la aparición de nuevas queratosis actínicas y carcinomas cutáneos no melanoma en individuos de alto riesgo, con un perfil de seguridad favorable y escasos efectos adversos (Chen et al., 2015; Mainville et al., 2022; Giacalone et al., 2021).

Por otra parte, los retinoides sistémicos, particularmente la acitretina, han sido utilizados como agentes quimiopreventivos debido a sus efectos sobre la diferenciación y proliferación de los queratinocitos, la inducción de apoptosis celular y la regulación de mecanismos inmunológicos implicados en la carcinogénesis cutánea. Su utilización ha mostrado resultados especialmente favorables en receptores de trasplante de órgano sólido y en pacientes con riesgo extremadamente

elevado de desarrollar carcinoma espinocelular cutáneo. Sin embargo, su empleo se encuentra limitado por la aparición de eventos adversos mucocutáneos y metabólicos, así como por su reconocido potencial teratogénico, lo que exige una cuidadosa selección de pacientes y una monitorización clínica continua (Bavinck et al., 1995; de Sévaux et al., 2003; Harwood et al., 2005; Solomon-Cohen et al., 2022).

A pesar de los avances alcanzados en las últimas décadas, persisten interrogantes respecto a la magnitud real del beneficio clínico, la duración óptima del tratamiento y el balance entre eficacia y seguridad de las distintas estrategias quimiopreventivas. Por ello, la presente revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar críticamente la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la nicotinamida y los retinoides sistémicos para la prevención de nuevos casos de carcinoma cutáneo no melanoma en poblaciones de riesgo, proporcionando elementos que contribuyan a la toma de decisiones clínicas fundamentadas.

METODOLOGÍA

Diseño y registro

Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 para la elaboración y el reporte de revisiones sistemáticas (Page et al., 2021). El protocolo metodológico fue desarrollado previamente al inicio de la búsqueda bibliográfica, definiéndose de manera anticipada la pregunta de investigación, los criterios de elegibilidad y las estrategias de análisis. Debido a lineamientos internos del proyecto, el protocolo no fue registrado en plataformas internacionales de revisiones sistemáticas.

Pregunta de investigación (PICO)

Población: adultos inmunocompetentes con alto riesgo de desarrollar carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM), definido por antecedentes personales de CCNM o presencia de múltiples queratosis actínicas, así como poblaciones de muy alto riesgo, particularmente receptores de trasplante de órgano sólido.

Intervención: administración de nicotinamida oral o retinoides sistémicos (acitretina, isotretinoína o etretinato) utilizados con fines de quimioprevención.

Comparador: placebo, ausencia de intervención farmacológica o medidas preventivas estándar.

Desenlaces: incidencia de nuevos carcinomas cutáneos no melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular cutáneo), número de queratosis actínicas, tiempo hasta la aparición de un nuevo CCNM, eventos adversos relacionados con el tratamiento y tasas de discontinuación por toxicidad.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos MEDLINE/PubMed, Embase, Cochrane Library y Web of Science desde el inicio de su indexación hasta septiembre de 2025. Se emplearon términos controlados y palabras clave relacionados con la temática, incluyendo: “nicotinamide”, “vitamin B3”, “retinoids”, “acitretin”, “isotretinoin”, “chemoprevention”, “non-melanoma skin cancer”, “basal cell carcinoma”, “cutaneous squamous cell carcinoma”, “actinic keratosis” y “transplant recipients”. Asimismo, se efectuó una búsqueda manual de las referencias bibliográficas de revisiones sistemáticas y estudios relevantes previamente identificados (Mainville et al., 2022; Bettoli et al., 2013; Lens & Medenica, 2008; Chen et al., 2005).

Selección de estudios

Dos revisores independientes (Revisor 1 y Revisor 2) realizaron la evaluación de títulos y resúmenes, seguida de la revisión a texto completo de los artículos potencialmente elegibles. Los registros duplicados fueron eliminados previamente. Se incluyeron estudios que contaran con grupo comparador y un período mínimo de seguimiento de seis meses. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas mediante consenso.

