



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Posgrado  
Subdivisión de Especializaciones Médicas

SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO Y CÁNCER  
DE PIEL: DETERMINACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CON  
ÉNFASIS EN FOTOEXPOSICIÓN Y ESQUEMA INMUNOSUPRESOR.  
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS  
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
Estudio de casos y controles**

**T E S I N A**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA**

QUE PRESENTA:

**MÉD. ELVA DALIA RODRÍGUEZ ACOSTA**

ASESOR DE TESINA:

**DRA. JUDITH GUADALUPE DOMÍNGUEZ CHERIT**

DISTRITO FEDERAL, MÉXICO

AGOSTO 2012





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## DEDICATORIA

A todos aquellos interesados en mejorar la calidad de atención y la seguridad de los pacientes durante su travesía por los sistemas de salud.

## AGRADECIMIENTOS

Al **Instituto**, a sus profesores por la autonomía concedida a los médicos residentes de Dermatología.

A mi **Familia** por su paciencia y consideración para permitirme continuar con mi formación académica.

Gracias especialmente a los **Pacientes** atendidos en **ÉI**.

Y a las **Personas** con quienes compartí esta desafiante aventura.

## ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AZA: Azatioprina.

CEC: Carcinoma epidermoide.

CBC: Carcinoma basocelular.

CPNM: Cáncer de piel no melanoma.

CTES: Cumulo total de exposición solar.

CyA: Ciclosporina A.

IC: Intervalo de confianza.

IHA: Índice horas años.

IL: Interleucina.

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

MMF: Mofetil micofenolato.

OR: *Odds ratio*.

PDN Prednisona.

RUV: Radiación ultravioleta.

UVB: Radiación ultravioleta tipo B.

# ÍNDICE

PORTADA.....	I
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.....	II
ABREVIATURAS.....	III
ÍNDICE.....	1
RESUMEN.....	2
INTRODUCCIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
ANTECEDENTES.....	7
OBJETIVOS.....	11
HIPÓTESIS.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	13
ALCANCE.....	14
MÉTODOS.....	15
Diseño metodológico.....	15
Participantes del estudio.....	15
Tamaño de muestra.....	16
Variables.....	17
Descripción de la maniobra.....	18
Medidas y análisis estadísticos.....	19
Sesgos previstos.....	19
RESULTADOS.....	20
TABLAS.....	22
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS.....	30
REFERENCIAS.....	31

## RESUMEN

### ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE LA INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE PIEL MELANOMA Y NO MELANOMA EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES Y HEPÁTICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

Estudio de casos y controles

**Introducción.** El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados. La incidencia del carcinoma basocelular (CBC) es 10 veces mayor que en la población general, mientras que el carcinoma espinocelular (CEC) lo es 100 veces más. La relación entre el CBC:CEC se invierte e incrementa de acuerdo al grado de inmunosupresión y exposición solar. Una forma de predecir el riesgo de CPNM debe basarse en factores como: el fototipo y cúmulo total de exposición solar (CTES).

**Objetivo.** Determinar la influencia de diversos factores de riesgo en el desarrollo de CPNM y su relación con el tipo y duración del tratamiento inmunosupresor, tipo de trasplante y CTES.

**Métodos.** Se trabajó con una cohorte incipiente histórica mediante la cual se identificaron a pacientes con trasplante de riñón o hígado y se registró si desarrollaron algún tipo de cáncer de piel. Para el estudio de los factores asociados a CPNM, se recurrió a la estrategia de un estudio de casos y controles. Se realizó una exploración dermatológica y se aplicó el cuestionario de factores de riesgo asociados en ambos grupos.

**Resultados.** De los 140 pacientes incluidos, 51 fueron mujeres y 89 hombres, 120 fueron receptores de trasplante renal y 20 de trasplante hepático. El 100% de los pacientes que desarrollaron CPNM fueron receptores de trasplante renal. La mediana de edad fue de 48.5 años. La mayoría de los pacientes con cáncer desarrollaban su actividad laboral al aire libre. Se encontraron 78 lesiones de CPNM en 40 pacientes, 59 (76%) de ellas fueron CEC y 19 (24%) CBC, el 45% del total de pacientes con cáncer de piel presentaron más de una lesión. Las zonas más

afectadas fueron las fotoexpuestas: cabeza y cuello 60%, tronco 18% y extremidades superiores 50%. En el 30% de los pacientes (12/40) se identificaron 22 nuevas neoplasias (CEC 18 y CBC 4). No se identificaron lesiones correspondientes a melanoma. En el análisis de regresión logística multivariado, las características con significancia estadística fueron: tipo de esquema inmunosupresor a base de ciclosporina A, azatioprina y prednisona (OR 59.7, IC 95%:10.2-348), exposición solar laboral mayor a 10,000 hr/años (OR 19, IC 95% 3-120) y duración de uso del tratamiento inmunosupresor (OR 1.06, IC 95% 0.9-1.1). La media de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de 6 años (DE+5.4). El 93% de los pacientes no usaban protector solar de forma regular antes y después del trasplante.

