



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO UMAE  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
"DR BERNARDO SEPULVEDA"

Título:

"Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados"

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
Especialidad en Dermatología

P R E S E N T A:

DIANA DURÓN VÁZQUEZ

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21539

E-mail: [anaeli\\_dd@hotmail.com](mailto:anaeli_dd@hotmail.com)

ASESOR:

Dra. Alicia Lemini López

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21539

E-mail: [aleminil@yahoo.com.mx](mailto:aleminil@yahoo.com.mx)

CO-ASESOR:

Dra. Laura Cecilia Bonifaz Alfonso

Investigadora Titular de la unidad de investigación en  
inmunohistoquímica

Teléfono: 56276900, ext. 21370.

E-mail: [labonifaz@yahoo.com](mailto:labonifaz@yahoo.com)



Ciudad de México, 2019



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.

CO-ASESOR:

Dra. Yelitza Valverde García

Servicio de Patología, HE CMN Siglo XXI, IMSS.

Teléfono: 56276900, ext. 21355 y 21356. E-mail:

yelivalverde@gmail.com

CO-ASESOR:

Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca

Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS

Teléfono: 56276900 ext. 21539

E-mail: Adriana.anides@imss.gob.mx

Ciudad de México, 2019

**"Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados"**

---

DOCTORA

**VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DOCTORA

**ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIACIÓN EN  
DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

DOCTORA

**ALICIA LEMINI LÓPEZ**

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVIO DE DERMATOLOGÍA

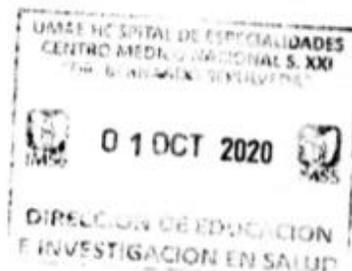
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



DERMATOLOGÍA  
Y  
MICOLOGÍA MÉDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



3

3

DOCTORA

**LAURA CECILIA BONIFAZ ALFONSO**

CO-ASESOR CLÍNICO

INVESTIGADORA TITULAR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN  
INMUNOQUÍMICA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



---

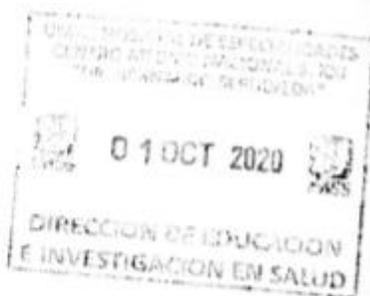
DOCTORA

**YELITZA VALVERDE GARCÍA**

CO-ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE PATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



27/2/2020

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601,  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 27 de febrero de 2020

M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-018

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un Informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Jesús Cuevas García  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impedir

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

## ABREVIATURAS

M2	Macrófagos M2
M1	Macrófagos M1
CEC	Carcinoma epidermoide
CBC	Carcinoma basocelular
TOS	Trasplante de órgano sólido
MAT	Macrófagos asociados a tumores
VPH	Virus del papiloma humano
UVA	Radiación ultravioleta tipo A
ADN	Acido desoxirribonucleico
Tx	Tratamiento
MMF	Micofenolato
AZA	Azatioprina
PDN	Prednisona
CyA	Ciclosporina
NODAT	Diabetes de novo postrasplante
ADE	Anticuerpo donador específico
Cx	Cirugía
Fig	Figura

## ÍNDICE

RESUMEN	8-9
MARCO TEORICO	11-17
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17-18
OBJETIVOS	18
HIPÓTESIS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18-28
RESULTADOS	29-44
DISCUSIÓN	45-48
CONCLUSIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49-51
ANEXOS	52-69

## **“Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados”**

### **1.- RESUMEN**

**Título:** Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados.

**Antecedentes:** Los pacientes trasplantados de órganos sólidos son 100 veces más propensos a desarrollar carcinoma de células escamosas con mayor riesgo a metástasis en comparación con la población general, probablemente debido a la inmunosupresión crónica y los efectos adversos de los medicamentos sobre los queratinocitos. Los macrófagos, son células altamente adaptables que responden polarizándose en diferentes fenotipos, según los tipos de señalización y desempeñan papeles críticos en la carcinogénesis, iniciación, invasión, crecimiento y metástasis de tumores.

Existen 2 tipos de macrófagos asociados a tumores, los M1 o clásicamente activados, son macrófagos proinflamatorios con actividad anti-tumoral y los M2 o activados alternativamente, los cuales son macrófagos que promueven el crecimiento tumoral y facilitan el remodelado del tejido. En una serie de casos de tumores malignos, el aumento de la densidad de macrófagos M2, se asoció con mal pronóstico.

**Objetivo:** analizar la diferencia de densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido con carcinoma epidermoide comparado con pacientes no trasplantados con carcinoma epidermoide.

**Material y métodos:** Estudio clínico de tipo casos y controles, retrospectivo, transversal. Se presentarán una serie de casos y controles donde se incluirán pacientes mayores de 18 años trasplantados de órgano sólido y no trasplantados con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide, dentro del período del 2016 al 2019. En una hoja de registro se obtendrá el interrogatorio clínico relacionado con el tema de estudio y se recabarán las biopsias, para determinar por inmunohistoquímica la densidad y polaridad de macrófagos M2. En cada laminilla, se valorarán 6 campos con microscopio de alta potencia marcados con arginasa 1 (M1), CD68 (macrófagos) y arginasa 2 (M2), se cuantificarán contando el número de macrófagos presentes peritumorales e intratumorales usando el programa ImagenJ.

**Análisis estadístico:** los datos cualitativos se presentarán como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describirán utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución). Se evaluarán las diferencias entre los pacientes trasplantados y no trasplantados utilizando chi cuadrada para las variables cualitativas o U de Mann Whitney o t de Student para las cuantitativas. Se tomarán como significativos la obtención de valores  $p$  menores de 0.05. En caso necesario se realizará ajuste por las variables confusoras de mayor relevancia.

**Resultados:** Se estudiaron 12 pacientes trasplantados con CEC de los cuales 8 cumplían con criterios de inclusión 4 mujeres (50%) y 4 hombres (50%). El 87.5% tenía trasplante renal y 12.5% de hígado. El promedio de años de inmunosupresión fue de 19 años y el 37.5% estaba bajo el tratamiento de más de 3 fármacos. El 62.5% estuvo en algún esquema con azatrioprina y en su terapia actual el 37.5% continuaba utilizándola ( $p$  0.05). El 50% de los pacientes trasplantados tuvo antecedentes de recurrencia, recidiva y contaban con antecedentes de más de 1 cáncer epidermoide ( $p$  0.04). La comparación entre casos y controles en la densidad de macrófagos M2 presentó una  $p$  0.37.

**Conclusiones:** Es el primer estudio piloto en México que cuantifica la densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido y CEC. No se encontró significancia estadística entre casos y controles con respecto a la densidad de macrófagos M2. Se observó una relación directa en la densidad de macrófagos M2 y CEC invasor, sin embargo, se requiere una muestra mayor para tener significancia estadística.

1.- Datos del alumno	1.-Datos del alumno
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres Teléfono Universidad Facultad o escuela  Carrera:  No. de cuenta	Durón Vázquez Diana 3323381555 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina - División de Estudios de Posgrado Especialidad en Dermatología y Micología Médica 518236362
2.- Datos del asesor	2.- Datos del asesor
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	López Lemini Alicia
3.- Datos del asesor metodológico	3.- Datos del asesor metodológico
Apellido paterno: Apellido materno: Nombres	Hernández Pérez Francisco
4.- Datos de la tesis	4.- Datos de la tesis
Título:   Subtítulo No. de páginas Año: NUMERO DE REGISTRO	Diferencias en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados   2020 R-2020-3601-018

## **2.- Marco teórico:**

### **2.1 Generalidades**

El carcinoma epidermoide (CEC) es un tumor maligno derivado de las células queratinizadas de la epidermis y sus anexos. Compromete piel y mucosas. Se le considera el segundo cáncer más frecuente en Dermatología, siendo el primero el carcinoma basocelular <sup>1</sup>.

La tasa de supervivencia en pacientes con trasplante de órganos sólidos (TOS) ha ido aumentando significativamente debido a la utilización de medicamentos inmunosupresores altamente efectivos. Sin embargo, como resultado de la inmunosupresión de por vida, los pacientes con TOS están en mayor riesgo de desarrollar cáncer <sup>2</sup>.

Los macrófagos son fagocitos residentes de los tejidos, derivados de los monocitos, los cuales provienen de células madre mieloide de la médula ósea; durante la etapa embrionaria se originan a partir de hígado fetal y el saco vitelino. Son miembros del sistema mononuclear fagocítico, el cual es una red especializada de fagocitosis que participa en el sistema inmune innato. Según el órgano que reside, los macrófagos presentan funciones específicas. En la piel se encuentran en la dermis y tejido subcutáneo <sup>3</sup>.

Los macrófagos pueden ser identificados por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y la expresión de CD 11b, CD 163, CD 40, CD 68 (perifolicular), CD 163, CD 16, CD 32, CD 64, factor XIIIa y arginasa- 1 para macrófagos M2 <sup>2,3</sup>.

En la piel, el rol de los macrófagos incluye:

- a) Reparación de heridas al promover un ambiente proinflamatorio y reclutamiento de células.
- b) Regeneración del pelo, estableciendo un balance en catágeno fagocitando fibras de colágeno.
- c) Balance de sodio. El exceso de sodio produce quimiotaxis, aumenta los niveles de proteínas de unión, liberando factor de crecimiento endotelial tipo C que promueve la generación de capilares y óxido nítrico, disminuyendo los niveles de presión inducida por sodio.

- d) Defensa contra el cáncer. Los macrófagos presentan gran plasticidad y producen un ambiente promotor o supresor de inflamación en orden de mantener homeostasis <sup>4,5</sup>.

## **2.2 Epidemiología en pacientes trasplantados y factores de riesgo**

El cáncer de piel, comprenden casi el 50% de las neoplasias malignas posteriores al trasplante. Tales tumores resultan en morbilidad y mortalidad significativas, tienden a ser agresivos y a menudo son de mal pronóstico <sup>6</sup>. El CEC representan aproximadamente 90 a 95% del cáncer de piel, siendo 65 a 250 veces más frecuente que en la población general <sup>7</sup>. La incidencia de carcinoma basocelular cutáneo (CBC) es de 10 a 16 veces mayor que en la población general <sup>8</sup>. La relación respecto CBC / CEC en pacientes no trasplantados es de 4:1, mientras que la relación en pacientes con TOS oscila entre 1:1 y 1:2, lo que demuestra la mayor propensión al desarrollo de CEC en la población con TOS. En los trasplantes de pulmón, corazón, páncreas y riñón, se tiene mayor riesgo de desarrollar carcinoma de queratinocitos, mientras que el hígado es el que menor riesgo tiene <sup>9</sup>. La recurrencia de CEC en pacientes trasplantados es de 14.1% dentro de los primeros 19 meses y el riesgo de metástasis es de 3 a 8% <sup>10</sup>.

Dentro de los factores de riesgo a considerar es el antecedente de queratosis actínicas, verrugas secundarias a virus del papiloma humano, fototipo (I-III), exposición a luz ultravioleta y sexo masculino que tiene una incidencia 3 veces mayor en comparación a las mujeres <sup>11</sup>. La edad al momento del trasplante también es un factor de riesgo significativo; los adultos mayores con TOS tiene particularmente mayor riesgo de CEC; sin embargo, el predictor de mayor importancia es el antecedente de CEC <sup>12</sup>.

Se ha demostrado que la duración y la dosis de la terapia inmunosupresora también influyen en el desarrollo de cáncer. Estudios retrospectivos sugieren que la inmunosupresión con micofenolato de mofetilo puede aumentar el riesgo de CBC; sin embargo, el riesgo de CEC parece ser menor que con los regímenes basados en azatioprina <sup>13</sup>. Pacientes tratados con la combinación de más de 3 inmunosupresores por ejemplo ciclosporina, azatioprina y prednisona, tienen una mayor incidencia de CEC en comparación con el régimen de azatioprina y prednisona. La introducción de ciclosporina se ha asociado con triple riesgo para CEC. Ensayos aleatorios prospectivos han demostrado una reducción en el riesgo de CEC tras la introducción de sirolimus e inhibidores de calcineurina <sup>14,15</sup>

El voriconazol ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para desarrollar CEC, especialmente en el trasplante de pulmón. Este agente es un medicamento antimicótico de uso común para la profilaxis y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en TOS. En un gran estudio retrospectivo en pacientes trasplantados de pulmón, el uso de voriconazol se asoció con un aumento del 73% en el riesgo de desarrollar CEC <sup>14</sup>.

### **2.3 Etiopatogenia:**

Los tumores frecuentemente se encuentran infiltrados por un gran número de macrófagos y en la mayoría de los casos se asocian a progresión tumoral y mal pronóstico, independientemente de su capacidad para invadir (benigno o maligno), microambiente (pulmón, hígado, hueso o ganglios linfáticos), origen (epitelial, mesenquimatoso o hematopoyético), vascularización, catabolismo, grado de hipoxia, apoptosis, necrosis, cantidad de CD4 +, CD8 + y células reguladoras FoxP3. Los macrófagos son células altamente adaptables que responden polarizándose en diferentes fenotipos según los tipos de señalización. Desempeñan papeles críticos en la carcinogénesis, iniciación, invasión, crecimiento y metástasis de tumores <sup>16</sup>.

Existe poca información sobre el fenómeno de polarización así como el mecanismo que mantiene determinado fenotipo y mediadores, tanto en procesos patológicos como fisiológicos <sup>4</sup>.

Basados en la información previamente descrita, existen estudios *in vitro* realizados por Gordon, Martínez *et al*, donde se han descrito 2 fenotipos de macrófagos asociados a tumores (MAT):

- 1) M1 o clásicamente activados: son macrófagos proinflamatorios con actividad anti-tumoral al aumentar el interferón gamma.
- 2) M2 o activados alternativamente, los cuales son anti-inflamatorios. Al aumentar IL 10 e IL4, promueven angiogénesis y remodelado tisular por aumento de factor de transformación beta, favoreciendo el crecimiento tumoral. El aumento de la densidad de macrófagos M2 se ha asociado con mal pronóstico <sup>2,5</sup>.

Los receptores de trasplantes inmunosuprimidos ya sometidos a la exposición de radiación UV, tienen un mayor riesgo de carcinogénesis y una capacidad reducida para la vigilancia tumoral; esto hace que los pacientes trasplantados sean más susceptibles a virus oncogénicos. Hasta el 90% de los pacientes con CEC y TOS tienen ADN del virus de papiloma humano (VPH), sin embargo, aún

no está claramente establecido si es por serotipos alfa de alto riesgo encontrado en genitales y mucosas o por subtipos beta de VPH de bajo riesgo de otra topografía. La mayoría de los estudios sugieren que los subtipos beta VPH son más comunes en neoplasias malignas cutáneas de pacientes inmunodeprimidos<sup>17</sup>

El subtipo beta de VPH a menudo considerado no patógeno, puede inducir lesiones preneoplásicas en pacientes inmunocomprometidos mediante la inhibición de Notch que induce supresión tumoral. Además, la proteína E6 relacionada con el VPH se dirige contra la proteína BAK para la degradación proteolítica, lo que conduce a el bloqueo de p53 que induce apoptosis. En contraste otros hallazgos implican que la replicación viral no es necesaria para la progresión de CEC<sup>18</sup>.

El impacto directo de los agentes inmunosupresor en el desarrollo y crecimiento de lesiones cutáneas también coloca a los pacientes TOS en mayor riesgo de carcinogénesis<sup>4</sup>. Algunos estudios sugieren que esto ocurre a través de la inhibición de la calcineurina y activación del factor nuclear vía células T. Esto da como resultado la inducción de la activación del factor de transcripción 3, que induce el bloqueo de la apoptosis por p53<sup>19</sup>.

La ciclosporina ha demostrado que altera el fenotipo de CEC a un tipo de tumor más agresivo, por producir la transición epitelial a mesenquimal a través de la vía de señalización TGFβ1<sup>20</sup>.