Extracción de datos

De cada estudio incluido se extrajeron de manera estandarizada las siguientes variables: diseño del estudio, país de realización, tamaño de la muestra, características de la población, criterios de riesgo

utilizados, intervención administrada, duración del seguimiento, desenlaces primarios y secundarios, así como eventos adversos reportados.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados fue evaluado mediante la herramienta RoB 2 (Sterne et al., 2019). Adicionalmente, las revisiones sistemáticas consideradas para contextualizar e interpretar los hallazgos fueron valoradas utilizando la herramienta AMSTAR 2 (Shea et al., 2017). Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica observada entre los estudios incluidos, particularmente en cuanto a poblaciones, esquemas terapéuticos y desenlaces evaluados, no se realizó un metaanálisis propio. En su lugar, se desarrolló una síntesis narrativa crítica de la evidencia disponible.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Selección y características generales de los estudios

Se identificaron 1.128 registros mediante la búsqueda bibliográfica. Tras la eliminación de duplicados y la evaluación de títulos, resúmenes y textos completos, se incluyeron 12 estudios para la síntesis final. Seis estudios evaluaron el uso de nicotinamida, destacándose el ensayo ONTRAC y diversas investigaciones complementarias en poblaciones especiales (Chen et al., 2015; Giacalone et al., 2021; Drago et al., 2017; Nikas et al., 2020). Los seis estudios restantes analizaron retinoides sistémicos, principalmente en receptores de trasplante renal u otros órganos sólidos, siendo la acitretina el fármaco más estudiado (Bavinck et al., 1995; de Sévaux et al., 2003; George et al., 2002; Harwood et al., 2005; Solomon-Cohen et al., 2022).

Tabla 1. Estudios incluidos y características principales

Autor/año	Población	Intervención	Comparador	Seguimiento	Desenlaces clave
Chen et al., 2015	Inmunocompetentes de alto riesgo	Nicotinamida 500 mg cada 12 h	Placebo	12 meses	Nuevos CCNM, QA
Drago et al., 2017	Trasplantados renal/hepático con QA	Nicotinamida 500 mg/día	Control	6 meses	QA, CCNM

Autor/año	Población	Intervención	Comparador	Seguimiento	Desenlaces clave
Hunt et al., 2022	Revisión clínica	Nicotinamida en diversas dosis	No aplica	No aplica	Eficacia y seguridad
Mainville et al., 2022	Metaanálisis en alto riesgo	Nicotinamida 500 mg cada 12 h	Placebo	Variable	Riesgo relativo de CCNM
Tosti et al., 2023	Metaanálisis	Nicotinamida	Placebo	Variable	Riesgo total de CCNM
Bavinck et al., 1995	Trasplantados renales con CCNM previo	Acitretina 30 mg/día	Placebo	6 meses	Nuevos CEC, QA
George et al., 2002	Trasplantados renales	Acitretina dosis variable	Control cruzado	12 meses	Nuevos CEC
de Sévaux et al., 2003	Trasplantados renales	Acitretina 0,2 vs. 0,4 mg/kg/día	Comparación de dosis	12 meses	QA, CCNM
Harwood et al., 2005	Trasplantados de órganos sólidos	Retinoides a baja dosis	Control histórico	3 años	Nuevos CEC
Solomon-Cohen et al., 2022	Trasplantados con CCNM previo	Acitretina 10 mg/día	Periodo pretratamiento	2 años	Nuevos CCNM
Chen et al., 2005	Revisión sistemática	Retinoides orales	Placebo/no intervención	Variable	Eficacia global
Lens y Medenica, 2008	Revisión narrativa	Retinoides sistémicos	No aplica	No aplica	Mecanismos y aplicación clínica

Descripción: La tabla resume las características metodológicas y los principales desenlaces evaluados en los estudios incluidos sobre nicotinamida y retinoides sistémicos para quimioprevención del carcinoma cutáneo no melanoma.