**Conclusiones.** La valoración dermatológica es conveniente y fácil de realizar. La prevención primaria, seguimiento estrecho, el diagnóstico y tratamiento oportuno de las lesiones cutáneas, son componentes fundamentales de un programa para la evaluación integral de los pacientes trasplantados cuya finalidad es disminuir la incidencia y morbilidad asociada a cáncer.

## **INTRODUCCIÓN**

La presente tesina aborda aspectos propios sobre la prevención de primaria del cáncer de piel. Tiene la finalidad general de colaborar con la concientización de los profesionistas de la salud sobre la importancia de la morbilidad evitable en un grupo vulnerable de pacientes que se encuentran con un grado de inmunosupresión importante. Desgraciadamente en México se ignora en gran medida la magnitud, costo y posibilidad de prevención del problema, en parte consecuencia de la inconsciencia y la carencia de información al respecto en nuestro medio. Este estudio tiene como propósito concreto, describir los factores de riesgo asociados al cáncer de piel, y enfatizar estrategias de prevención mediante la valoración de un grupo de pacientes con trasplante de órgano sólido, en un hospital altamente especializado de la Ciudad de México.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cáncer de piel no melanoma (CPNM) es la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados (Berg D, Otley CC. 2002). Respecto a los tipos de CPNM, la incidencia de carcinoma basocelular (CBC) es 10 veces mayor que en la población general, mientras que el carcinoma espinocelular (CEC) lo es 100 veces más (Boukamp P. 2005). La relación usual entre el CBC-CEC es de 4:1, la cual se invierte en pacientes trasplantados, y esta inversión se incrementa conforme disminuye la latitud; por lo tanto, la exposición crónica a radiación ultravioleta tipo B (UVB) puede ser más importante para el desarrollo de CEC que para CBC (Dinh QQ 2007). Mientras que la incidencia de cáncer de piel ajustada a edad es similar en pacientes trasplantados renales y cardíacos, los trasplantados hepáticos parecen tener una mayor incidencia de CBC (Euvrard S, 2004). El aumento en la incidencia de CPNM es paralela a la sobrevida post-trasplante y por lo tanto representa un reto particular para los dermatólogos en todo el mundo. Se cree que la exposición a la RUV es uno de los factores de riesgo ambiental más importantes respecto al CPNM y sus precursores (Fekecs T, 2010). Al interferir con la células de Langerhans en la presentación de antígenos, la RUV induce tolerancia a las células foto dañadas y por lo tanto una reducción en la respuesta inmune hacia las células tumorales. Altas dosis de UVB (2 KJ/m<sup>2</sup>) pueden alterar la respuesta inmune a distancia, afectando sitios no foto expuestos lo que se traduce en una inmunosupresión sistémica (Harwood CA, 2006).

Un puntaje para predecir el riesgo individual de desarrollo de CPNM en los primeros cinco años post-trasplante, debe basarse en factores de riesgo establecidos como: fototipo (según la clasificación de Fitzpatrick se define como la sensibilidad de la piel a la luz ultravioleta), latitud de residencia, determinación y cuantificación del tiempo de exposición a la luz solar ya sea de forma recreativa u ocupacional mediante la medición cúmulo total de exposición solar (CTES) (Moloney FJ, 2005). La relación entre inmunosupresión y el desarrollo de melanoma no ha sido establecida, aunque se ha observado un incremento en la aparición de nevos melanocíticos en pacientes inmunosuprimidos, lo que pudiera representar un factor de riesgo adicional para melanoma (Murphy GM, 2009).

## ANTECEDENTES

La incidencia de CPNM se incrementa progresivamente después del trasplante y varía en los Estados Unidos y el este de Europa de 5% a 10-27% y 40-60% a 2, 10 y 20 años post-trasplante, respectivamente (Harwood CA, 2006. Zwald FO, 2011). Se han detectado cifras elevadas en Australia, donde la incidencia a 20 años es de 70 a 82% (Sinclair C, 2009). Diversos estudios realizados en el Reino Unido, Italia, Noruega y Australia demostraron una incidencia acumulada de CPNM de 2 a 24% después de 5 años y 7% a 33% después de 10 años post-trasplante renal (Otley CC, 2005). Los estudios respecto a cáncer de piel en trasplantados hepáticos son más escasos, datos recientes sugieren que su incidencia podría ser similar a la de los pacientes trasplantados renales. Sin embargo, existe una variabilidad significativa en la incidencia de CPNM entre diferentes países, aunque es evidente una relación definitiva con la altitud. (Otley CC, 2007).