La terapia inmunosupresora también puede aumentar riesgo de carcinogénesis inducida por radiación ultravioleta. Azatioprina puede sensibilizar las células al daño inducido por los rayos UVA, incorporando el metabolito de azatioprina en ADN, generando especies reactivas de oxígeno al exponerse a la radiación UVA. Estudios de receptores de trasplante de riñón que recibieron azatioprina revelaron mutaciones frecuentes en el gen que codifica p53 yTP53, en comparación con pacientes inmunocompetentes con CEC<sup>21</sup>.

#### **2.4 Clínica:**

El CEC puede aparecer sobre piel o mucosa sanas o desarrollarse sobre dermatosis previas. Las variedades clínicas comprenden:

- Clásicas o exofítica: tumoración vegetante, queratósica, indurada.
- Endofítica: úlcera indurada.
- Combinadas: tumoración ulcerovegetante indurada.
- Variedades clínico-patológicas
  - a) CEC *in situ*: placa eritematoescamosa en piel.

- **Enfermedad de Bowen:** placa eritematoescamocostrosa con límites policíclicos y sin perlas corneas en la piel de tronco y miembros.
- **Eritroplasia de Queyrat:** placa única, eritematosa, lisa, brillante, de límites netos en la mucosa genital.
- **Papulosis bowenoide:** múltiples pápulas pigmentadas en región genitoanal de adultos jóvenes <sup>22</sup>.

## 2.5 Diagnóstico:

Se requiere establecer correlación clínico-patológica. Es importante estratificarlo en bajo o alto riesgo y dependiendo de esta clasificación será el tratamiento. Los CEC de alto riesgo se consideran en paciente con inmunosupresión, tumor mayor de 2 cm, recurrente. En el estudio histopatológico presentan Breslow >2 mm, invasión del tejido subcutáneo, mal diferenciados (Broders), subtipo desmoplásico, invasión linfovascular y perineural. En los pacientes con TOS, los CEC tienden a ser agresivos y pobremente diferenciado. Común encontrar la variante de células fusiformes que indica transición epitelial a tejido mesenquimal <sup>23,24</sup>.

## 2.6 Tratamiento

**a) Manejo de carcinoma epidermoide in situ:** El tratamiento para pacientes con carcinoma de células escamosas *in situ*, implica escisión quirúrgica o curetaje con electrofulguración. La escisión quirúrgica permite valorar si los márgenes se encuentran negativos; además, los resultados cosméticos para las lesiones en las orejas, labios, nariz y cara son mejores. Cuando la cirugía y el curetaje con electrofulguración no son posible, se puede utilizar 5-FU <sup>25</sup>.

**b) Manejo de carcinoma epidermoide invasivo:** La biopsia debe ser la primera etapa del tratamiento para cualquier lesión sospechosa de CEC. Una vez que se ha confirmado el CEC en los pacientes con TOS, la cirugía de Mohs con control de margen intraoperatorio se considera el estándar de oro. El margen en paciente inmunocompetentes se prefiere de 4 mm que logra una resección del 95%; sin embargo, en pacientes con características de alto riesgo, incluida la invasión a tejido subcutáneo, pobre diferenciación, invasión perineural y localización anatómica de alto riesgo (sitio primario en la oreja o labio), se prefieren márgenes de 6–10 mm <sup>26</sup>.

En pacientes seleccionados, la radiación primaria y adyuvante también son opciones efectivas. Sin embargo, no hay datos prospectivos para abordar el rol de radiación en pacientes TOS. La mayoría de los estudios son informes de casos retrospectivos o series pequeñas. En el consenso internacional de pacientes trasplantados con cáncer de piel, recomendó radiación primaria para pacientes inoperables desde el punto de vista médico o quirúrgico y recomendó radiación adyuvante para pacientes con márgenes positivos, invasión perineural, inflamación y lesiones satélites. Además, se recomienda radiación adyuvante para estadio tumoral avanzado, con compromiso ganglionar y extensión extracapsular <sup>27</sup>.

**c) Estadificación de pacientes con carcinoma epidermoide:** la estadificación de los CEC es importante ya que estos tumores se comportan agresivamente y desarrollan metástasis con mayor frecuencia. El sistema de estadificación para estos tumores tiene limitaciones; la mayoría de los pacientes caen en el grupo T1 y T2, con mala respuesta a tratamiento secundario a la estadificación <sup>28</sup>. (Anexo 1).

**d) Biopsia de ganglio centinela:** los grupos de alto riesgo bien definidos facilitan el proceso de selección de pacientes para biopsia de ganglio linfático centinela. En pacientes con TOS con carcinomas mayores de 2 cm en estadio T2b se beneficiarían de la biopsia de ganglio centinela. La relevancia de una biopsia de ganglio centinela negativo sigue siendo indefinida, sin embargo, se ha visto que tiene valor predictivo negativo de 96 y 100% de especificidad <sup>29</sup>.

En cuanto a la línea del tiempo hacia carcinoma epidermoide invasivo en paciente trasplantado, el plan de tratamiento a seguir, es el siguiente:

1. Queratosis actínicas: tratamiento con 5- fluoracilo, imiquimod y/o retinoide sistémico, así como vigilancia estrecha.
2. CEC *in situ* (1-4 años de evolución): cambio a inhibidor mTOR, tratamiento de las queratosis actínicas con 5- fluoracilo, imiquimod y/o retinoide tópico.
3. CEC recurrente pobremente diferenciado con invasión perineural (5-10 años posteriores): quimioprofilaxis sistémica con acitretina.
4. CEC con metastasis en tránsito (más de 10 años de evolución): reducción o suspender inmunosupresión <sup>30</sup>.

**2.7 Evaluación dermatológica y seguimiento:** los índices predictivos pueden facilitar la estratificación del riesgo para el desarrollo del cáncer de piel en pacientes con TOS. En el departamento de dermatología de Yale, se adaptaron como instrumento de detección seis preguntas para estratificar a los

pacientes con TOS en tres categorías de riesgo con intervalos variables de detección del cáncer de piel (Anexo 2).

Se recomienda un seguimiento cada 3 a 6 meses para las personas con queratosis actínicas con antecedentes de CEC. Los pacientes con múltiples antecedentes de CEC o CEC de alto riesgo debe recibir seguimiento cada 3 meses y mensual si el CEC es metastásico <sup>31</sup>.

### **2.9 Estudios relacionados realizados en México:**

Solo existe 1 estudio relacionado con cáncer de piel en paciente trasplantados de órgano sólido, el cual fue realizado en el 2015 en el Instituto Nacional de Ciencias de Médicas y Nutrición, donde se determinó los factores de riesgo para cáncer de piel en pacientes trasplantados de órgano sólido, haciendo énfasis en el tiempo fotoexposición y el esquema inmunosupresor; concluyeron que una fotoexposición alta, tiempo de inmunosupresión prolongado y el esquema de ciclosporina, azatioprina y prednisona se asociaban con mayor riesgo de presentar cáncer de piel no melanoma <sup>32</sup>.

No existen estudios en México de pacientes trasplantados de órgano sólido y carcinoma epidermoide que relacionen las características sociodemográficas, factores de riesgo con la polaridad de Macrófagos M2 y CEC de pobre pronóstico.

## **3.- Justificación**

El carcinoma epidermoide es 100 veces más frecuente en pacientes trasplantados de órgano sólido. Se ha asociado principalmente a queratosis actínicas secundarias a fotoexposición crónica y verrugas en diferente topografía. Este aumento de riesgo asociado a polifarmacia inmunosupresora, condicionan CEC agresivos, recurrentes con alto riesgo de metástasis y aumento de la morbimortalidad. Se propone determinar la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo, como método que ayudará a estratificar pacientes con mayor riesgo de progresión a CEC invasores para llevar una vigilancia adecuada y en caso necesario apoyar al servicio de Unidad de Trasplante para ajustar tratamiento inmunosupresor.

## **4.- Planteamiento del problema**

Existe un aumento en la población con trasplante de órgano sólido. En el servicio de dermatología existen 153 pacientes con trasplante de órgano sólido, en seguimiento, de los cuales el 50% de ellos tiene riesgo de desarrollar cáncer de piel. Hasta el momento se han identificado 12 pacientes con carcinoma

epidermoide, la mayoría recurrente y agresivo; asociado directamente a terapia inmunosupresora y tiempo de administración. Se propone un nuevo parámetro para identificar la progresión del CEC con la detección de macrófagos M2 en biopsias de piel; los cuales al aumentar su densidad presentan CEC invasores de mal pronóstico, independientemente de los factores de progresión ya conocidos.

### **Pregunta de investigación**

¿Existe diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados?

### **5.- Objetivos**

#### Objetivo General:

Determinar la diferencia de densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados con diagnóstico de CEC, en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

#### Objetivos específicos:

- a) Determinar las características sociodemográficas y clínicas, así como factores de riesgo en pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados con carcinoma epidermoide cutáneo *in situ* e invasor.
- b) Determinar la densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados.

### **6.- Hipótesis**

Existe aumento en la densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido con carcinoma epidermoide comparado con pacientes no trasplantados con carcinoma epidermoide

### **7.- Material y métodos**

**Diseño:** Estudio clínico de tipo casos y controles, retrospectivo, transversal.

**Población y muestra:** Se recabó biopsias de pacientes mayores de 18 años de edad trasplantados de órgano sólido y no trasplantados del Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, dentro del período de enero del 2016 a diciembre del 2019, que tuvieron estudio histopatológico compatible con CEC.

**Tamaño de muestra:** Se incluyeron 8 paciente trasplantados de órgano sólido y 7 no trasplantados vistos en consulta del Servicio de Dermatología y Micología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el período de enero del 2016 a diciembre del 2019 con diagnóstico carcinoma epidermoide para determinar la densidad de macrófagos M2.

### **Criterios de selección del estudio**

#### Criterios de inclusión:

- a) Pacientes mayores de 18 años trasplantados de órgano sólido y no trasplantados
- b) Género indistinto
- c) Con diagnóstico clínico de CEC confirmado por biopsia, en el servicio de Dermatología y Micología médica de Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el período de enero del 2016 a diciembre del 2019.
- d) Que cuente con reporte histopatológico.

#### Criterios de no inclusión:

- a) Pacientes menores de 18 años
- b) Falta de aceptación de los pacientes para participar en el protocolo clínico.

#### Criterios de exclusión:

- a) Pacientes que no se encuentre el bloque de parafina
- b) Pacientes con información incompleta en expediente
- c) Reporte histopatológico no concluyente de CEC

**Metodología:** Los investigadores responsables fueron un médico residente de quinto año, médico de base adscrito y jefe del servicio de dermatología y un médico de base adscrito al servicio de patología, quienes seleccionaron las biopsia de pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide que acudieron a consulta del servicio de dermatología en el período de enero del 2016 a diciembre del 2019 y que previamente firmaron el consentimiento informado aprobado por el comité local de ética e investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS, para toma de biopsia y uso de la misma para fines de investigación.

Se recabó información del expediente electrónico y físico, relacionado con el tema de estudio con ficha de identificación (nombre, género, edad, lugar de origen y residencia, estado civil y ocupación), antecedentes no patológicos (hábito tabáquico, consumo de alcohol, consumo de drogas y horas de exposición a radiación UV) y antecedentes patológicos (hipertensión, diabetes, dislipidemia, otras patologías, tipo de trasplante, tiempo de trasplantado, fármacos inmunosupresores administrados, tiempo de evolución del CEC, severidad clínica, tratamientos previos y actuales).

#### **Procesamiento de la muestra:**

Toda la información se anotó en una hoja de captación de datos (Anexo 3).

Al contar con la información necesaria de cada paciente, los investigadores realizaron el análisis de resultados de acuerdo al cronograma de actividades.

Se estratifico el CEC de alto, bajo grado, *in situ* e invasor por medio de histopatología y se realizó nuevos cortes de los bloques de parafina para determinar la densidad de macrófagos M2 por inmunohistoquímica.

#### **Inmunofluorescencia en parafina:**

A partir de tejidos embebidos en parafina y después de haber realizados cortes (2-3um) de tejido en criostato.

1. Precalentar estufa a 70°C
2. Colocar muestras para desparafinar de 40 a 60 min
3. Calentar baño María a 90°C
4. Comenzar tren de solventes, 5 minutos cada uno:
  - Xilol caliente
  - Xilol al tiempo
  - Xilol/Etanol (50:50)
  - Etanol 100%
  - Etanol 80%
  - Etanol 80%
  - Etanol 50%
  - Agua
5. Comenzar Recuperación de antígenos en baño María 90°C por 20 min
6. Terminada la recuperación del antígeno dejar enfriar

7. Lavado en PBS 5 min
8. Adicionar 30uL de solución de permeabilización por 2h a temperatura ambiente y en agitación (40rpm)
9. Adicionar anticuerpos primarios, (para tinción de macrófagos CD68, arginasa 2 y arginasa 1) disueltos en Solución de lavado. Incubar de 12 a 18h
10. Después de la incubación de los anticuerpos primarios diluir con solución de lavado y retirar todo el volumen
11. Realizar 5 lavados de 4 min con solución de lavado.
12. Adicionar anticuerpo secundario preparado en solución de lavado e incubar en oscuridad por 2h
13. Realizar 5 lavados de 4 min con solución de lavado.
14. Marcar núcleos con Hoescht 1:2000 en PBS e incubar por 10min
15. Realizar 3 lavados en PBS
16. Realizar el montaje con Vectashield y un cubreobjetos. Sellar con barniz transparente.

En cada laminilla, se valoró 6 campos con microscopio de alta potencia marcados con CD68, arginasa 1 y arginasa 2, se cuantifico contando el número de macrófagos presentes peritumorales e intratumorales usando el programa ImagenJ.

### **Control de calidad**

La información obtenida y el análisis de resultados fueron revisados por cada uno de los investigadores y discutida de manera conjunta. Además, el avance de resultados se presentará en la sesión académica correspondiente al curso de posgrado de dermatología.

### **8.- Análisis estadístico**

Los datos cualitativos se presentaron como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describieron utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución). Se evaluó las diferencias entre los pacientes trasplantados y no trasplantados utilizando chi cuadrada para las variables cualitativas o U de Mann Whitney o t de Student para las cuantitativas.

Se tomaron como significativos la obtención de valores  $p$  menores de 0.05. En caso necesario se realizará ajuste por las variables confusoras de mayor relevancia.

Se utilizó el programa SPSS versión 23 para el análisis estadístico.

### 9.- Definición operacional y conceptual de variables

Variable dependiente	Niveles de M2  CEC in situ  CEC invasor
Variables independientes	Edad  Sexo  Tratamiento inmunosupresor (ciclosporina, azatrioprina, sirulimus, micofenolato y prednisona)  Tiempo de la terapia inmunosupresora  Localización topográfica del CEC  Verrugas vulgares  Queratosis actínicas  Tiempo de fotoexposición  Fototipo Fitzpatrick  CEC recurrente  Esquema de 3 fármacos inmunosupresores

### **Variable dependiente:**

- **Macrófagos M2**
  - Definición conceptual: fagocitos residentes de los tejidos, derivados de los monocitos, los cuales provienen de células madre mieloide de la médula ósea, son activados alternativamente y anti-inflamatorios. Promueven angiogénesis y remodelado tisular por aumento de factor de transformación beta, favoreciendo el crecimiento tumoral.
  - Definición operacional: porcentaje de macrófagos por cuadrante, en total 6 cuadrantes detectados por inmunohistoquímica y medida por ImagenJ.
  - Tipo de variable: semicuantitativa
  - Escala de medición: intervalo
  - Unidad de medición: porcentaje de macrófagos por cuadrante, 0- 10% (1), 10-20% (2), 21-30% (3), 31%-40% (4), 41-50% (5), +50% (6)
- **CEC in situ:**
  - Definición conceptual: cáncer de los queratinocitos que no se ha extendido más allá de la membrana basal.
  - Definición operacional: observación bajo el microscopio en laminilla con tinción de hematoxilina y eosina, para valorar integridad de la membrana basal.
  - Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: nominal.
  - Unidad de medición: Membrana basal íntegra.
- **CEC invasor:**
  - Definición conceptual: cáncer de los queratinocitos que se ha extendido más allá de la membrana basal.
  - Definición operacional: observación bajo el microscopio en laminilla con tinción de hematoxilina y eosina, para valorar membrana basal no respetada.
  - Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: nominal
  - Unidad de medición: Membrana basal no respetada

## **Variables independientes:**

- **Edad**
  - Definición conceptual: lapso que transcurre desde el nacimiento en un individuo, hasta su deceso, en años.
  - Definición operacional: años cumplidos del paciente al momento de haber iniciado el estudio y fue medido en años.
  - Tipo de variable: cuantitativa continua.
  - Escala de medición: razón.
  - Unidad de medición: años.
  