Eficacia de la nicotinamida

El ensayo ONTRAC incluyó pacientes inmunocompetentes con antecedentes recientes de carcinoma cutáneo no melanoma y demostró que la administración de nicotinamida 500 mg cada 12 horas durante 12 meses redujo significativamente la incidencia de nuevos CCNM en comparación con placebo. El efecto fue más evidente para el carcinoma espinocelular cutáneo y se acompañó de una disminución significativa en el número de queratosis actínicas (Chen et al., 2015).

Los beneficios se observaron únicamente durante el periodo de tratamiento, disminuyendo progresivamente tras la suspensión de la intervención (Hunt et al., 2022). Metaanálisis posteriores respaldan un efecto protector moderado de la nicotinamida, aunque con heterogeneidad entre estudios y una mayor consistencia para la prevención de carcinoma espinocelular que para carcinoma basocelular (Mainville et al., 2022; Tosti et al., 2023).

En receptores de trasplante de órgano sólido, la evidencia disponible es limitada. Algunos estudios sugieren reducción de queratosis actínicas y una posible disminución de CCNM, aunque los resultados no son concluyentes debido al reducido tamaño muestral y la limitada potencia estadística (Drago et al., 2017).

Tabla 2. Síntesis de eficacia de la nicotinamida

Población	**Dosis habitual**	**Efecto sobre CCNM**	**Efecto sobre QA**	**Certidumbre**
Inmunocompetentes de alto riesgo	500 mg cada 12 h	Reducción moderada de nuevos CCNM, especialmente CEC	Disminución significativa	Moderada
Trasplantados de órgano sólido	500 mg/día o 500 mg cada 12 h	Beneficio incierto; tendencia favorable	Reducción de QA	Baja

Descripción: La nicotinamida muestra evidencia sólida para la prevención de nuevos CCNM en pacientes inmunocompetentes de alto riesgo. En trasplantados, la evidencia aún es insuficiente para establecer recomendaciones firmes.

Seguridad de la nicotinamida

La nicotinamida presentó un perfil de seguridad favorable. En el ensayo ONTRAC no se observaron diferencias clínicamente relevantes respecto al placebo en eventos adversos gastrointestinales, hepáticos o hematológicos (Chen et al., 2015). Revisiones posteriores destacan la ausencia de fotosensibilidad, teratogenicidad o alteraciones metabólicas significativas, lo que la convierte en una alternativa adecuada para tratamientos prolongados (Giacalone et al., 2021; Hunt et al., 2022; Tosti et al., 2023).

Eficacia de los retinoides sistémicos

La mayor parte de la evidencia sobre retinoides sistémicos proviene de receptores de trasplante de órgano sólido, una población con riesgo marcadamente elevado de carcinoma espinocelular cutáneo. El ensayo aleatorizado de Bavinck et al. demostró una reducción significativa en la aparición de nuevos carcinomas espinocelulares y queratosis actínicas durante el tratamiento con acitretina (Bavinck et al., 1995).

Estudios posteriores confirmaron estos hallazgos y mostraron una relación dosis-respuesta, con mayor eficacia preventiva a dosis más elevadas, aunque a expensas de una peor tolerabilidad (de Sévaux et al., 2003; George et al., 2002). Investigaciones de seguimiento prolongado indican que el beneficio se mantiene mientras continúa el tratamiento, observándose un incremento progresivo de lesiones tras la suspensión de la terapia (Harwood et al., 2005; Solomon-Cohen et al., 2022).

En pacientes inmunocompetentes con recurrencias frecuentes de CCNM, la evidencia es más limitada y se basa principalmente en series observacionales, revisiones narrativas y extrapolaciones de poblaciones de alto riesgo (Bettoli et al., 2013; Chen et al., 2005; Lens & Medenica, 2008).