Los pacientes trasplantados renales han alcanzado una supervivencia significativa a largo plazo lo que les confiere el riesgo de presentar complicaciones asociadas al tratamiento inmunosupresor, incluyendo cáncer (Stasko T, 2004).

El cáncer de piel no melanoma (CPNM), que incluye al carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular (CEC), son los tumores más frecuentemente observados en trasplantados. Los tumores se desarrollan en personas relativamente jóvenes en comparación con la población general. Un gran número de pacientes desarrollan lesiones múltiples que pueden comportarse de modo agresivo; aunque la mortalidad asociada a CPNM sigue siendo baja, existe una morbilidad significativa

resultante de los frecuentes tratamientos quirúrgicos necesarios para el manejo de múltiples lesiones (Rüegg CP, 2012).

Diversos estudios han reportado que los factores de riesgo incluyen el uso de medicamentos inmunosupresores, exposición a la luz solar, predisposición genética, infecciones virales, etnia o raza, lugar de residencia (latitud), edad avanzada y tiempo de inmunosupresión. La inmunosupresión contribuye fuertemente al aumento en la incidencia de cáncer de piel, siendo de 65 a 250 veces más frecuente que en la población general (Terhorst D, 2009). En los pacientes con trasplante de órgano sólido se han identificado dos principales factores de riesgo en relación al CPNM, el primero está relacionado con el tipo, dosis y duración del tratamiento inmunosupresor, mientras que el segundo incluye a la radiación ultravioleta (RUV) acumulada. Ésta última es la responsable directa de la inducción y progresión a este tipo de neoplasias, este hecho se sustenta en que la mayoría de las lesiones aparecen en zonas fotoexpuestas. La RUV se relaciona con daño al ADN, interferencia con la presentación de antígenos mediante las células de Langerhans y el cambio a una respuesta inmune celular tipo 2 inducida por la liberación de IL-10 (Murphy GM, 2009). Aunque los pacientes con lesiones precancerosas previas o antecedente de CPNM tienen un factor de riesgo particular, la mayoría de las neoplasias malignas de piel ocurren *de novo*, después del trasplante. La severidad del CPNM frecuentemente se relaciona con el tipo, dosis y duración de la inmunosupresión. Diversos estudios han concluido que el riesgo de cáncer de piel se relaciona a la dosis acumulada de inmunosupresión más que a un agente en particular (S, Peserico, 2004).

En algunos estudios se ha observado que los pacientes trasplantados que reciben tratamiento con ciclosporina, presentan aumento en el riesgo de desarrollar CEC que aquellos que reciben sólo prednisona (PDN) o azatioprina (AZA) (Maddox JS, 2008). Los fármacos inmunosupresores pueden acelerar el desarrollo de CPNM en pacientes trasplantados mediante dos mecanismos. Primero, estos agentes pueden ser directamente carcinogénicos; y segundo, la inmunosupresión crónica altera el estado de inmunovigilancia y por lo tanto la erradicación de lesiones precancerosas (Ulrich C, 2004). La participación de factores genéticos así como otros fenómenos patogénicos pueden ayudar a comprender la génesis e inmunología del CPNM en general. Estudios epidemiológicos en pacientes trasplantados pueden proveer información útil respecto a los factores de riesgo tanto conocidos como teóricos sobre la incidencia de cáncer de piel en este grupo de pacientes (Ulrich C, 2008).

Respecto a la incidencia de melanoma en pacientes inmunosuprimidos; existen datos que indican una participación del sistema inmune en la génesis del melanoma y esto ha llevado al desarrollo de diferentes abordajes inmunoterapéuticos para el tratamiento del melanoma metastásico (Strauss DC, 2010. Zattra E. 2009). Por lo tanto, si el sistema inmune juega un papel central en los mecanismos de defensa contra el melanoma, entonces los pacientes trasplantados o inmunosuprimidos por otras causas, deberían tener una mayor incidencia de melanoma. Sin embargo, existen controversias respecto a las observaciones de distintas investigaciones realizadas en este tipo de pacientes ya que algunas muestran que hay sólo un ligero incremento en la incidencia de melanoma (1.6 a 2.5 veces más común si se compara

con la población general), mientras que otras no encontraron un verdadero aumento en la incidencia.

## **OBJETIVOS**

### GENERAL

- Conocer la frecuencia de CPM y CPNM en una cohorte hispana con inmunosupresión asociada a trasplante.