- **Sexo**
  - Definición conceptual: expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.
  - Definición operacional: sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los pacientes con péñfigo vulgar del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.
  - Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
  - Escala de medición: nominal.
  - Unidad de medición: femenino (0) masculino (1).
  
- **Tratamiento inmunosupresor**
  - Definición conceptual: fármacos inmunosupresores utilizados posterior al trasplante de órgano sólido.
  - Definición operacional: esquema de fármacos utilizados para inmunosupresión posterior a trasplante de órgano sólido
  - Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: Nominal politómica
  - Unidad de medición: si =1 no = 0, tacrolimus (2), prednisona (3), micofenolato (4), azatioprina (5), ciclosporina (6), sirulimus (7)
  
- **Tiempo de la terapia inmunosupresora:**
  - Definición conceptual: tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento.
  - Definición operacional: tiempo que transcurren desde el momento en que se inicia el tratamiento inmunosupresor
  - Tipo de variable. cualitativa
  - Escala de medición: intervalo

- Unidad de medición: años, 5 años (1), 6-10 años (2), 11-20 años (3), + 20 años (4)
- Esquema de 3 fármacos inmunosupresores:
  - Definición conceptual: tratamiento con 3 fármacos inmunosupresores.
  - Definición operacional: administración de 3 fármacos inmunosupresores.
  - Tipo de variable. cuantitativa
  - Escala de medición. Nominal dicotómica
  - Unidad de medición: 3 fármacos, si =1 no = 0
- Localización topográfica
  - Definición conceptual: sitio anatómico donde se encuentra el carcinoma epidermoide que lo estratifica en leve, moderado y alto riesgo
  - Definición operacional: lugar topográfico del cuerpo donde se encuentra el carcinoma epidermoide para estratificarlo en leve, moderado y alto riesgo
  - Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: Nominal politómica
  - Unidad de medición: Bajo riesgo (1), mediano riesgo (2), alto riesgo (3)
- Verrugas vulgares
  - Definición conceptual: neoformaciones en piel causadas por virus del papiloma humano.
  - Definición operacional: neoformaciones en la piel verrugosas o vegetantes según región anatómica, ocasionadas por proliferación de piel causadas por el virus papiloma humano.
  - Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: Nominal dicotómica
  - Unidad de medición: si (1) no (0)
- Queratosis actínicas
  - Definición conceptual: placa eritematoescamosa con riesgo de transformación maligna
  - Definición operacional: placas eritematoescamosa, habitualmente se forma en áreas expuestas al sol, como la cara,

el cuero cabelludo, las manos o el pecho. Es más común en personas con piel fototipo claro.

- Tipo de variable: cualitativa
  - Escala de medición: Nominal dicotómica
  - Unidad de medición: si (1) no (0)
- CEC recurrente
    - Definición conceptual: es el regreso del CEC, el cual puede ser en el mismo lugar en el que empezó o en otra parte del cuerpo.
    - Definición operacional: es el regreso del CEC, el cual puede ser en el mismo lugar en el que empezó o en otra parte del cuerpo.
    - Tipo de variable: cualitativa
    - Escala de medición: Nominal dicotómica
    - Unidad de medición: si (1) no (0)
- Tiempo de fotoexposición
    - Definición conceptual: es la suma de tiempo expuesto a la luz solar ocupacional o recreativa a lo largo de la vida.
    - Definición operacional: es la suma de tiempo expuesto a la luz solar por más de 20 horas a la semana mientras se encuentra laborando y más de 14 horas a la semana de manera recreativa a lo largo la vida.
    - Tipo de variable: cualitativa
    - Escala de medición: nominal politómica
    - Unidad de medición: Bajo <6, moderada-alto 6-10, alto >10.
- Fototipo Fitzpatrick:
    - Definición conceptual: el fototipo es la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace.
    - Definición operacional: el fototipo es la capacidad de adaptación al sol que tiene cada persona desde que nace, es decir, el conjunto de características que determinan si una piel se broncea o no y en qué grado lo hace.
    - Tipo de variable: cualitativa
    - Escala de medición: nominal politómica
    - Unidad de medición: fototipo I (1), fototipo II (2), fototipo III (3), fototipo IV (4), fototipo V (5).

## **10.- Consideraciones éticas:**

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

**ASPECTOS ÉTICOS.** Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo a lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos. De acuerdo a la Ley General de Salud, se trata de un estudio de riesgo leve, ya que se recolectaron las biopsias de piel con carcinoma epidermoide para estudio histopatológico e inmunohistoquímico, previamente realizada para diagnóstico como parte de la valoración integral del paciente. Una biopsia de piel es la extracción de una pequeña parte de la piel. Existen varios métodos para realizar una biopsia de piel. La elección de la técnica está determinada por varios factores, entre los cuales se encuentra la ubicación, tamaño y tipo de lesión a la que se le va a tomar la biopsia. Riesgo frecuentes dolor leve, sangrado mínimo. Riesgos infrecuentes infección local, hematoma, cicatriz hipertrófica. Se solicitará la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 4).

**Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:** la presente investigación puede ampliar el conocimiento de los mecanismos inmunológicos de progresión e invasión de cáncer epidermoide en pacientes trasplantados y no trasplantados, e incluso extrapolarlo a otros tipos de cáncer sólido, para crear terapia dirigidas que eviten la progresión de este. Además, realizar la vigilancia estrecha de estos pacientes por el riesgo de recidiva y por el comportamiento más agresivo que suelen tener.

**Confidencialidad:** En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizaron número de folio y se evitó utilizar identificadores.

**Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** un médico diferente al médico tratante solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión del expediente clínico y para recabar bloques de parafina (Anexo 5). La solicitud se realizó cuando el paciente acudió a consulta.

## 11.- Recursos humanos y financieros.

### Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS, un médico dermatopatología adscrito al servicio Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS, un médico patólogo adscrito al servicio de patología de Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

### Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Reactivo arginasa-1, CD 68 y arginasa-2 para inmunohistoquímica.

### Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

### Recursos financieros.

No se requiere apoyo financiero.

## 12.- Cronograma de actividades:

1.- Llenado de la hoja de recolección de datos, solicitud de bloque de parafina y estudio inmunohistoquímico.

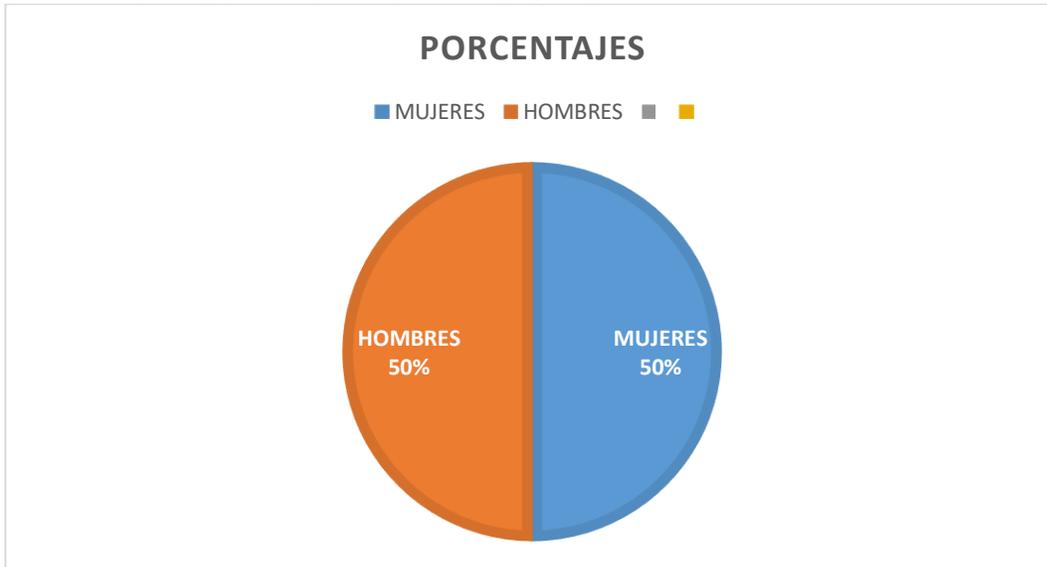
2.- Análisis descriptivo y estadístico de las variables.

3.- Redacción de los resultados, conclusiones y discusión.

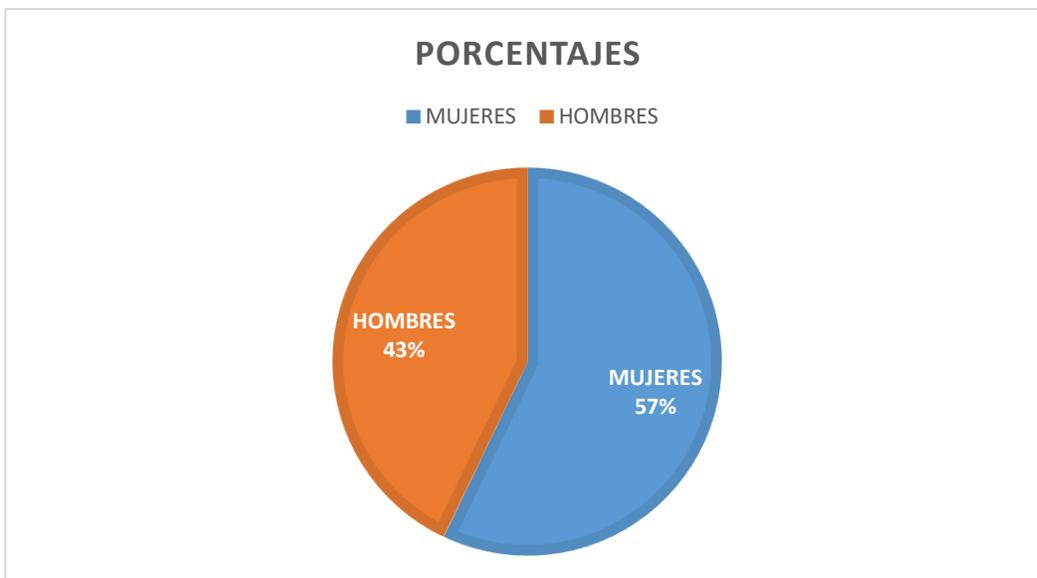
Actividades	Meses (semanas) del 2019-2020																	
	Septiembre- Diciembre 2019												Enero-Mayo				Junio	
Elaboración del protocolo	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Recolección de datos	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■						
Análisis de resultados													■	■	■	■		
Presentación del proyecto e impresión de tesis																	■	■

### 13.- Resultados

**Casos:** De los 153 pacientes con trasplante de órgano sólido, 12 de ellos tuvieron carcinoma epidermoide, de los cuales se incluyeron 8 en el estudio de estos 4 eran hombres (50%) y 4 mujeres (50%). (Fig. 1 ).



**Control:** Se obtuvo una muestra de 20 pacientes con carcinoma epidermoide no trasplantados de los cuales 7 se incluyeron en el estudio, de estos 4 eran mujeres (57%) y 3 hombres (43%). (Fig 2.)



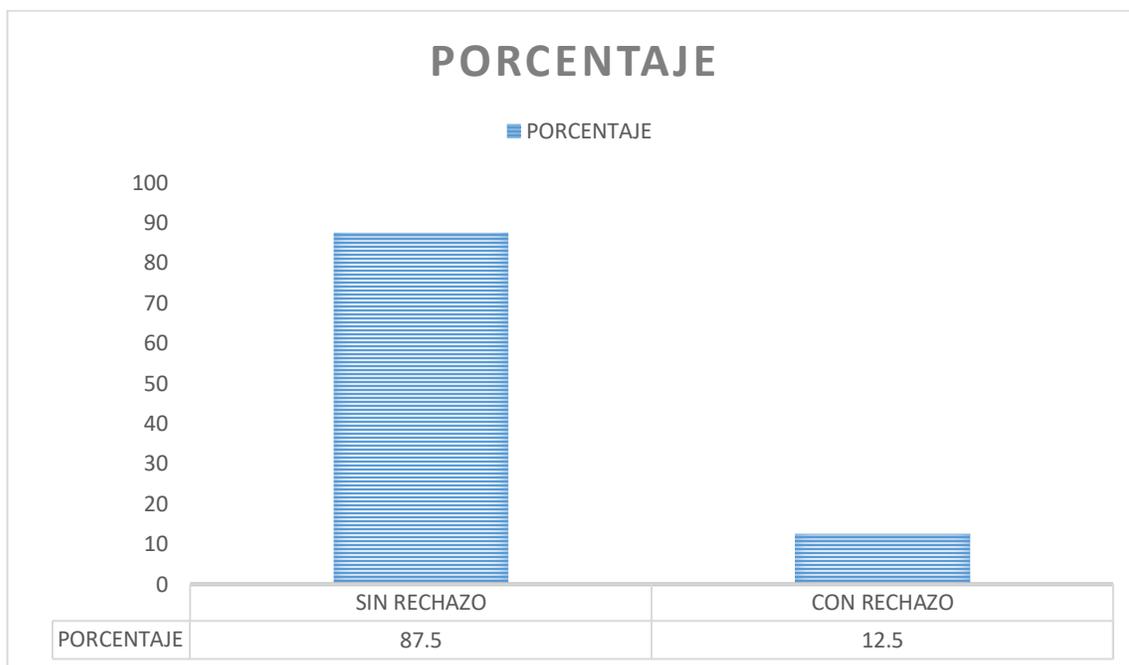
**Casos:** la edad de los pacientes trasplantados con carcinoma epidermoide fue 57 +/- 8.67 años (Fig 3)

		EDAD EN AÑOS	SEXO
N	Válidos	8	8
	Perdidos	0	0
Media		60.75	.50
Mediana		57.00	.50
Moda		52 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>
Desv. típ.		8.697	.535
Varianza		75.643	.286
Rango		25	1
Mínimo		52	0
Máximo		77	1

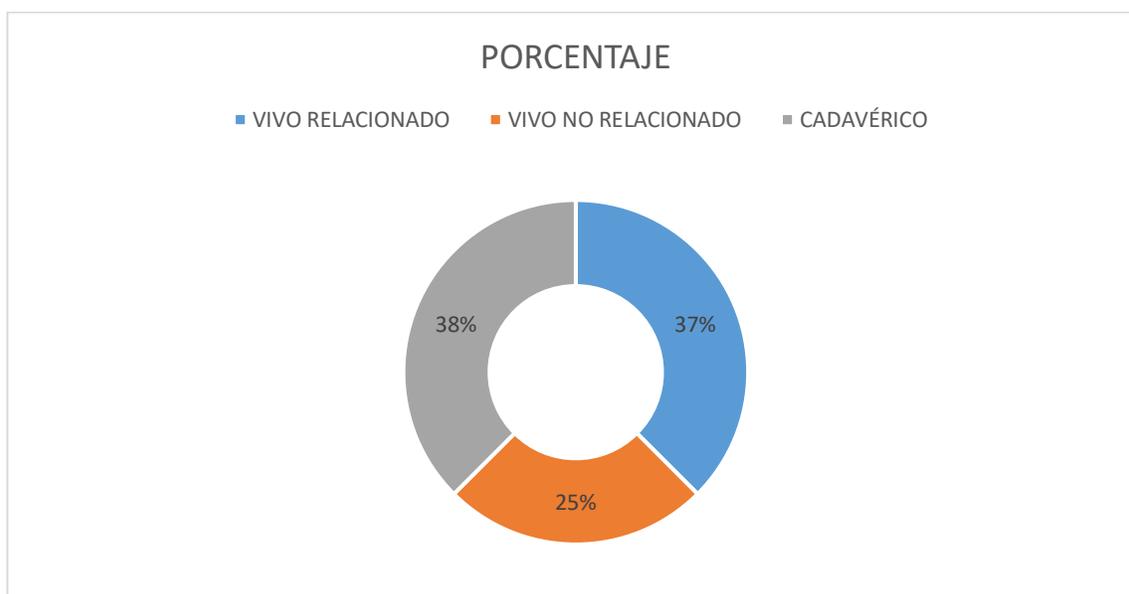
**Controles:** la edad de los pacientes no trasplantados con carcinoma epidermoide fue 71 +/- 24 años (Fig 4)