Tabla 3. Síntesis de eficacia y seguridad de los retinoides sistémicos

Agente	Población principal	Beneficio preventivo	Eventos adversos relevantes	Consideraciones
Acitretina	Trasplantados con CCNM previo o múltiples QA	Reducción consistente de CEC y QA mientras se mantiene el tratamiento	Queilitis, xerosis, dislipidemia, hepatotoxicidad	Requiere monitorización periódica
Isotretinoína / Etretinato	Trasplantados y síndromes de muy alto riesgo	Beneficio probable, menor evidencia disponible	Toxicidad mucocutánea y teratogenicidad	Requiere estrictas medidas anticonceptivas

Descripción: Los retinoides sistémicos son eficaces para reducir la incidencia de carcinoma espinocelular cutáneo en pacientes de muy alto riesgo, aunque sus efectos adversos limitan su uso prolongado.

Seguridad de los retinoides sistémicos

Los eventos adversos asociados a los retinoides fueron frecuentes y claramente dependientes de la dosis administrada. Los efectos más comunes incluyeron xerosis cutánea y mucosa, queilitis, hipertrigliceridemia y elevación de enzimas hepáticas (Harwood et al., 2005; de Sévaux et al., 2003; Otley et al., 2006).

La teratogenicidad constituye la principal limitación de estos fármacos. La embriopatía inducida por retinoides se encuentra ampliamente documentada y obliga a implementar programas estrictos de anticoncepción y seguimiento en mujeres en edad reproductiva (Lammer et al., 1985). Debido a este perfil de toxicidad, los retinoides sistémicos se reservan generalmente para pacientes con riesgo extremadamente elevado de desarrollar múltiples carcinomas cutáneos, especialmente receptores de trasplante de órgano sólido con recurrencias frecuentes.

La presente revisión evidencia la existencia de dos estrategias principales de quimioprevención farmacológica para el carcinoma cutáneo no melanoma (CCNM), cada una con perfiles diferenciados de eficacia, seguridad y aplicabilidad clínica.

La nicotinamida constituye una alternativa atractiva para pacientes inmunocompetentes con antecedentes de CCNM o múltiples queratosis actínicas. La evidencia disponible, encabezada por el ensayo ONTRAC, demuestra una reducción clínicamente relevante en la incidencia de nuevos CCNM, particularmente carcinoma espinocelular cutáneo, acompañada de una disminución significativa en el número de queratosis actínicas (Chen et al., 2015). Estos hallazgos han sido respaldados por revisiones sistemáticas y metaanálisis posteriores, que confirman un efecto preventivo modesto a moderado, pero consistente, con un perfil de seguridad altamente favorable (Mainville et al., 2022; Tosti et al., 2023). La ausencia de toxicidad grave, teratogenicidad o alteraciones metabólicas significativas convierte a la nicotinamida en una opción especialmente útil para tratamientos prolongados. Sin embargo, su principal limitación radica en que el beneficio parece mantenerse únicamente mientras persiste la administración, observándose una pérdida progresiva del efecto protector tras la suspensión del tratamiento (Chen et al., 2015; Hunt et al., 2022).

En receptores de trasplante de órgano sólido, la evidencia sobre nicotinamida es aún insuficiente para recomendarla como estrategia única de quimioprevención. Aunque algunos estudios sugieren una reducción en la carga de queratosis actínicas y una posible tendencia favorable en la aparición de nuevos CCNM, la calidad y cantidad de evidencia disponible siguen siendo limitadas (Drago et al., 2017). Por ello, su utilización en esta población debe considerarse complementaria y no sustitutiva de otras intervenciones preventivas.

Por otro lado, los retinoides sistémicos, especialmente la acitretina, han demostrado una eficacia preventiva superior en poblaciones de muy alto riesgo, particularmente en receptores de trasplante con antecedentes de múltiples carcinomas espinocelulares cutáneos. Diversos ensayos clínicos y estudios de seguimiento prolongado muestran reducciones consistentes en la incidencia de nuevos carcinomas espinocelulares y queratosis actínicas mientras el tratamiento permanece activo (Bavinck et al., 1995; de Sévaux et al., 2003; Harwood et al., 2005; Solomon-Cohen et al., 2022). No obstante, estos beneficios deben ponderarse frente a un perfil de seguridad considerablemente menos favorable. La frecuencia de efectos adversos mucocutáneos, las alteraciones metabólicas, la hepatotoxicidad y la necesidad de monitorización periódica limitan la adherencia y condicionan tasas significativas de suspensión terapéutica (de Sévaux et al., 2003; Harwood et al., 2005; Otley et al., 2006).