### ESPECÍFICOS

- Determinar la influencia de diversos factores de riesgo en el desarrollo de cáncer de piel y su relación con el tipo y duración del tratamiento inmunosupresor, tipo de trasplante y CTES.

## **HIPÓTESIS**

Debemos encontrar mayor incidencia de CPM y CPNM en pacientes con trasplante renal o hepático relacionado al CTES, duración y tipo de esquema inmunosupresor.



## **JUSTIFICACIÓN**

El uso combinado del fototipo de piel y el sistema de evaluación del IHA puede utilizarse como abordaje relevante para identificar a pacientes trasplantados con alto riesgo de desarrollar CPM y CPNM. Existen pocos estudios disponibles para evaluar la incidencia de estas neoplasias en pacientes hispanos y en aquéllos que utilizan nuevos medicamentos inmunosupresores, como mofetil de micofenolato o tacrolimus, por lo que es necesario realizar estudios para evaluar la incidencia del cáncer de piel en población Mexicana con inmunosupresión asociada a trasplante renal y hepático; así como el impacto de los diferentes inmunosupresores respecto a la progresión y posible inducción del CPNM y CPM.

## **ALCANCE**

La información epidemiológica obtenida en este estudio es representativa, debido a la población tan particular de enfermos que se atiende en el departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y al corto periodo de tiempo observado.

Por lo que, en esta etapa, únicamente, se pretende contribuir a la concientización respecto a la prevención primaria del cáncer de piel establecer la valoración dermatológica pretrasplante como parte del protocolo de estudio, además de generar la inquietud de estudiar a largo plazo el efecto del inmunosupresor y de la radiación ultravioleta en una mayor muestra de pacientes para que en un futuro puedan establecerse mejoras en la calidad de vida de los enfermos.

## MÉTODOS

### DISEÑO METODOLÓGICO

Se trabajó con una cohorte incipiente histórica; es decir que la información se obtuvo de manera retrolectiva mediante la revisión de la base de datos de pacientes activos en el Departamento de Trasplantes del INCMNSZ. Se identificaron a todos los pacientes que recibieron un trasplante de riñón o hígado y se registró si desarrollaron después de este evento algún tipo de cáncer de piel.

Para el estudio de los factores asociados a cáncer de piel, se recurrió a la estrategia de un estudio de casos y controles anidado en dicha cohorte histórica. En este estudio se seleccionaron como controles pacientes trasplantados en quienes no se haya hecho el diagnóstico de cáncer de piel hasta el momento de este estudio, mientras que los pacientes con cáncer de piel fueron seleccionados de forma aleatoria (conforme fueron atendidos en el servicio de Dermatología). No se hizo ningún tipo de pareamiento entre casos y controles dado que interesa averiguar el papel como factor asociado del género, edad, tiempo de trasplante, tipo de piel, etcétera. Consideramos que cualquier tipo de pareamiento llevaría al fenómeno de sobrepareamiento que impediría ver el efecto como factor de riesgo de las variables de interés. Se valoró al paciente en una sola ocasión en la cual se descartó alguna neoplasia de piel en los controles y se aplicó el cuestionario de factores de riesgo asociados en ambos grupos.

## PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Pacientes que se encontraban activos del Departamento de Trasplantes del INCMNSZ durante el periodo del 1 de mayo de 2011 al 1 de mayo de 2012.

### Criterios de Inclusión.

- Pacientes vivos que hayan sido sometidos a trasplante renal o hepático en el INCMNSZ que hayan firmado un consentimiento informado

### Criterios de Exclusión.

- Pacientes que no desearan participar en el estudio
- No disponibilidad del expediente clínico para su revisión.

### Criterios de Eliminación.

- Ninguno.

## TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios para participar en el estudio y que no tuvieron criterios de exclusión. Se valoraron un total de 140 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido: 40 de ellos con cáncer de piel (casos) y 100 sin cáncer de piel (controles) durante el periodo estipulado.

## VARIABLES

### Variable principal.

- Presencia o no de cáncer de piel
  - Tipo de Cáncer de piel: Carcinoma basocelular, Carcinoma epidermoide o Melanoma
  - Sitio: topografía de la lesión

### Variables secundarias

- Datos demográficos: edad y género
- Exposición solar ocupacional y recreativa expresada mediante:
  - Índice horas /años: suma de horas de exposición solar por día, por el número de meses (meses de 20 días) por el número de años
- Cumulo total de exposición solar: suma del índice horas años de exposición solar tanto recreativa como laboral
- Fototipo: Se define según la clasificación de Fitzpatrick como sensibilidad de la piel a la luz ultravioleta
- Antecedente de 2 o más quemaduras solares dolorosas: aquéllas quemaduras solares que generaran molestia al paciente especialmente las que se acompañaran de ampollas.
- Uso de filtro solar antes y después del trasplante: mediante un cuestionario estandarizado eligiendo una de tres respuestas: nunca, algunas veces o siempre.