		EDAD EN AÑOS	SEXO
N	Válidos	7	7
	Perdidos	0	0
Media		71.00	.43
Mediana		76.00	.00
Moda		21 <sup>a</sup>	0
Desv. típ.		24.042	.535
Varianza		578.000	.286
Rango		69	1
Mínimo		21	0
Máximo		90	1

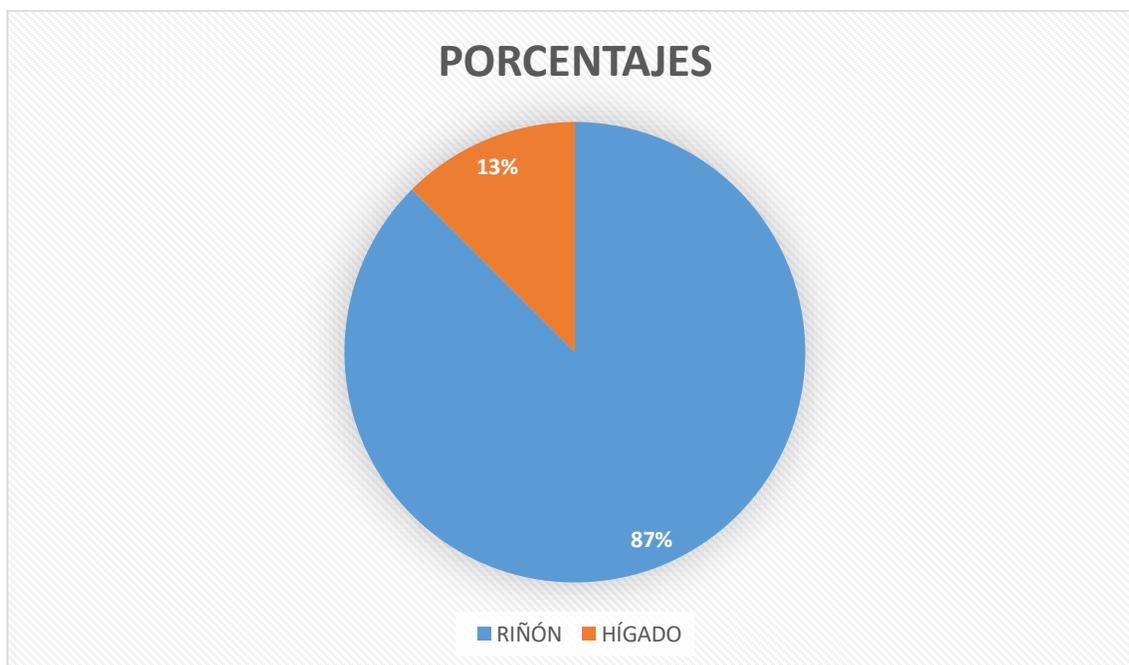
**Casos:** de los 8 pacientes con trasplante 1 (12.5%) tenían rechazo y 7 sin rechazo (87.5%) Fig 5.



**Casos:** de los 8 pacientes 3 (37.5%) su donador era vivo relacionado, 2 donador vivo no relacionado (25%) y 3 (37.5%) donador cadavérico. Fig 6



**Casos:** de los 8 pacientes 7 (87.5%) eran de trasplante de riñón, 1 (12.5%) trasplante de hígado. Fig 7



En cuanto a la fecha del diagnóstico de CEC, la media fue en el 2015 +/- 5.7 años. Fig 8

**FECHA DE DIAGNÓSTICO CÁNCER**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 2017	3	42.9	42.9	42.9
2018	2	28.6	28.6	71.4
2019	2	28.6	28.6	100.0
Total	7	100.0	100.0	

**Control:** de los 7 pacientes la media del diagnóstico de CEC fue de 2017 +/- 0.90 años. Fig 9

**FECHA DE DIAGNÓSTICO CÁNCER**

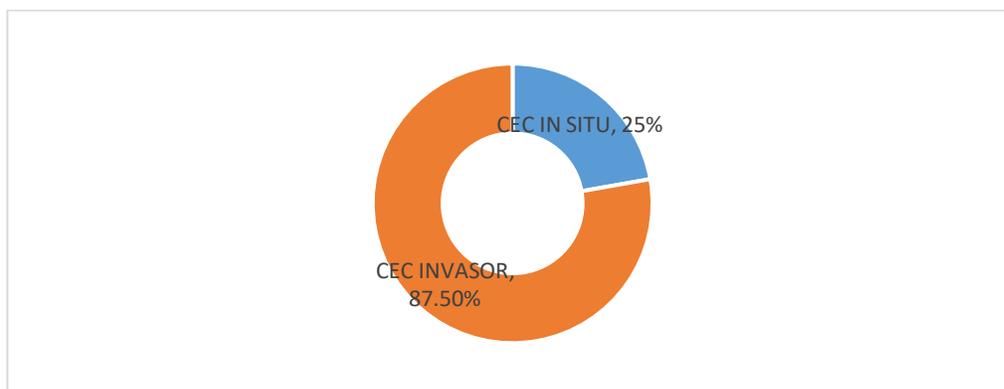
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 2017	3	42.9	42.9	42.9
2018	2	28.6	28.6	71.4
2019	2	28.6	28.6	100.0
Total	7	100.0	100.0	

**Casos:** La media de la fecha del trasplante renal fue en el 2002 +/- 14.6 años.  
Fig 10

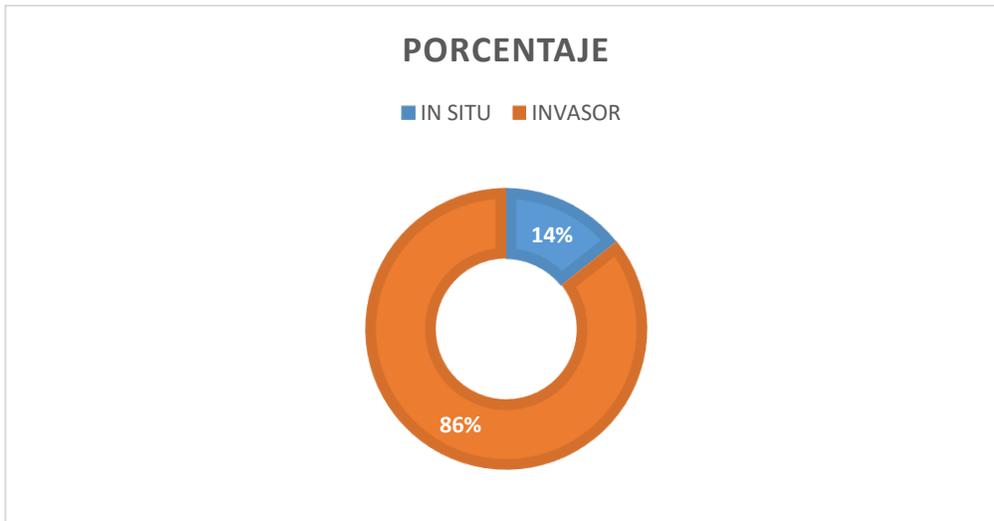
**FECHA DE TRASPLANTE**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1982	1	12.5	12.5	12.5
	1986	1	12.5	12.5	25.0
	1988	1	12.5	12.5	37.5
	2001	1	12.5	12.5	50.0
	2003	1	12.5	12.5	62.5
	2014	1	12.5	12.5	75.0
	2017	1	12.5	12.5	87.5
	2019	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

De los 8 pacientes trasplantados de órgano sólido con CEC, 2 (25%) era in situ, 7 (87.5%) eran invasores. Fig 11



**Controles:** de los 7 pacientes 1 (14.3%) presentaba CEC in situ y 6 (85.7%) CEC invasor. Fig 12



**Casos:** de 8 los pacientes la terapia inicial fue en 2 (25%) tacrolimus, prednisona y azatioprina, 3 (37.5%) prednisona y azatioprina, 1(12.5%) prednisona, tacrolimus y micofenolato, 1 (12.5%) tacrolimus y micofenolato, 1 (12.5%) tacrolimus prednisona. Fig 13

#### TERAPIA INICIAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	TACROLIMUS, PREDNISONA, AZATIOPRINA	2	25.0	25.0	25.0
	PREDNISONA, AZATIOPRINA	3	37.5	37.5	62.5
	TACROLIMUS, PREDNISONA, MICOFENOLATO	1	12.5	12.5	75.0
	TACROLIMUS, MICOFENOLATO	1	12.5	12.5	87.5
	TACROLIMUS, PREDNISONA	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

La terapia actual de los 8 pacientes trasplantados con CEC es la siguiente (Fig 14):

**TERAPIA ACTUAL**

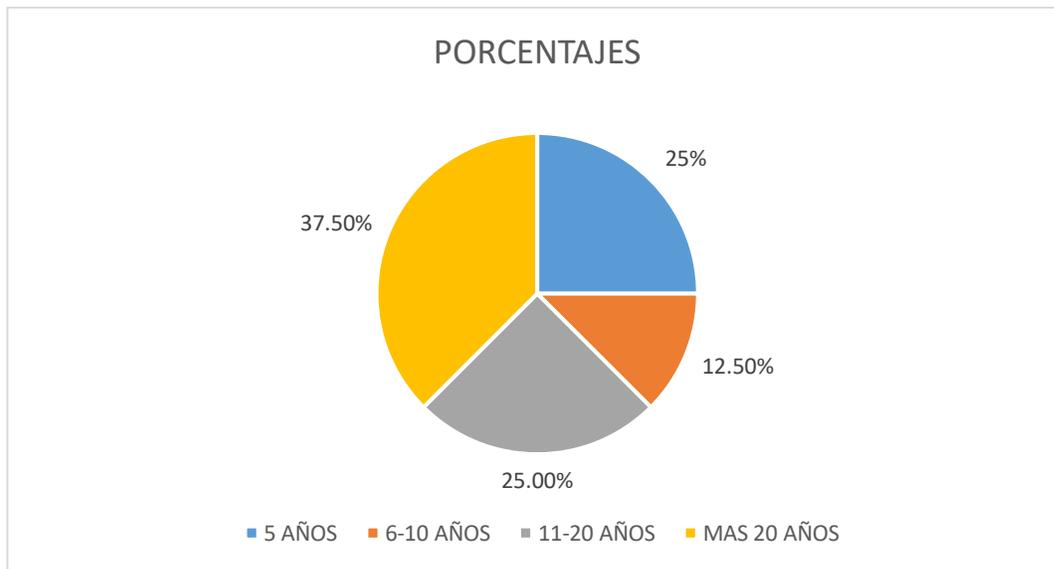
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	PREDNISONA, AZATIOPRINA, CICLOSPORINA	1	12.5	12.5	12.5
	PREDNISONA, MICOFENOLATO	2	25.0	25.0	37.5
	PREDNISONA, AZATIOPRINA	1	12.5	12.5	50.0
	PREDNISONA, MICOFENOLATO, SIROLIMUS	1	12.5	12.5	62.5
	TACROLIMUS, PREDNISONA	1	12.5	12.5	75.0
	MICOFENOLATO, TACROLIMUS	1	12.5	12.5	87.5
	TACROLIMUS, PREDNISONA, AZATIOPRINA	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

**Controles:** de los 7 pacientes 6 (85.7%) no tenían ningún tratamiento inmunosupresor solo 1 (14.3%) se encontraba en tratamiento con prednisona y azatioprina por purpura trombocitopenica idiopática. Fig 15

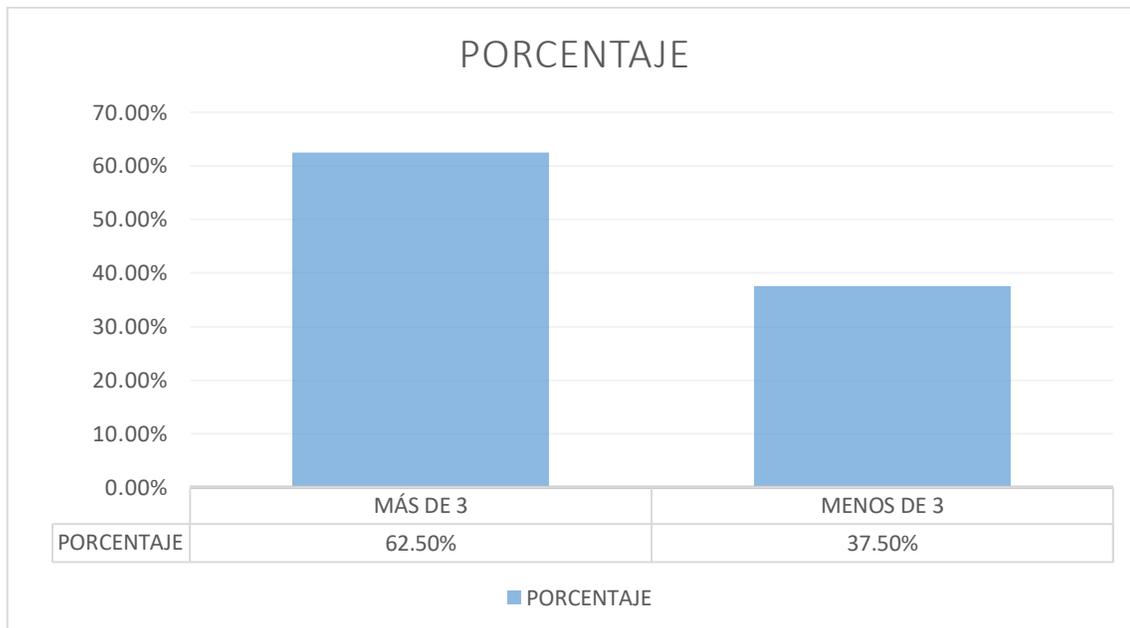
**TERAPIA INICIAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SIN TX	6	85.7	85.7	85.7
	PREDNISONA, AZATIOPRINA	1	14.3	14.3	100.0
	Total	7	100.0	100.0	

**Casos:** En cuanto a la duración de la inmunosupresión 2 (25%) pacientes duraron 5 años con inmunosupresión, 1 (12.5%) 6-10 años, 2 (25%) 11-20 años, 3 (37.5%) +20 años (Fig 16)

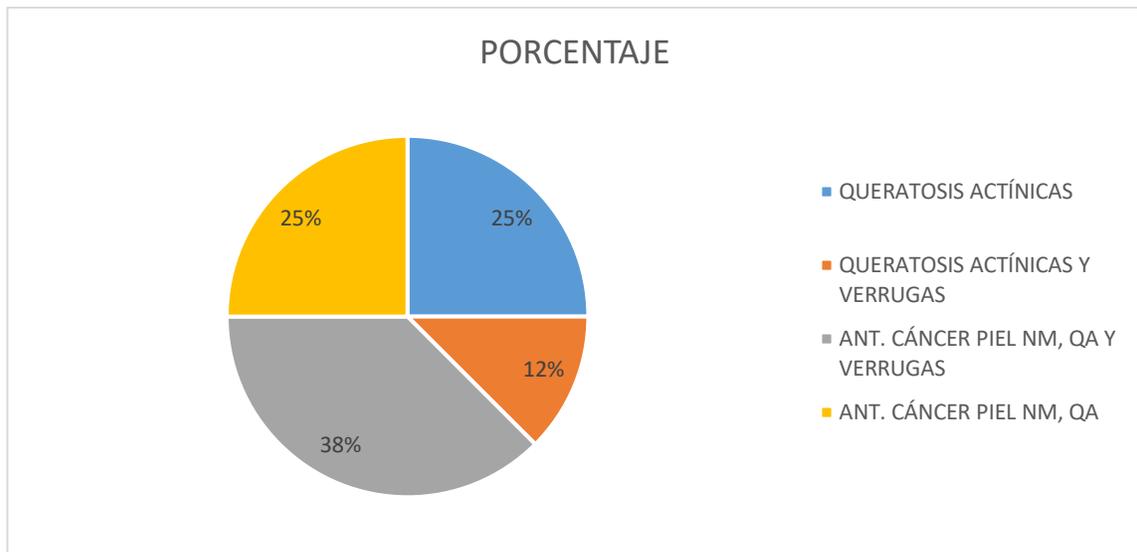


5 (62.5%) no usa más de 3 inmunosupresores, 3 (37.5%) usa más de 3 inmunosupresores. Fig 17