La teratogenicidad constituye una limitación crítica para el uso de retinoides sistémicos. La embriopatía asociada a estos fármacos está ampliamente documentada, por lo que su utilización exige programas estrictos de anticoncepción y seguimiento especializado en mujeres con potencial reproductivo (Lammer et al., 1985). Asimismo, la recurrencia de lesiones tras la suspensión del tratamiento sugiere que los beneficios dependen en gran medida de la continuidad terapéutica, fenómeno similar al observado con la nicotinamida, aunque más marcado en pacientes inmunosuprimidos.

Desde una perspectiva práctica, los hallazgos respaldan una estrategia escalonada de quimioprevención basada en la estratificación del riesgo. La nicotinamida parece representar la

alternativa más razonable para pacientes inmunocompetentes con antecedentes de CCNM o múltiples queratosis actínicas, debido a su adecuada relación entre beneficio, seguridad y costo. Por el contrario, los retinoides sistémicos deberían reservarse para individuos con riesgo extremadamente elevado, especialmente receptores de trasplante de órgano sólido con desarrollo recurrente de carcinomas espinocelulares. En todos los escenarios, estas intervenciones deben considerarse complementarias a las medidas fundamentales de fotoprotección, educación sanitaria, vigilancia dermatológica periódica y tratamiento oportuno de lesiones precursoras.

Una limitación importante de la evidencia disponible es la ausencia de ensayos clínicos comparativos directos entre nicotinamida y retinoides sistémicos. Además, pocos estudios han evaluado desenlaces centrados en el paciente, tales como calidad de vida, adherencia a largo plazo, carga económica y satisfacción con el tratamiento. Estas áreas representan prioridades relevantes para futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

La nicotinamida administrada a dosis de 500 mg cada 12 horas reduce la incidencia de nuevos carcinomas cutáneos no melanoma y queratosis actínicas en pacientes inmunocompetentes de alto riesgo, con un perfil de seguridad excelente que favorece su utilización como estrategia de prevención secundaria a largo plazo.

La evidencia disponible en receptores de trasplante de órgano sólido es limitada; sin embargo, la nicotinamida puede considerarse una alternativa complementaria, especialmente en pacientes que no toleran o presentan contraindicaciones para retinoides sistémicos.

La acitretina y otros retinoides sistémicos han demostrado una reducción consistente en la incidencia de carcinoma espinocelular cutáneo y queratosis actínicas en pacientes con riesgo muy elevado, particularmente receptores de trasplante de órgano sólido.

La toxicidad mucocutánea, metabólica y hepática, así como la reconocida teratogenicidad de los retinoides, obligan a una selección cuidadosa de candidatos, monitorización clínica y laboratorial periódica, y consejería reproductiva especializada.

La elección de la estrategia de quimioprevención debe individualizarse según el nivel de riesgo oncológico, el perfil de seguridad del tratamiento, las comorbilidades del paciente y sus preferencias terapéuticas.

Son necesarios ensayos clínicos multicéntricos con seguimiento superior a dos años que comparen directamente nicotinamida y retinoides sistémicos, determinen la duración óptima de la terapia y evalúen desenlaces centrados en el paciente, incluyendo calidad de vida, adherencia, costo-efectividad e impacto sobre la carga global de enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bavinck, J. N., Tieben, L. M., Van der Woude, F. J., Tegzess, A. M., Hermans, J., ter Schegget, J., et al. (1995). Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: A double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology, 13*(8), 1933–1938. https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.8.1933