- Antecedentes familiares de cáncer de piel en un familiar de primer grado (padre, madre, hermano)
- Lesiones precancerosas cutáneas
- Tiempo transcurrido desde el trasplante: expresado en años
- Esquema de tratamiento inmunosupresor: dosis y grupo farmacológico al que pertenece cada medicamento
- Duración del tratamiento inmunosupresor: expresada en años

## DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA

A partir de una base de datos proporcionada por el Departamento de Trasplantes del INCMNSZ se seleccionaron pacientes definidos como casos en base al antecedente de cáncer de piel y controles respecto a la ausencia de cáncer de piel.

Se explicaron a detalle los objetivos del estudio y se entregó una carta de información y consentimiento informado. Posterior a estar de acuerdo con el estudio se procedió a una revisión completa de la piel mediante observación directa y con dermatoscopio de alguna lesión sospechosa de malignidad. Lo anterior se llevó a cabo en un consultorio con luz adecuada y en compañía de una enfermera, se le solicitó al paciente que retirara su ropa y se colocara una bata de exploración. Posteriormente se invitó al paciente a que contestara un cuestionario estandarizado sobre exposición a la luz solar y factores de riesgo para cáncer de piel. La información complementaria se obtuvo del expediente clínico.

## MEDIDAS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos de medidas de tendencia central y de dispersión (media, desviación típica, valor mínimo, valor máximo, mediana, moda), así como de frecuencias simples, de los datos obtenidos. Se empleó el programa informático IBM® SPSS Statistics® versión 19 para la elaboración y el análisis de las bases de datos del estudio.

Se compararon los grupos mediante la prueba de la chi al cuadrado, de las características que mostraron diferencias estadísticamente significativas se realizó análisis de correlación a través de regresión logística uni y multivariada determinando las *odds ratio* y los intervalos de confianza a 95%.

## SESGOS PREVISTOS

La mayor parte de la población radica en la ciudad de México, por lo tanto los datos no pudieran generalizarse a personas trasplantadas de otras zonas del país.

Respecto al tipo de esquema inmunosupresor en pacientes trasplantados con cáncer de piel, el uso de Sirolimus estuvo subrepresentado ya que sólo estaba incluido en el tratamiento de tres pacientes, todos ellos con antecedente de cáncer de piel.

## RESULTADOS

### PARTICIPANTES

En el periodo del 1 de mayo de 2011 al 01 de mayo de 2012 se incluyeron 140 pacientes con trasplante de órgano sólido. De los cuales 100 fueron trasplantados renales y 40 con trasplante hepático. Durante el estudio se realizó una valoración dermatológica en una sola ocasión en la unidad de consulta externa.

### DATOS DEMOGRÁFICOS

Las características demográficas se muestran en la *tabla 1*. De los 140 pacientes incluidos, 51 fueron mujeres y 89 hombres, 120 fueron receptores de trasplante renal y 20 de trasplante hepático. El 100% de los pacientes que desarrollaron CPNM fueron receptores de trasplante renal. La mediana de edad fue de 48.5 años. La mayoría de los pacientes provenían del Distrito Federal, entre las ocupaciones que destacan en los pacientes con cáncer se incluyen comercio ambulante, campesinos y conductores de vehículos automotrices.

### DESCRIPCIÓN DE LAS NEOPLASIAS IDENTIFICADAS

Se encontraron 78 lesiones de CPNM en 40 pacientes, 59 (76%) de ellas fueron CEC y 19 (24%) CBC, el 45% del total de pacientes con cáncer de piel presentaron más de una lesión. Respecto a la localización del CPNM, las zonas más afectadas fueron las fotoexpuestas: cabeza y cuello 60%, tronco 18% y extremidades superiores 50% (*tabla 2*). En el 30% de los pacientes (12/40) se identificaron 22



nuevas neoplasias (CEC 18 y CBC 4). No se identificaron lesiones correspondientes a melanoma.

## RESULTADOS CLAVE

Los grupos no mostraron diferencias respecto al género, fototipo cutáneo, exposición solar recreativa, antecedente familiar de cáncer de piel, antecedente de quemaduras solares, uso de protector solar antes y después del trasplante.

Los resultados del análisis comparativo entre los grupos a través de la prueba de la  $\chi^2$  al cuadrado se muestran en la *tabla 3*. Debido al amplio rango del *índice horas años* de exposición solar laboral se decidió dicotomizar la exposición considerando la mediana de 10,00 horas años.