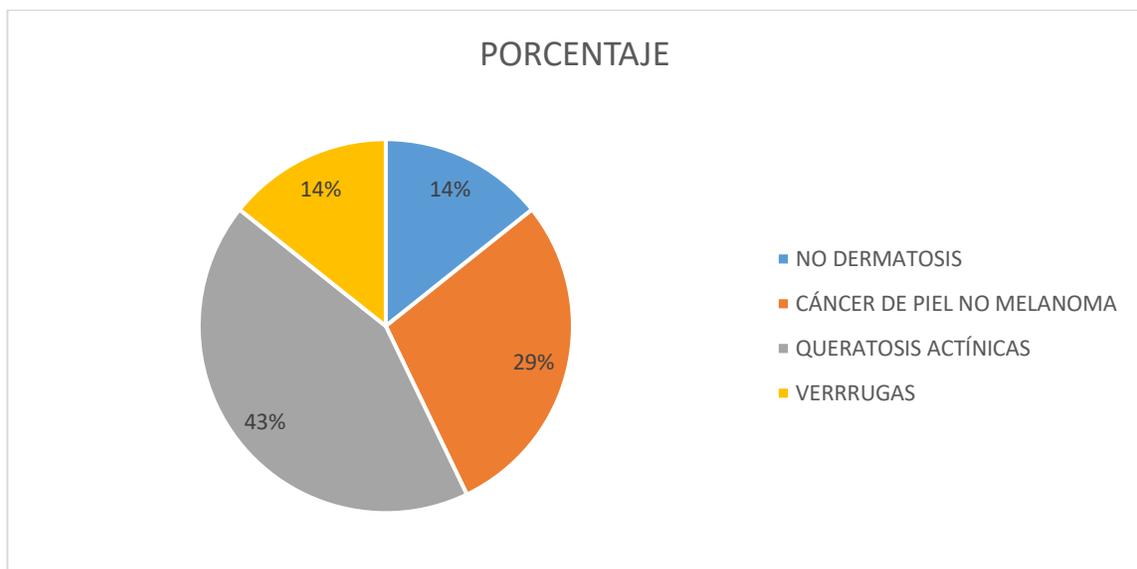


**Casos:** Ninguno de los 8 pacientes utilizó voriconazol.

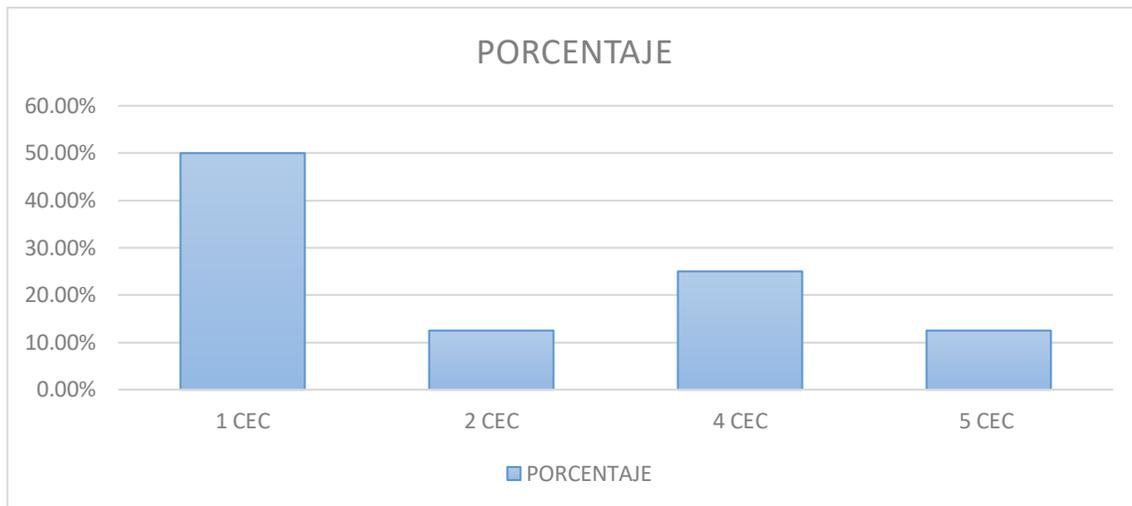
Respecto a los antecedentes pretrasplante 2(25%) presentaban queratosis actínicas, 1(12.5%) queratosis actínicas y verrugas, 3 (37.5%) antecedentes de cáncer de piel, queratosis actínicas y verrugas, 2(25%) cáncer de piel y queratosis actínicas. Fig 18



**Control:** de los 7 pacientes 1 (14.3%) no presentó dermatosis previas, 2 (28.6%) cáncer de piel no melanoma y queratosis actínicas, 3 (42.9%) queratosis actínicas, 1 (14.3%) verrugas. Fig 19

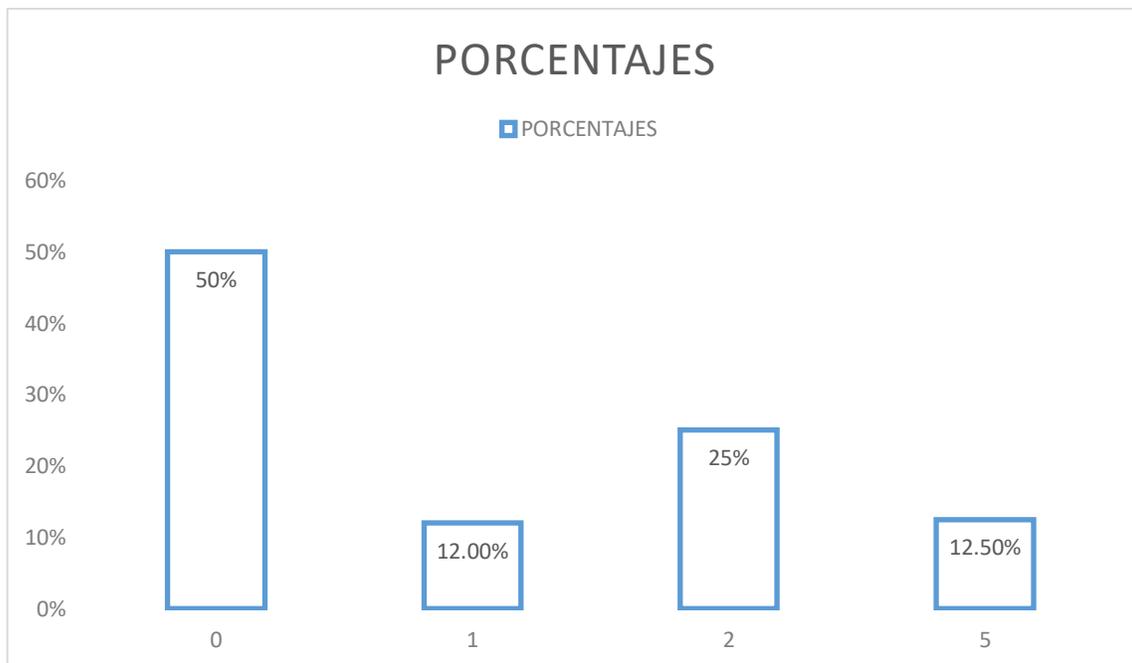


**Casos:** De los 8 pacientes trasplantados de órgano sólido 1 (12.5%) tenía antecedentes de 5 CEC, 2 (25%) de 4 CEC, 1(12.5%) de 2 CEC y 4 de 1(50%) CEC a lo largo de su vida con trasplante de órgano sólido. Fig 20.

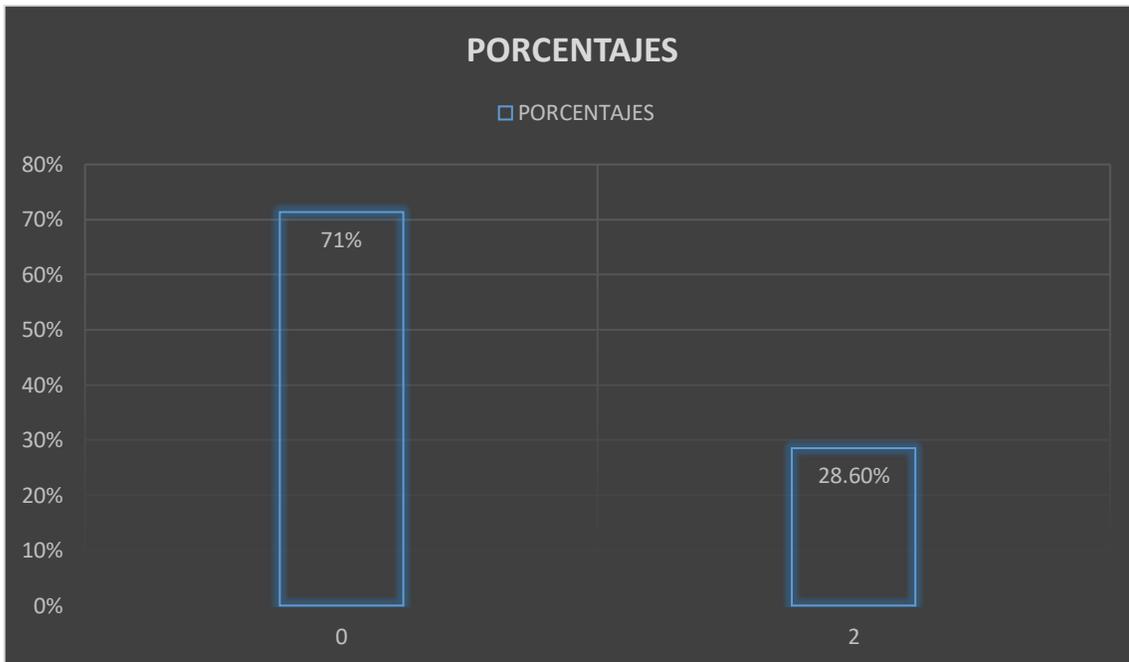


**Control:** de los 7 casos el 100% solo había tenido 1 CEC a la largo de su vida

**Casos:** 1 (12.5%) tuvo a lo largo de su vida trasplantado 5 CBC, 1 (12.5%) 2 CBC, 2 (25%) 1 CBC, los 4 (50%) no ha tenido CBC. Fig 21.



**Controles:** de los 7 pacientes 2 (28.6%) cuenta con antecedentes de 1 CBC y 5 (71.4%) no han tenido CBC. Fig 22



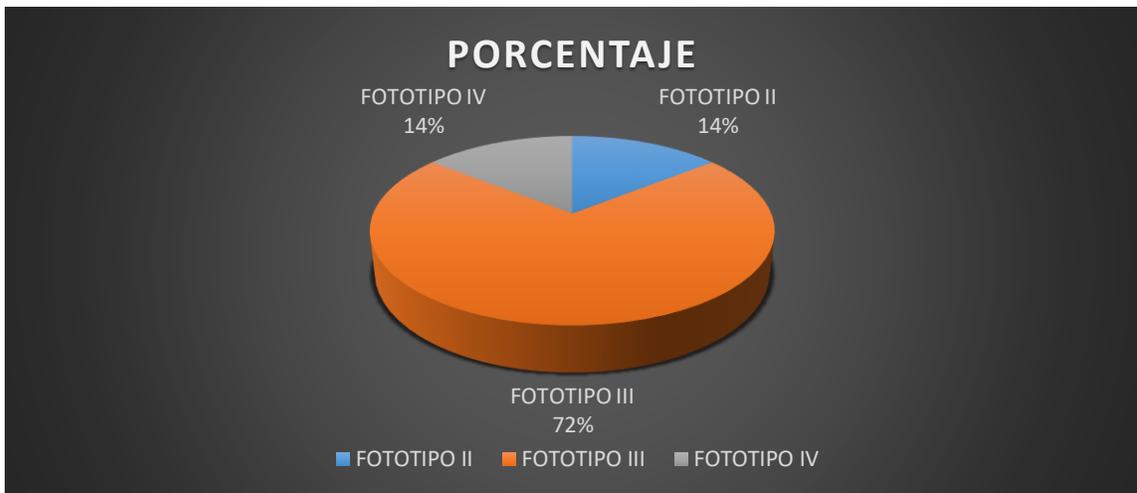
**Casos:** Ninguno de los 8 pacientes tuvo antecedentes de melanoma.

**Controles:** de los 7 pacientes ninguno tuvo antecedentes de melanoma.

**Casos:** Respecto al fototipo; 1(12.5%) era fototipo II, 6 (75%) fototipo III y 1 (12.5%) fototipo IV. Fig 23



**Controles:** de los 7 pacientes 1 (14.3%) era fototipo II, 1 (14.3%) fototipo IV, 5 (71.5%) fototipo III. Fig 24



**Casos:** en cuanto al sitio anatómico asociado a factor de riesgo del CEC, se encontró lo siguiente (Fig 25):

#### ZONA DE RIESGO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	BAJO	1	12.5	12.5	12.5
	INTERMEDIO	1	12.5	12.5	25.0
	ALTO	3	37.5	37.5	62.5
	INTERMEDIO/ALTO	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

Otros diagnósticos asociados en pacientes con trasplante de órgano sólido y CEC (Fig 26):

#### OTROS DIAGNÓSTICOS

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SIN	1	12.5	12.5	12.5
	DM2	1	12.5	12.5	25.0
	VHC	2	25.0	25.0	50.0
	HIPOACUSIA	1	12.5	12.5	62.5
	VITILIGO, DM, HTA	1	12.5	12.5	75.0
	HTA, RT POR NEOFORMACIÓN	1	12.5	12.5	87.5
	DM2/ CARDIOPATÍA ISQUEMICA/ ICC	1	12.5	12.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

**Control:** en cuanto a el sitio anatómico y el riesgo de CEC se encontró la siguiente distribución. Fig 27

### ZONA DE RIESGO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos ALTO	7	100.0	100.0	100.0

En el grupo control los diagnósticos más asociados fueron los siguientes (Fig 28):

### OTROS DIAGNÓSTICOS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos SIN	1	14.3	14.3	14.3
HTA	1	14.3	14.3	28.6
PTI	1	14.3	14.3	42.9
PSORIASIS	1	14.3	14.3	57.1
CARDIOPATIA ISQUEMICA/ICC	1	14.3	14.3	71.4
DM2, HTA	2	28.6	28.6	100.0
Total	7	100.0	100.0	

**Casos:** de los 8 pacientes 2(28.6%) presentaban CEC in situ con recuento de macrófagos M1 del 5-10%, M2 0%. 2 (28.6%) de pacientes trasplantados con CEC invasores presentaban M2 de 11-20% y M1 1-4%. 2 (28.6%) con M2 5-10% y M1 0%. 1 (14.3%) de los pacientes con CEC invasor tenían M1 y M2 1-4%. 1 con CEC invasor solo presento M1 1-4%, M2 0. (Fig 29).

**Controles:** de los 7 pacientes 1 (14.3%) in situ tuvo M1 y M2 1-4%, 5(71.5%) pacientes con CEC invasor tenían 5-10% M2 y 3 paciente M1 1-4%. 1 (14.3%) CEC invasor M2 11-20%, M1 0%. (Fig 29).