Becker, C. M., Bokor, A., Heikinheimo, O., Horne, A., Jansen, F., Kiesel, L., et al. (2022). ESHRE guideline: Endometriosis. *Human Reproduction Open, 2022*(2), hoac009. https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009

Chen, K., Craig, J. C., & Shumack, S. (2005). Oral retinoids for the prevention of skin cancers in solid organ transplant recipients: A systematic review of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology, 152*(3), 518–523. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06347.x

Chen, A. C., Martin, A. J., Choy, B., Fernández-Peñas, P., Dalziell, R. A., McKenzie, C. A., et al. (2015). A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention. *New England Journal of Medicine, 373*(17), 1618–1626. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506197

de Sévaux, R. G. L., Smit, J. V., de Jong, E. M. G. J., van de Kerkhof, P. C. M., & Hoitsma, A. J. (2003). Acitretin treatment of premalignant and malignant skin disorders in renal transplant recipients: Clinical effects of a randomized trial comparing two doses. *Journal of the American Academy of Dermatology, 49*(3), 407–412. https://doi.org/10.1016/S0190-9622(03)01831-0

Drago, F., Ciccarese, G., Cogorno, L., Calvi, C., Marsano, L. A., & Parodi, A. (2017). Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: A case-control study. *European Journal of Dermatology, 27*(4), 382–385. https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3025

George, R., Weightman, W., Russ, G. R., Bannister, K. M., & Mathew, T. H. (2002). Acitretin for chemoprevention of non-melanoma skin cancers in renal transplant recipients. *Australasian Journal of Dermatology, 43*(4), 269–273. https://doi.org/10.1046/j.1440-0960.2002.00613.x

Giacalone, S., Nazzaro, G., & Marzano, A. V. (2021). Oral nicotinamide: The role in skin cancer chemoprevention. *Dermatologic Therapy, 34*(3), e14892. https://doi.org/10.1111/dth.14892

Harwood, C. A., Leedham-Green, M., Leigh, I. M., & Proby, C. M. (2005). Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Archives of Dermatology, 141*(4), 456–464. https://doi.org/10.1001/archderm.141.4.456

Hunt, S. V., Jamison, A., & Malhotra, R. (2022). Oral nicotinamide for non-melanoma skin cancers: A review. *Eye, 37*(5), 823–829. https://doi.org/10.1038/s41433-022-02036-z

Lammer, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. M., Agnish, N. D., Benke, P. J., Braun, J. T., et al. (1985). Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine, 313*(14), 837–841. https://doi.org/10.1056/NEJM198510033131401

Lens, M., & Medenica, L. (2008). Systemic retinoids in chemoprevention of non-melanoma skin cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9*(8), 1363–1374. https://doi.org/10.1517/14656566.9.8.1363

Mainville, L., Heard, L. K., & Orenstein, L. A. V. (2022). Effect of nicotinamide in skin cancer and actinic keratoses chemoprevention: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 26*(6), 598–607. https://doi.org/10.1177/12034754221078201

Nikas, I. P., Paschou, S. A., & Ryu, H. S. (2020). The role of nicotinamide in cancer chemoprevention and therapy. *Biomolecules, 10*(3), 477. https://doi.org/10.3390/biom10030477

Otley, C. C., Stasko, T., Tope, W. D., & Lebwohl, M. (2006). Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with systemic retinoids: Practical dosing and management of adverse effects. *Dermatologic Surgery, 32*(4), 562–568. https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32115.x

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ, 372*, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., et al. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ, 358*, j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., et al. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ, 366*, l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898

Tosti, G., Sacchi, A., Nazzaro, G., & Marzano, A. V. (2023). The role of nicotinamide as chemo-preventive agent in non-melanoma skin cancers. *Nutrients, 16*(1), 100. https://doi.org/10.3390/nu16010100

Solomon-Cohen, E., Reiss-Huss, S., Hodak, E., & Davidovici, B. (2022). Low-dose acitretin for secondary prevention of keratinocyte carcinomas in solid-organ transplant recipients. *Dermatology, 238*(1), 161–166. https://doi.org/10.1159/000515496