En este estudio se muestra que los pacientes trasplantados que desarrollaron CPNM piel tienen mayor edad comparado con los enfermos sin CPNM (mediana de edad 60 vs 44 años). Inicialmente se realizó un análisis de regresión logística univariado, los resultados se muestran en la *tabla 4*. En el análisis de regresión logística multivariado (*tabla 5*), las características que mantuvieron significancia estadística fueron en orden de fuerza de asociación: tipo de esquema inmunosupresor a base de CyA, AZA y PDN (OR 59.7, IC 95%:10.2-348), exposición solar laboral mayor a 10,000 hr/años (OR 19, IC 95% 3-120) y duración de uso del tratamiento inmunosupresor (OR 1.06, IC 95% 0.9-1.1).

Resalta que un 23% (n: 23) de los pacientes sin cáncer tenían lesiones cutáneas premalignas (queratosis actínicas), a su vez en un 40% (n: 16) de los pacientes con cáncer se observaron lesiones de este tipo. La media de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de 6 años (DE $\pm$ 5.4), además un 34% (n: 34) de los pacientes sin cáncer fueron valorados por primera vez durante el estudio. El 93% de los pacientes no usaban protector solar de forma regular (nunca, algunas veces) antes y después del trasplante.

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

VARIABLE	CANCER*	NO CANCER*	VALOR DE p
Edad (años)	60	44	<0.001
GÉNERO			0.82
Femenino	14(35%)	37(37%)	
Masculino	26(65%)	63(63%)	
FOTOTIPO			0.48
III	21(53%)	37 (37%)	
IV	16(40%)	51(51%)	

\* Datos expresados como medianas

**TABLA 2. TOPOGRAFÍA DEL CÁNCER DE PIEL**

<b>TOPOGRAFIA</b>	<b>Frecuencia n (%)</b>
CABEZA y CUELLO	24 (60)
TRONCO	7 (17.5)
EXTREMIDADES SUPERIORES	20 (50)

**TABLA 3. FACTORES ASOCIADOS A CÁNCER DE PIEL**

<b>VARIABLE</b>	<b>CANCER*</b>	<b>NO CANCER*</b>	<b>VALOR DE p</b>
IHA	6320 Hr/años	3092 Hr/años	<0.001
CTES	6480 Hr/años	720 Hr/años	<0.001
TIEMPO DE INMUNOSUPRESIÓN	19 años	8 años	<0.001
TIEMPO HASTA PRIMERA VALORACIÓN DERMATOLÓGICA	4 años	3 años	<0.05
PRIMERA VALORACIÓN DERMATOLÓGICA DURANTE EL ESTUDIO	0	34%	<0.001
QUERATOSIS ACTINICAS	16 (40%)	23(23%)	<0.05

\* Datos expresados como medianas

**TABLA 4. FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE PIEL EN ANALISIS UNIVARIADO**

VARIABLE	OR	IC 95%	VALOR DE p
EDAD <sup>‡</sup>	1.13	1.08-1.17	<0.001
EXPOSICIÓN LABORAL >10,000 HA <sup>δ</sup>	7.2	2.6-19.6	<0.01
TIPO DE ESQUEMA INMUNOSUPRESOR*	29	10.8-78.2	<0.001
TIEMPO DE INMUNOSUPRESIÓN <sup>+</sup>	1.18	1.1-1.3	<0.001

‡ Se compararon las medianas de edad entre los grupos con y sin cáncer

δ Exposición laboral expresada en horas/años

\* Esquema inmunosupresor: Ciclosporina A, Azatioprina y Prednisona

+ Tiempo expresado en años bajo tratamiento inmunosupresor

**TABLA 5. FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE PIEL EN ANALISIS MULTIVARIADO**

VARIABLE	VALOR DE p	OR	IC 95%
EDAD <sup>‡</sup>	<0.001	1.16	1.07-1.25
EXPOSICIÓN LABORAL >10,000 HR <sup>δ</sup>	<0.01	19	3-120
TIPO DE ESQUEMA INMUNOSUPRESOR*	<0.001	59.7	10.2-348
TIEMPO DE INMUNOSUPRESIÓN <sup>+</sup>	0.1	1.06	0.9-1.1

‡ Se compararon las medianas de edad entre los grupos con y sin cáncer

δ Exposición laboral expresada en horas/años

\* Esquema inmunosupresor: Ciclosporina A, Azatioprina y Prednisona

+

Tiempo expresado en años bajo tratamiento inmunosupresor

## DISCUSIÓN

Todos los medicamentos inmunosupresores disponibles causan inmunosupresión inespecífica y por lo tanto aumentan el riesgo de infecciones y neoplasias malignas. El cáncer de piel es una de las lesiones comúnmente observadas después del trasplante. De acuerdo a las Guías Europeas de Mejor Práctica (European Best Practice Guidelines), iniciamos un programa para la detección de cáncer de piel y detectamos 22 lesiones en 12 pacientes. El análisis histológico identificaron 59 CEC y 19 CBC, una relación de 3:1, lo que corresponde a lo reportado en estudios sobre pacientes trasplantados.