**Cuadro 4 x 4 (Fig 29)**

	CASOS	CONTROL
1-4% MACROFAGOS M1 CEC in situ	0	1
1-4% MACROFAGOS M1 CEC invasor	4	3

	CASOS	CONTROL
5-10% MACROFAGOS M1 CEC in situ	2	0
5-10% MACROFAGOS M1 CEC invasor	0	0

	CASOS	CONTROL
1-4% MACROFAGOS M2 CEC in situ	0	1
1-4% MACROFAGOS M2 CEC invasor	1	0

	CASOS	CONTROL
5-10% MACROFAGOS M2 CEC in situ	0	0
5-10% MACROFAGOS M2 CEC invasor	2	5

	CASOS	CONTROL
11-20% MACROFAGOS M2 CEC in situ	0	0
11-20% MACROFAGOS M2 CEC invasor	2	1

	CASOS	CONTROL
% MACROFAGOS M1 CEC in situ	2	1
% MACROFAGOS M1 CEC invasor	4	3

**OR 0.2 (IC 95% 4.6 -73), p 0.43**

	CASOS	CONTROL
% MACROFAGOS M2 CEC in situ	0	1
% MACROFAGOS M2 CEC invasor	5	6

**OR no calculable por tamaño de la muestra, p 0.37**

**Casos:** en cuanto a la exposición solar recreativa, ocupacional y la suma de años acumulados de exposición, los resultados fueron los siguientes. Fig 30

**TIEMPO DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 20 H/SEMANA	4	50.0	50.0	50.0
	MÁS DE 20 H/SEMANA	4	50.0	50.0	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

**TIPO DE EXPOSICIÓN RECREACIONAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	NO	1	12.5	12.5	12.5
	MENOS DE 14 H/SEMANA	4	50.0	50.0	62.5
	MÁS DE 14 H/SEMANA	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

**SUMA PORCENTAJE DE LOS 4 PERIODOS DE LA VIDA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 20 AÑOS	5	62.5	62.5	62.5
	20-40 AÑOS	3	37.5	37.5	100.0
	Total	8	100.0	100.0	

**Control:** la exposición solar recreativa, ocupacional y la suma de años acumulados de exposición, los resultados fueron los siguientes (Fig 31)

**TIEMPO DE EXPOSICIÓN OCUPACIONAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 20 H/SEMANA	3	42.9	42.9	42.9
	MÁS DE 20 H/SEMANA	4	57.1	57.1	100.0
	Total	7	100.0	100.0	

**TIPO DE EXPOSICIÓN RECREACIONAL**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 14 H/SEMANA	5	71.4	71.4	71.4
	MÁS DE 14 H/SEMANA	2	28.6	28.6	100.0
	Total	7	100.0	100.0	

**SUMA PORCENTAJE DE LOS 4 PERIODOS DE LA VIDA**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	MENOS DE 20 AÑOS	5	71.4	71.4	71.4
	20-40 AÑOS	2	28.6	28.6	100.0
	Total	7	100.0	100.0	

## 14.- Discusión

En la última década ha aumentado el número de pacientes trasplantados de órgano sólido, así como la supervivencia del paciente y trasplante, gracias a las terapias inmunosupresoras de por vida; sin embargo estas condicionan a un aumento en las dermatosis, dentro de las comunes se encuentra con una incidencia de 50% el cáncer de piel; y de estos hasta en un 90% el cáncer se origina de los queratinocitos, los cuales tienden a ser más agresivos de peor pronóstico con impacto importante en la morbi-mortalidad <sup>(26)</sup>.

Existe un aumento de carcinoma epidermoide en los pacientes trasplantados de 65 a 250 veces más que la población general y el carcinoma basocelular (CBC) de 10 a 16 veces, presentado una razón CEC/ CBC 4: 1. Generalmente se presentan variedades poco diferenciadas, mayor tendencia a recurrencia y metástasis, las cuales son de 2 a 3 veces más que la población general (4%) <sup>(11)</sup>.

Los macrófagos se encuentran involucrados en todos los estadios de la carcinogénesis, incluyendo la iniciación, invasión, crecimiento y metástasis. Se han clasificado en M1 los cuales son proinflamatorios y tienen actividad antitumoral y los M2 asociados remodelamiento tisular por metaloproteinasas y progresión tumoral. El aumento de la densidad de macrófagos M2 se asocia a mal pronóstico, recidiva y progresión tumoral <sup>(5-8)</sup>.

No existen estudios en México que cuantifiquen la densidad de los macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido con carcinoma epidermoide. A nivel mundial el estudio desarrollado por Cyrus N y Mai-Anh C *et al*, cuantificó la polaridad de macrófagos M1 y M2 en pacientes trasplantados de órganos sólido y CEC, arrojando resultados no concluyentes, ya que no hubo diferencias entre cáncer *in situ* e invasor en pacientes trasplantados y no trasplantados, sugiriendo la polarización temprana de los macrófagos, sin embargo, se observó un 50% menos de infiltrado de macrófagos en pacientes trasplantados <sup>(2)</sup>.

En el Hospital de Especialidades Centro Médico Siglo XXI su cuenta con una base de datos de 153 pacientes trasplantados de órgano sólido, de los cuales se han registrado 12 pacientes con cáncer epidermoide, la mayoría de ellos recurrente, de mal pronóstico con múltiples lesiones premalignas y verrugas vulgares, factores que aumentan la incidencia de CEC y afectan la calidad de vida de los pacientes. Se incluyeron de los 12 pacientes 8 casos y 7 controles (relación 1:1), los cuales cumplían criterios de inclusión y de los cuales se reportan los siguientes resultados:

### Características demográficas:

- En nuestro estudio no hubo diferencias en el género entre el grupo de casos y controles con un  $p$  de 0.53, con una proporción en el grupo de casos de 50% mujeres y 50% hombres, en el grupo control de 57% mujeres y 43% hombres.
- La edad promedio en grupo de casos fue de 57 +/- 8.67 años y de 76 +/- 24 años en grupo control, siendo más joven en grupo de casos.
- Se encontró 1 paciente con rechazo humoral y 7 sin rechazo, no encontrándose asociación con el desarrollo de CEC.
- El 38% el donador era vivo relacionado, 37% vivo no relacionado y 38% cadavérico, predominando el donador cadavérico y vivo relacionado.
- El 87.5% tiene trasplante renal y 12.5% de hígado, encontrándose correlación con la estadística reportada por Jensen P, et cols <sup>(2)</sup>, donde el mayor riesgo de desarrollar CEC fue en los pacientes trasplantados de riñón, corazón, y pulmón.
- La fecha del diagnóstico de CEC en el grupo de casos fue de 2015 +/- 5.7 vs 2017 +/- 0.90 años, con correlación clínica en el desarrollo de CEC en pacientes trasplantado a una edad más temprana de 56 años en comparación con el grupo control de 68 años en promedio.
- En cuanto la fecha del trasplante fue en el 2002 +/- 14.6 años, con una edad promedio al momento del trasplante de 42 años.
- La mayoría de los pacientes trasplantado al momento del diagnóstico presentaban CEC invasor en un 87.5% vs CEC in situ 12.5% en el grupo de casos. En el grupo control 14% CEC in situ y CEC invasor 86% no encontrándose diferencias significativas en ambos grupos.
- En cuanto al tiempo de inmunosupresión el 37.5% tenía más de 20 años y el 25% de 11 a 20 años; en promedio 19 años. En un 37.5% de los casos tenían tratamiento con más de 3 fármacos inmunosupresores, encontrándose correlación con el aumento de riesgo de CEC a mayor tiempo de terapia inmunosupresora y mayor cantidad de fármacos  $p$  0.05

- En cuanto a la terapia inicial el 37.5% recibió prednisona y azatioprina; en un 25% tacrolimus, prednisona y azatioprina. El 62.5% recibió terapia con azatioprina, fármaco que se ha relacionado en varios estudios a nivel mundial con aumento de mutaciones en p53 y TP 53, la cual produce daño al DNA al exponer a los rayos ultravioleta, incrementado la incidencia de CEC en paciente trasplantados <sup>(32)</sup>.
- Respecto a la terapia actual el 37.5% continua en tratamiento con azatioprina. La terapia con mayor frecuencia es prednisona y micofenolato. En el grupo control el 14.3% estaba en tratamiento con azatioprina y prednisona por purpura trombocitopenica idiopática, no encontrándose correlación con el desarrollo de CEC.
- Dentro de los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de CEC se encuentra la exposición solar a radiación ultravioleta que condiciona daños al DNA e inmunosupresión cutánea. Los pacientes trasplantados en inmunosupresión farmacológica y por radiación ultravioleta tienden a tener un deterioro en eliminar material cagenogénico, además mayor propensión a desarrollar queratosis actínicas por fotodaño, las cuales se consideran lesiones premalignas. En cuanto al virus del papiloma humano considerado altamente oncogénico también tiende a ser muy común en estos pacientes. En nuestro estudio el 100% los pacientes del grupo de casos y controles presentaron queratosis actínicas, verrugas vulgares y antecedentes de cáncer piel <sup>(19)</sup>.
- El 50% del grupo de casos tuvo antecedentes de recurrencia, recidiva y de presentar más de 1 carcinoma epidermoide, lo cual fue estadísticamente significativo (  $p$  0.04) con respecto al grupo control que no tuvo recidivas, recurrencia o presentaba más de 1 carcinoma epidermoide.
- El 25% de los pacientes trasplantados han tenido más de 1 CBC a lo largo de su vida y el 28.6% del grupo control, siendo no significativo  $p$  0.29.
- El 75% de los casos y 72% de grupo control es fototipo III.

- El 75% de los CEC se encontraban en zonas de alto riesgo en el grupo de casos y el 100% en grupo el control con una  $p$  0.12 no estadísticamente significativa.
- La mayoría de los pacientes del grupo de casos y controles tuvo una exposición solar acumulada de alrededor de 20 años a lo largo de su vida, la cual asociada al fotodaño inducido por medicamentos aumenta la incidencia de cáncer de piel.
- Las enfermedades asociadas más frecuentes en el grupo de casos es virus de hepatitis C y en el grupo control DM e HTA, las cuales pudiesen contribuir al un estado de inmunosupresión y pobre vigilancia ante la carcinogénesis

Respecto a la polaridad de los macrófagos M2 en el grupo de pacientes trasplantados vs grupo control, no se encontró diferencias en cuanto a la cantidad de macrófagos con un  $p$  0.37 no significativa, Al analizar individualmente el porcentaje de macrófagos, se observa que en el CEC in situ predominan los macrófagos M1 y en CEC invasor predominan los macrófagos M2, como se había plantado en el estudio de Jensen P. et cols <sup>(2)</sup>; correlacionándose clínicamente con CEC de mal pronóstico, recidivante y recurrente como en los casos presentados.

## 15.- Conclusiones:

- Es el primer estudio piloto en México que cuantifica la densidad de macrófagos M2 en pacientes trasplantados de órgano sólido y CEC.
- No se encontró significancia estadística al comparar el grupo de casos y grupo control con respecto a la densidad de macrófagos M2.
- Se observó una relación directa en la densidad de macrófagos M2 y CEC invasor, sin embargo, se requiere una muestra mayor para tener significancia estadística.

- La importancia de este estudio radica en estratificar adecuadamente a los pacientes con CEC recidivante y tratar oportunamente las dermatosis que aumente el riesgo de cáncer de piel no melanoma y según riesgo beneficio ajustar terapia inmunosupresora limitando a menos de 3 fármacos inmunosupresores y que uno de ellos sea inhibidor de calcineurina, ya que se asocian a menor incidencia de cáncer de piel.

## 16.- Referencias bibliográficas.

1. Bojanini EU, Londoño AM, Guillermo JC, *et al.* Carcinoma escamocelular de la piel, definición, diagnóstico, manejo. *Medicina Cutánea. Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45(1): 8-13
2. Cyrus N, Mai CA, YAO X, *et al.* Density and polarization states of tumor-associated macrophages in human cutaneous squamous cell carcinoma arising in solid organ transplant recipients. *Dermatol Surg* 2016; 42:S18-S23.
3. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:958-969.
4. Machnik A, Dahlmann A, Kopp C *et al.* Mononuclear phagocyte system depletion blocks interstitial tonicity-responsive enhancer binding protein/vascular endothelial growth factor C expression and induces salt-sensitive hypertension in rats. *Hypertension* 2010; 55:755–761.
5. Yanez DA, Lacher RK, Vidyarthi A, *et al.* The role of macrophages in skin hemostasis. *Pflugers Arch- Eur J Physiol* 2017; 17, 1953-1957
6. Bouwes Bavinck JN, Euvrard S, Naldi L, *et al.* Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1647–56.
7. Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, *et al.* Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc.* 1997;29(1–2):831–3.
8. Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, *et al.* A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):498–504.

9. Jensen P, Hansen S, Moller B, *et al.* Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 Pt 1):177–86.
10. Perera GK, Child FJ, Heaton N, *et al.* Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. *Br J Dermatol.* 2006;154(5):868–72.
11. Liddington M, Richardson AJ, Higgins RM, *et al.* Skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Surg.* 1989;76(10):1002–5.
12. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, *et al.* Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(3):397–406.
13. Brewer JD, Colegio OR, Phillips PK, *et al.* Incidence of and risk factors for skin cancer after heart transplant. *Arch Dermatol.* 2009;145(12):1391–6.
14. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, *et al.* Skin cancer in organ transplant recipients—where do we stand today? *Am J Transplant.* 2008;8(11):2192–8.
15. Kobayashi S, Ishimoto T, Kamata S, *et al.* Rapamycin, a specific inhibitor of mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci.* 2007;98 (5):726-733
16. Lawrence T, Hagemann T. Tumor. Associated macrophages. Editorial Springer 2012: 1-200.
17. Nindel I, Gottschling M, Stockfleth E, *et al.* Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers.* 2007;23(4):247–59.
18. Arron ST, Ruby JG, Dybbro E, *et al.* Transcriptome sequencing demonstrates that human papillomavirus is not active in cutaneous squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol.* 2011;131(8):1745–53.
19. Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, *et al.* Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch Biochem Biophys.* 2011;508(2):159–63.
20. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, *et al.* Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;397(6719):530–4

21. Kelly GE, Meikle W, Sheil AG, *et al.* Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Transplantation*. 1987;44(3):429–34.
22. Telich JT, Monter AP, Baldín AV, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos de piel. *Acta Médica Grupo Ángeles* 15, 2017; 2: 154-160.
23. Alam M, Armstrong A, Baum C, *et al.* Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *American Academy of Dermatology*, 2017; 78(3): 560-578.
24. Leonardi-Bee J, Ellison T, Bath-Hextall, *et al.* Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (8): 939-946.
25. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344(13):975–83.
26. 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;65(2):263–79; quiz 280
27. Kyrgidis A, Tzellos TG, Kechagias N, *et al.* Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck: risk factors of overall and recurrence-free survival. *Eur J Cancer*. 2010;46(9):1563–72
28. Athar M, Walsh SB, Kopelovich L, *et al.* Pathogenesis of nonmelanoma skin cancers in organ transplant recipients. *Arch Biochem Biophys*. 2011;508(2):159–63
29. Allen JE, Stolle LB. Utility of sentinel node biopsy in patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(2): 197–200
30. Mittal A, Colegio OR. Skin cancers in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2017;17(10):2509–30.
31. Kim C, Cheng J, Colegio OR. Cutaneous squamous cell carcinomas in solid organ transplant recipients: emerging strategies for surveillance, staging, and treatment. *Semin Oncol*. 2016;43(3):390–4.
32. Rodríguez ED, Calva MJ, Alberú JG, *et al.* Pacientes con trasplante de órgano sólido y cáncer de piel: determinación de factores de riesgo con énfasis en la fotoexposición y el esquema inmunosupresor. Experiencia de un hospital de tercer nivel.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLITICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Diferencia de la densidad y polaridad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide de paciente trasplantado de órgano sólido y no trasplantados
Patrocinador externo (si aplica):	-----
Lugar y fecha:	Ciudad de México, a _____
Número de registro institucional:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	El carcinoma epidermoide es el cáncer de piel más común en pacientes trasplantados de órgano sólido, se ha relacionado su incidencia con fármacos inmunosupresores y la agresividad del mismo va en relación con la determinación de macrófagos M2
Procedimientos:	Biopsia de piel
Posibles riesgos y molestias:	Dolor al puncionar para aplicar anestésica, sangrado mínimo, cicatriz, infección.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Vigilancia estrecha de estos pacientes por el riesgo de recidiva y por el comportamiento más agresivos. Realizar ajustes pertinentes de la terapia inmunosupresora a futuro.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En citas programadas, se comentará a los pacientes sobre los resultados y el protocolo terapéutico a seguir.
Participación o retiro:	Una vez informado del protocolo de estudio, los pacientes tendrán la libertad de participar o no hacerlo; si participan podrán retirarse en el momento que lo decidan.
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Sí acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Sí acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable: Diana Durón Vázquez. (Residente de Dermatología) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: [anaeli\\_dd@hotmail.com](mailto:anaeli_dd@hotmail.com), Dra.