En el presente estudio el número de CPNM, fue significativamente mayor en cabeza, cuello y extremidades que en tronco. Estos datos confirman a localización del CPNM principalmente en sitios fotoexpuestos, un fuerte indicio de que el sol es un factor implicado en el desarrollo de estos tumores. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la primera valoración dermatológica fue de 6 años, sin embargo sólo una revisión periódica de los pacientes desde que se lleva a cabo el trasplante proveerá los datos precisos sobre el tiempo entre el trasplante y la aparición del cáncer de piel. Datos epidemiológicos y moleculares sugieren que el CPNM se asocia con una exposición excesiva a la radiación ultravioleta, particularmente después del trasplante. De acuerdo a nuestros resultados los pacientes que desempeñaban algún tipo de actividad laboral al aire libre, representado por un IHA mayor a 10,000 horas, presentaron 19 veces mayor riesgo para CPNM.

Evidentemente el CTES fue un factor de riesgo asociado a CPNM, siendo más significativa la exposición laboral respecto a la recreativa.

La fotoprotección química fue extremadamente baja en nuestros pacientes, a pesar de la evidencia existente de su efecto preventivo de neoplasias cutáneas. En los enfermos que se consideren de riesgo debido a que desempeñan actividad continua al aire libre (laboral o recreativa ), debe realizarse una valoración dermatológica frecuente (por lo menos una vez al año), además de insistir en evitar la exposición solar prolongada para fomentar la prevención primaria del cáncer de piel.

Resalta que un porcentaje alto de pacientes fue valorado por un dermatólogo por primera vez durante el estudio, lo que implica una concientización del personal médico sobre la importancia de la detección de lesiones tanto pre como malignas poco tiempo después del trasplante o idealmente antes. En base a lo anterior proponemos se incluya a la valoración dermatológica como parte de protocolo de trasplante de órgano sólido, antes y después del trasplante, en este último caso por lo menos una vez al año.

Otro factor importante en el desarrollo de neoplasias post-trasplante es el tratamiento inmunosupresor. Los diversos agentes inmunosupresores pueden acelerar el desarrollo de CPNM en este grupo de pacientes mediante dos mecanismos. Primero, estos medicamentos pueden ser directamente carcinogénicos y segundo, la inmunosupresión crónica altera la inmunovigilancia y la erradicación de cambios premalignos. Diversos estudios prospectivos han confirmado el efecto carcinogénico de los inhibidores de la calcineurina (Zwald FO, 2011. Wisgerhof HC, 2010).

En nuestra experiencia, la frecuencia fue significativamente mayor en pacientes tratados con CyA y AZA. Estos agentes pueden incrementar la producción de factores de crecimiento durante la progresión del tumor.

En un estudio retrospectivo, realizado en el INCMNSZ por Gómez Roel y cols., se documentó que la neoplasia maligna más frecuente en los pacientes con trasplante renal fue el CPNM y linfomas, el tratamiento inmunosupresor más frecuente fue a base de CyA y AZA, en este estudio se hace referencia a un periodo de latencia entre el trasplante y la aparición del cáncer, sin embargo no se especifica la metodología mediante la cual se obtuvo esa información.

No se observaron lesiones tipo melanoma en este estudio, lo cual podría explicarse por el tamaño pequeño de muestra, además de que la incidencia de esta neoplasia es menor comparada con la del CPNM.

## LIMITACIONES

No pudo obtenerse información respecto a la latencia entre el trasplante y la aparición del CPNM debido a que no se lleva a cabo un seguimiento rutinario de estos pacientes para la identificación de lesiones malignas.

## GENERALIZACIÓN DE RESULTADOS

La información obtenida en este estudio, no es representativa de pacientes trasplantados de otras zonas geográficas del país, por lo cual estos datos no pueden generalizarse.



## **CONCLUSIONES**

En conclusión, el CPNM, representa la lesión maligna más frecuente en pacientes trasplantados, lo que les confiere una morbi-mortalidad significativa. La valoración dermatológica es simple y fácil de implementar, además de tener una excelente aceptación por parte de los pacientes. La educación intensiva, prevención primaria, intervención temprana y seguimiento estrecho son componentes clave de un programa de detección temprana de neoplasias cutáneas para disminuir las complicaciones asociadas en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido.