Colaboradores:

Alicia Lemini López. (Médico adscrito) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: [aleminil@yahoo.com.mx](mailto:aleminil@yahoo.com.mx)

Dra. Laura Cecilia Bonifaz Alfonso. Investigadora Titular de la unidad de investigación en inmunohistoquímica. Teléfono: 56276900, ext. 21370. E-mail: [labonifaz@yahoo.com](mailto:labonifaz@yahoo.com) Dra. Yelitza Valverde García (Médico adscrito). Dra. Yelitza Valverde García (Médico adscrito). Servicio de Patología, HE CMN Siglo XXI, IMSS. Teléfono: 56276900, ext 21355 y 21356. E-mail: [yelivalverde@gmail.com](mailto:yelivalverde@gmail.com), Dra. Laura Cecilia Bonifaz Alfonso Investigadora Titular de la unidad de investigación en inmunohistoquímica Teléfono: 56276900, ext. 21370. E-mail: [labonifaz@yahoo.com](mailto:labonifaz@yahoo.com). Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca (Jefe de Servicio) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS. Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: [Adriana.anides@imss.gob.mx](mailto:Adriana.anides@imss.gob.mx)

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

---

Nombre y firma del participante

---

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

---

Nombre, dirección, relación y firma

---

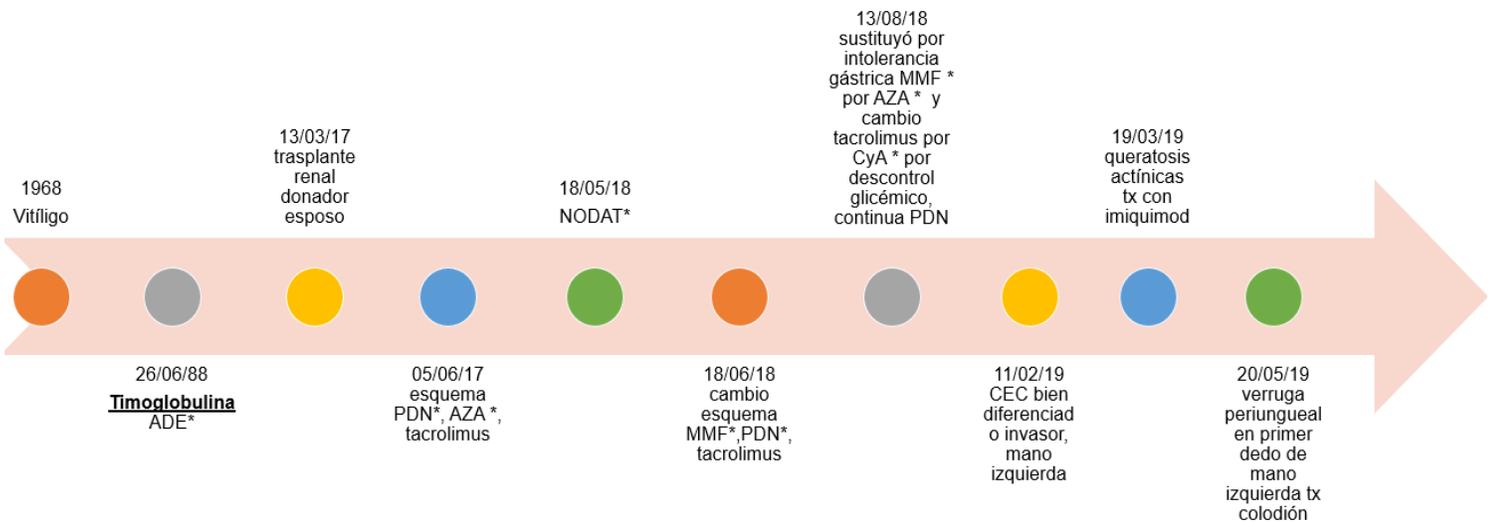
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

## 17.- ANEXO 1: LÍNEAS DEL TIEMPO E IMÁGENES CLÍNICAS

### CASO 1:



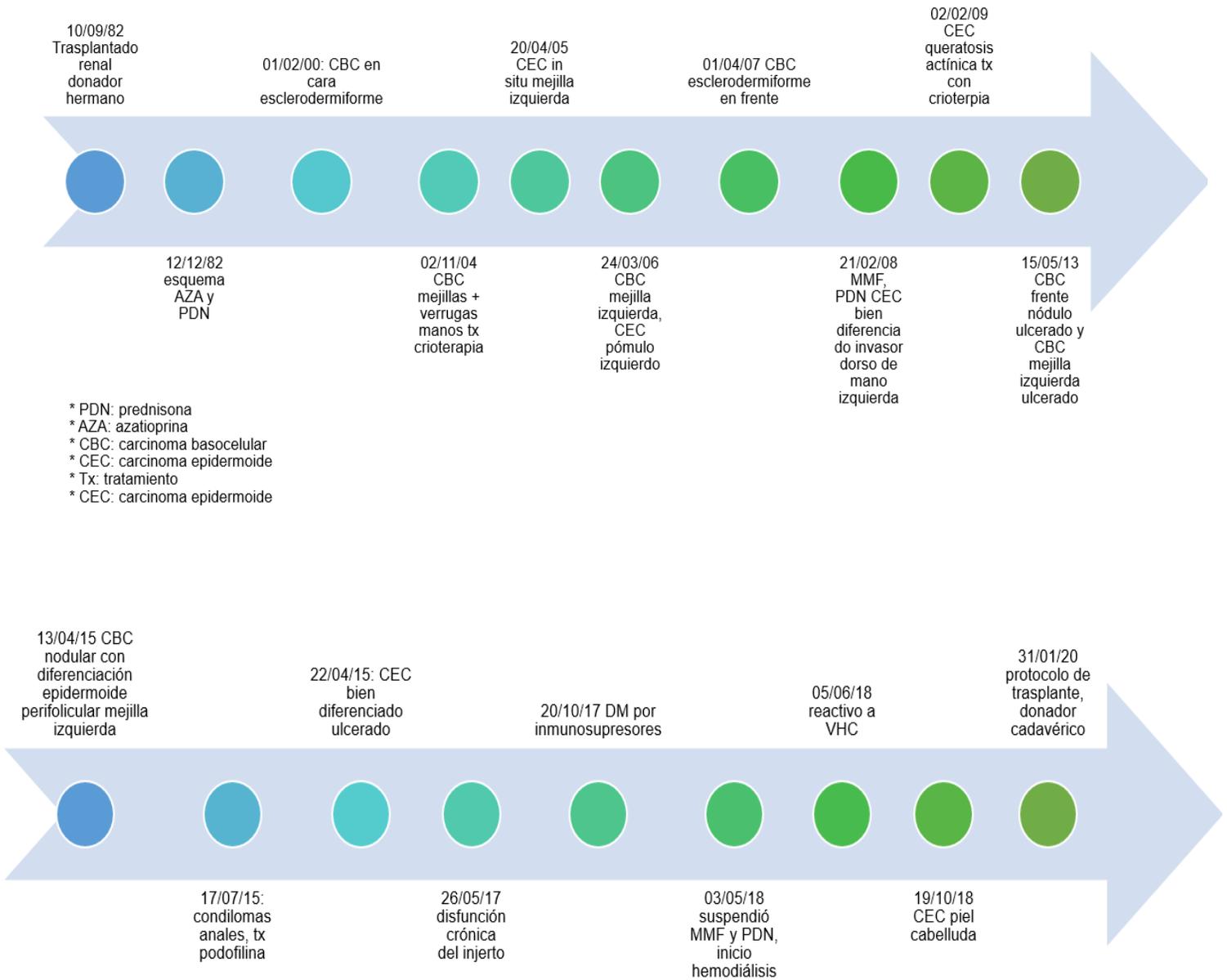
- \*ADE: anticuerpos donador específico
- \*NODAT: diabetes de novo postrasplante
- \*PDN: prednisona
- \*AZA: azatioprina
- \*micofenolato de mofetilo
- \*CyA: ciclosporina
- \*Tx: tratamiento
- \*CEC: carcinoma epidermoide

Causa de la enfermedad renal crónica: nefroangioesclerosis



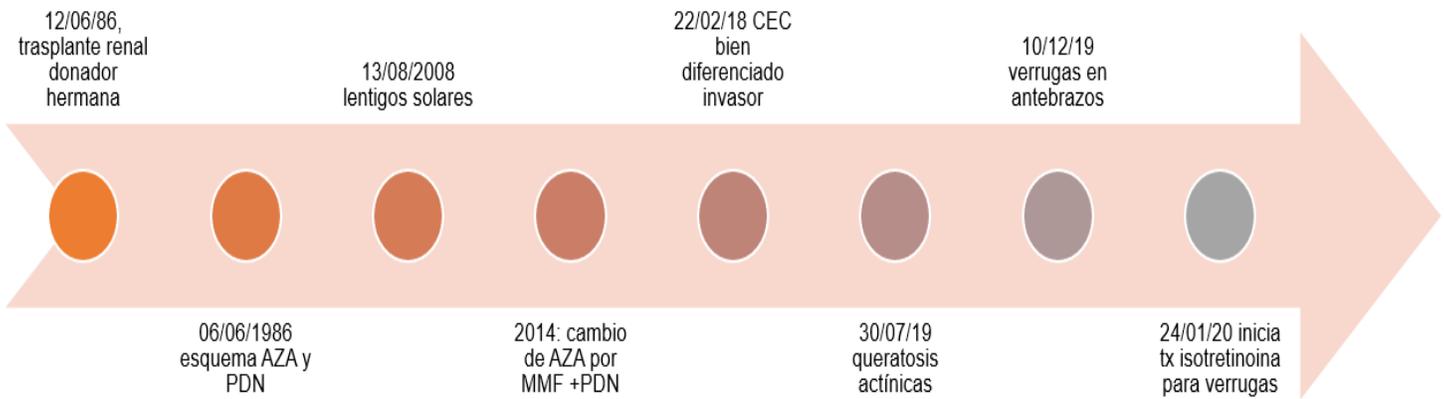
**Imagen clínica: A** verruga vulgar que origino CEC, **B** múltiples verrugas vulgares

## CASO 2:



Causa de la enfermedad renal crónica: glomerulonefritis postestreptocócica

### CASO 3:



Causa de la enfermedad renal crónica: glomerulonefritis

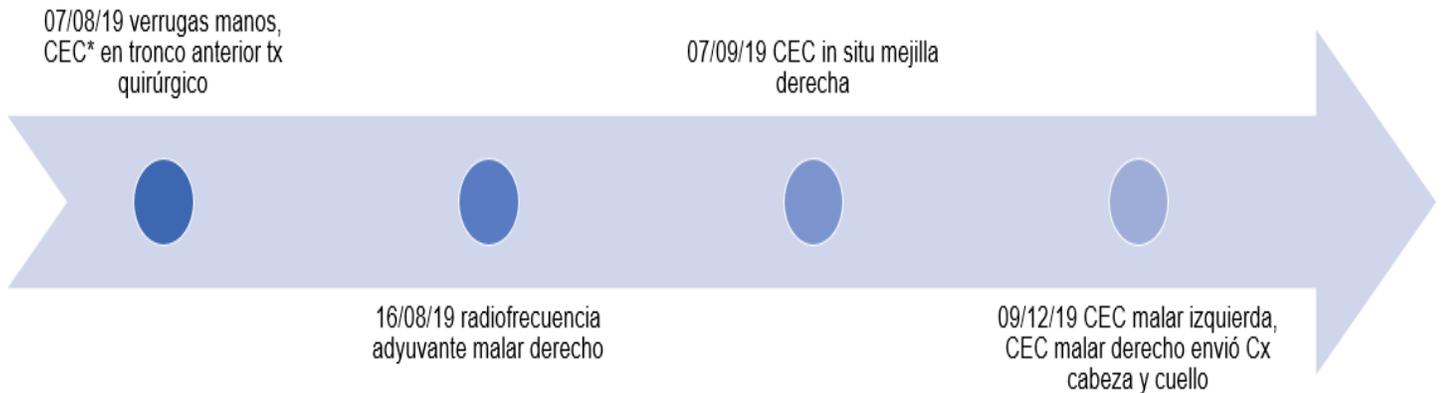


**Imagen clínica: A** neoformación nodular en antebrazo izquierdo que corresponde a CEC, **B** fotodaño severo

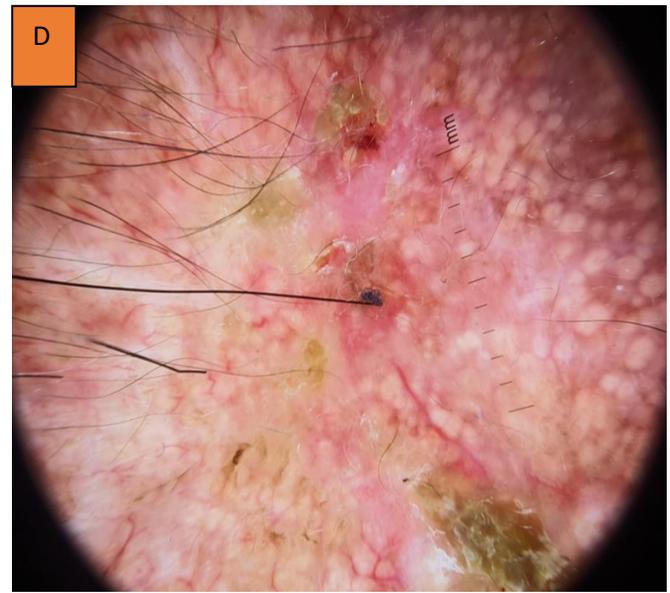
## CASO 4:



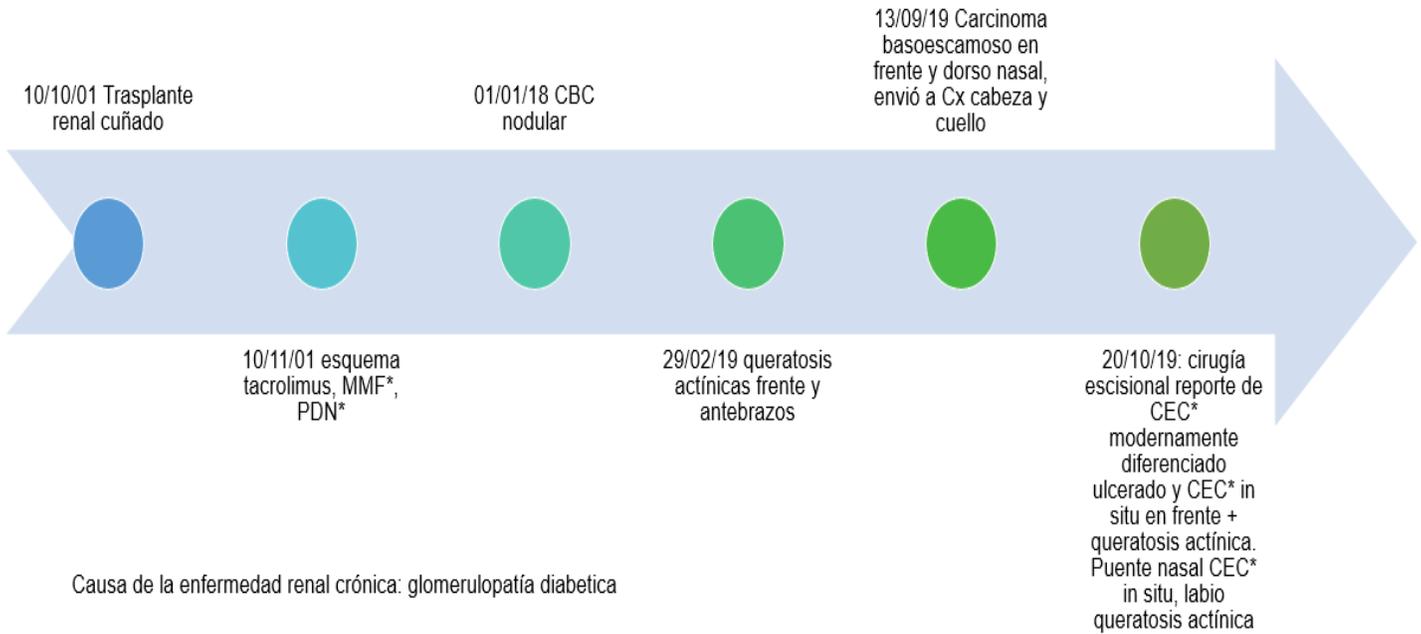
Causa de la enfermedad renal crónica: pielonefritis crónica



**Imagen clínica: A y B** carcinoma epidermoide en sien derecha y pómulo izquierdo, respectivamente. **C** carcinoma epidermoide preauricular. **D** dermatoscopia con vasos en horquilla, escama gruesa amarillenta y una erosión corroborándose CEC.