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de CPNM en pacientes trasplantados fueron el tipo de esquema inmunosupresor a base de CyA, AZA y PDN, la exposición solar laboral mayor a 10,00 horas años y la duración del tratamiento inmunosupresor.

## **RECOMENDACIONES Y SUGERENCIAS**

Llevar a cabo estudios prospectivos con seguimientos más prolongados que permitan identificar la latencia entre el tiempo desde el trasplante y el desarrollo de cáncer de piel.

Implementar un programa de evaluación dermatológica previa al trasplante y después en forma rutinaria, con la finalidad de detectar y tratar oportunamente las neoplasias cutáneas en este grupo de pacientes.

Concientizar al personal médico sobre la importancia de la detección temprana del cáncer de piel y la referencia de los enfermos de riesgo al servicio de Dermatología para su valoración general.

Llevar a cabo estrategias de educación y orientación a los pacientes para que participen de forma activa en la prevención del cáncer de piel, mejorar su calidad de vida y reducir costos de los servicios de salud.

## REFERENCIAS

- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Jul;47(1):1-17; quiz 18-20.
- Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis.* 2005 Oct;26(10):1657-67.
- Dinh QQ, Chong AH. Melanoma in organ transplant recipients: the old enemy finds a new battleground. *Australas J Dermatol.* 2007 Nov;48(4):199-207.
- Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg.* 2004 Apr;30:628-33.
- Fekecs T, Kádár Z, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth OP, Wéber G, Ferencz A. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary. *Transplant Proc.* 2010 Jul-Aug;42(6):2333-5.
- Gómez Roel, León Rodríguez. Neoplasias malignas en receptores de trasplante renal. *Revista de investigación clínica, Vol 57, Núm 2, marzo-abril, 2005:225-229.*
- Harwood CA, Proby CM, McGregor JM, Sheaff MT, Leigh IM, Cerio R. Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Feb;54(2):290-300.
- Maddox JS, Soltani K. Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Oct;14(10):1425-31.
- Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2005 Aug;141(8):978-82.
- Murphy GM. Ultraviolet radiation and immunosuppression. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:90-5.
- Otley CC, Cherkh WS, Salasche SJ, McBride MA, Christenson LJ, Kauffman HM. Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Nov;53(5):783-90.
- Otley CC, Griffin MD, Charlton MR, Edwards BS, Neuburg M, Stasko T; Reduction of Immunosuppression Task Force of the International Transplant Skin Cancer Collaborative. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: thresholds and risks. *Br J Dermatol.* 2007 Dec;157(6):1183-8.
- Perera GK, Child FJ, Heaton N, O'Grady J, Higgins EM. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol.* 2006 May;154(5):868-72.
- Rüegg CP, Graf N, Mühleisen B, Szucs TD, French LE, Surber C, Hofbauer GF. Squamous cell carcinoma of the skin induces considerable sustained cost of care in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun 11.

- S, Peserico A. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004 Sep;140(9):1079-85.
- Sinclair C, Foley P. Skin cancer prevention in Australia. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:116-23.
- Stang A, Stausberg J. Inpatient management of patients with skin cancer in Germany: an analysis of the nationwide DRG-statistic 2005-2006. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:99-106.
- Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, Stockfleth E, Tope WD; International Transplant-Skin Cancer Collaborative; European Skin Care in Organ Transplant Patients Network. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg.* 2004 Apr;30(4 Pt 2):642-50.
- Strauss DC, Thomas JM. Transmission of donor melanoma by organ transplantation. *Lancet Oncol.* 2010 Aug;11(8):790-6.
- Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E, Ulrich C. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009 Nov;161 Suppl 3:85-9.
- Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008 Nov;8(11):2192-8.
- Ulrich C, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E. Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients. *Dermatol Surg.* 2004 Apr;30:622-7.
- Urwin HR, Jones PW, Harden PN, Ramsay HM, Hawley CM, Nicol DL, Fryer AA. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009 Jun 15;87(11):1667-71.
- Wisgerhof HC, Edelbroek JR, de Fijter JW, Haasnoot GW, Claas FH, Willemze R, Bavinck JN. Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors. *Transplantation.* 2010 May 27;89(10):1231-8.
- Zattra E, Fortina AB, Bordignon M, Piaserico S, Alaibac M. Immunosuppression and melanocyte proliferation. *Melanoma Res.* 2009 Apr;19(2):63-8.
- Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):253-61; quiz 262.
- Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):263-79; quiz 280.



Esta tesina se imprimió en  
PAPEL BOND TAMAÑO 41 x 51 P GRAMAJE 120 g/m<sup>2</sup>  
TIRAJE DE 6 EJEMPLARES  
Distrito Federal, México.  
Agosto 2012