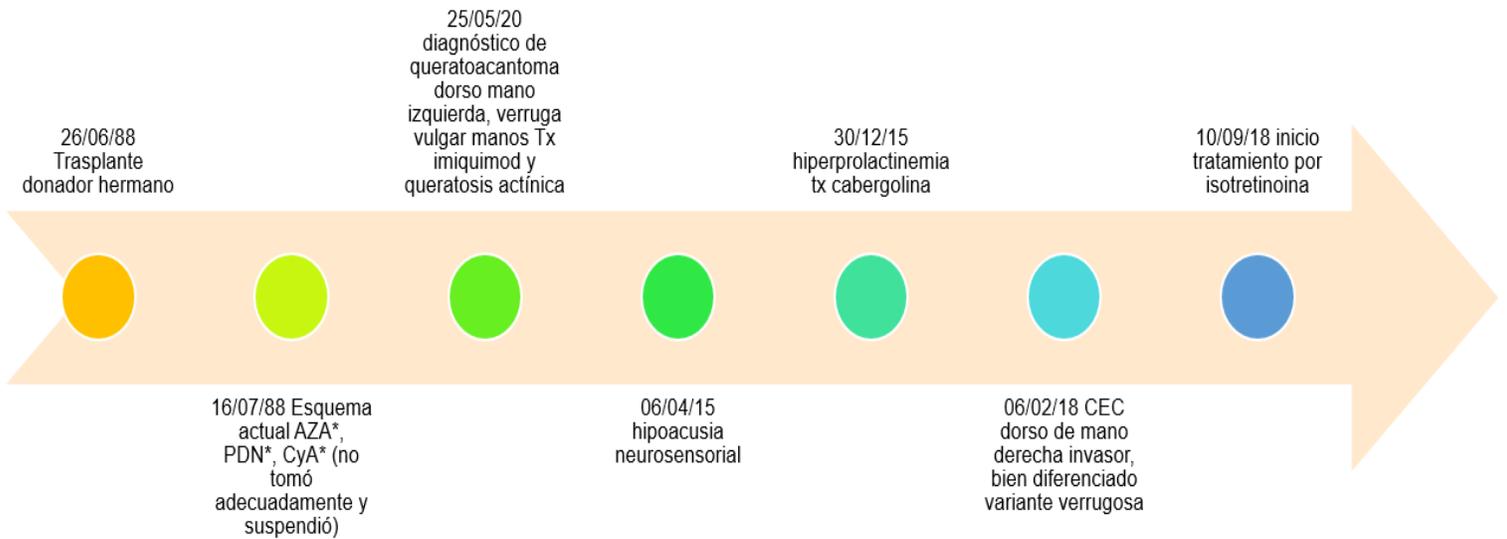


## CASO 5:



**Imagen clínica: A** carcinoma epidermoide en frente. **B** carcinoma epidermoide de labio superior

## CASO 6:



Causa de la enfermedad renal crónica: glomerulopatía

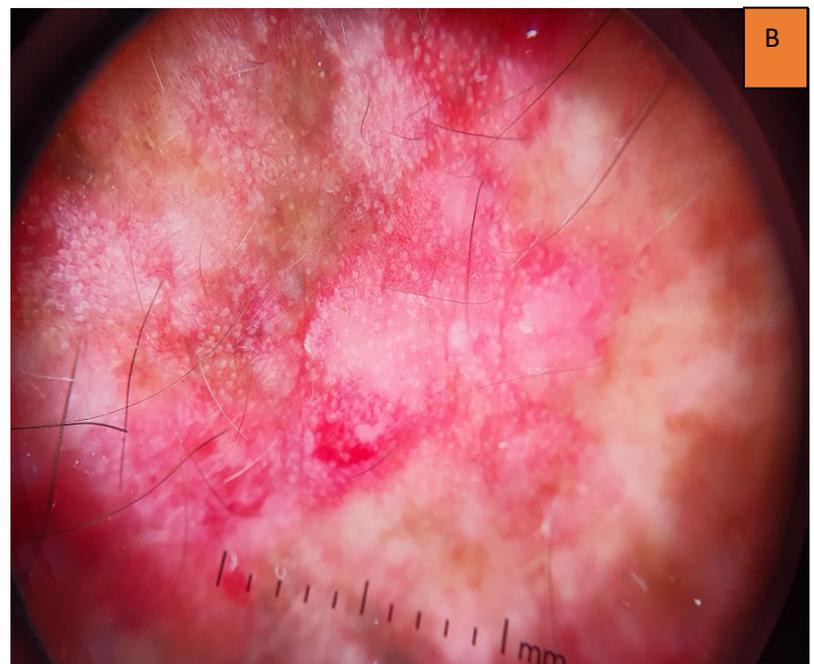


Imagen clínica: **A** fotodaño severo, **B** dermatoscopia de múltiples queratosis actínicas con patrón en fresa



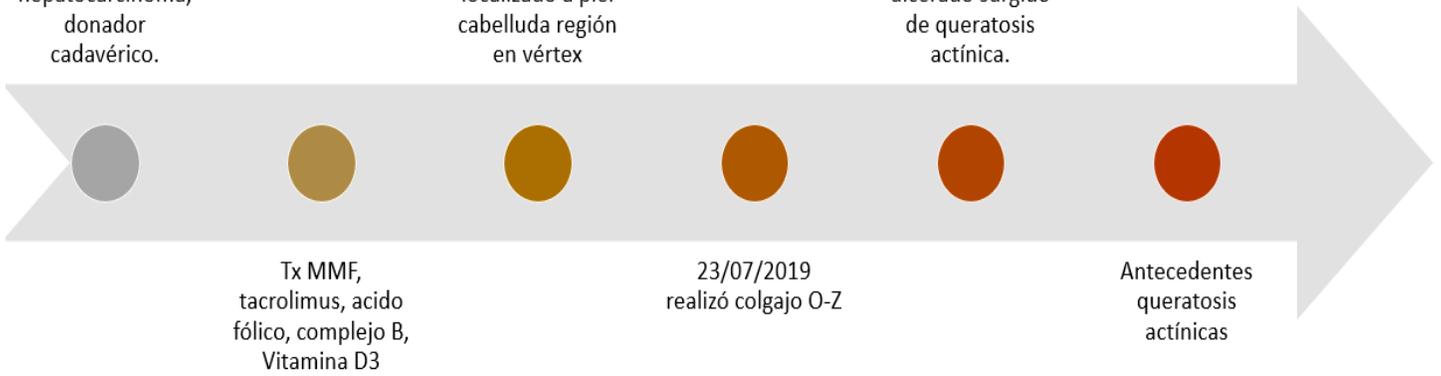
**Imagen clínica: A** múltiples verrugas vulgares en dorso de mano, **B** acercamiento

**CASO 7:**

2019 trasplante de hígado por VHC y hepatocarcinoma, donador cadavérico.

Diagnóstico de cuerno cutáneo en marzo 2020, localizado a piel cabelluda región en vértex

Reporte de biopsia CEC in situ, variante irregular acantolítico ulcerado surgido de queratosis actínica.



Tx MMF, tacrolimus, ácido fólico, complejo B, Vitamina D3

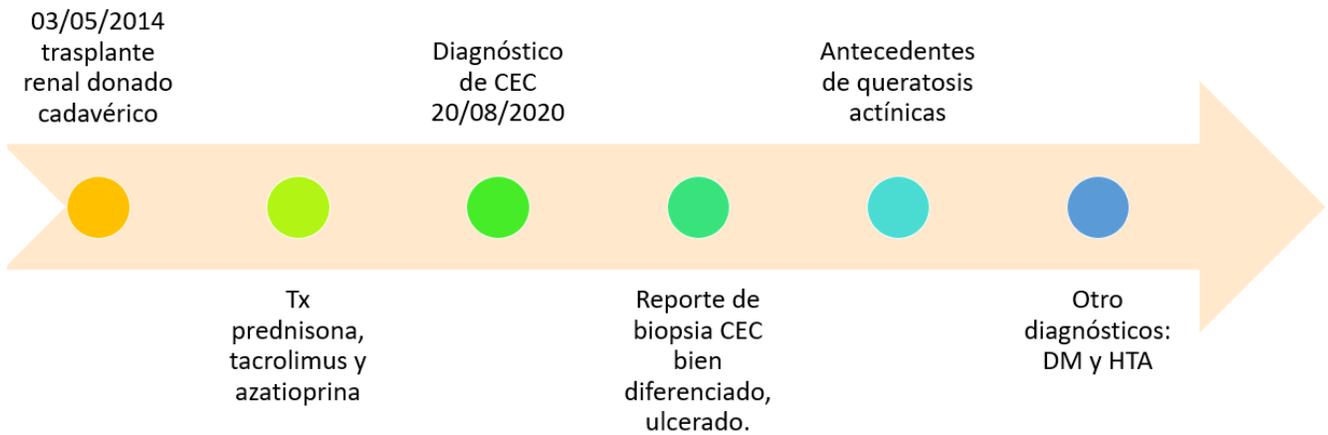
23/07/2019 realizó colgajo O-Z

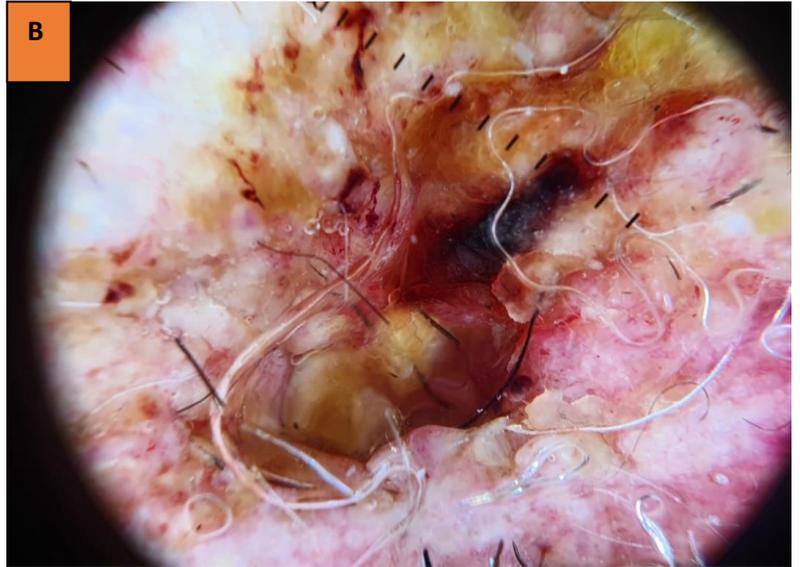
Antecedentes queratosis actínicas



Imagen clínica: **A** cuerno cutáneo **B** acercamiento

CASO 8:

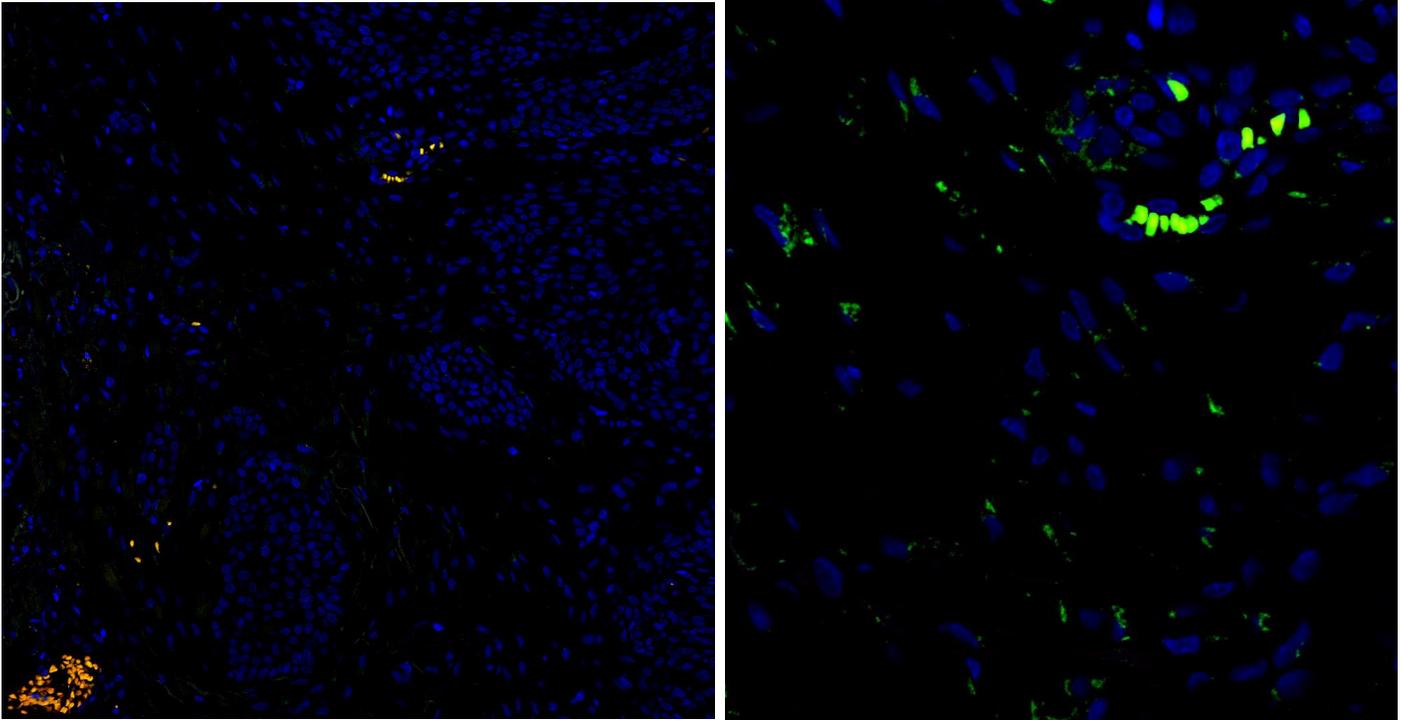




**Imagen clínica: A** neoformación nodular crateriforme, **B** dermatoscopia con múltiples costras hemáticas, escama gruesa amarillenta y úlcera central

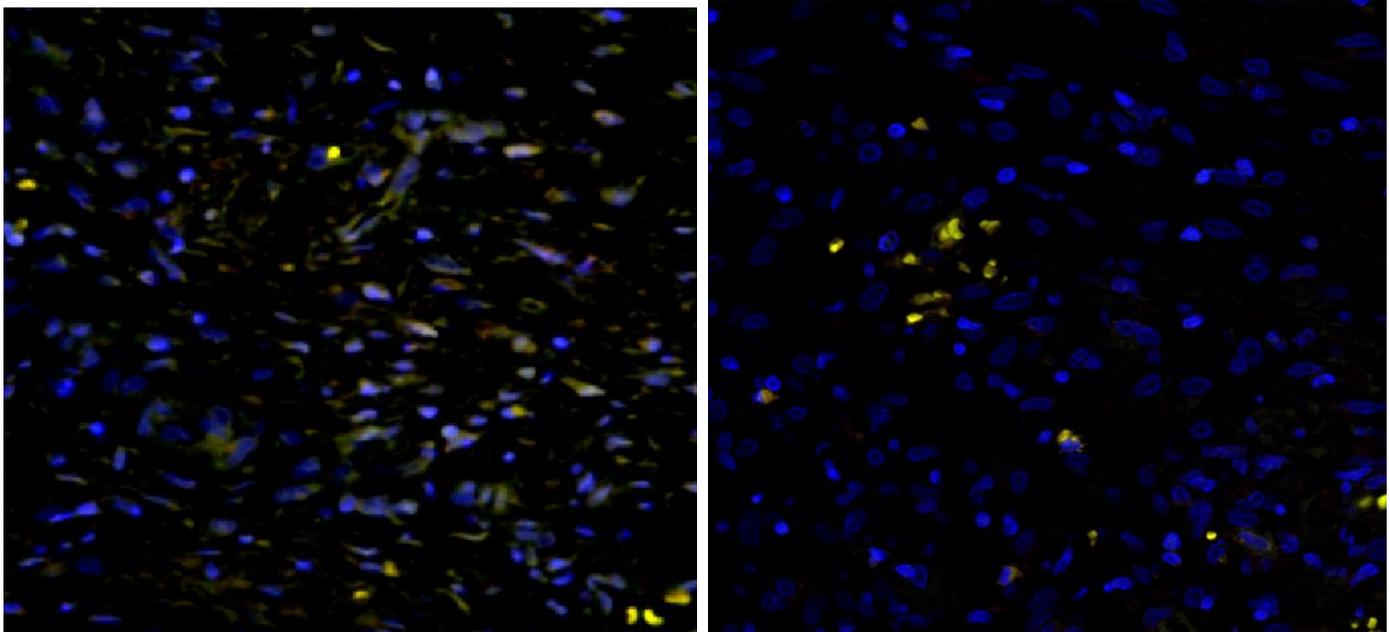
18.- ANEXO 2: Inmunofluorescencia grupo casos

CASO 1:



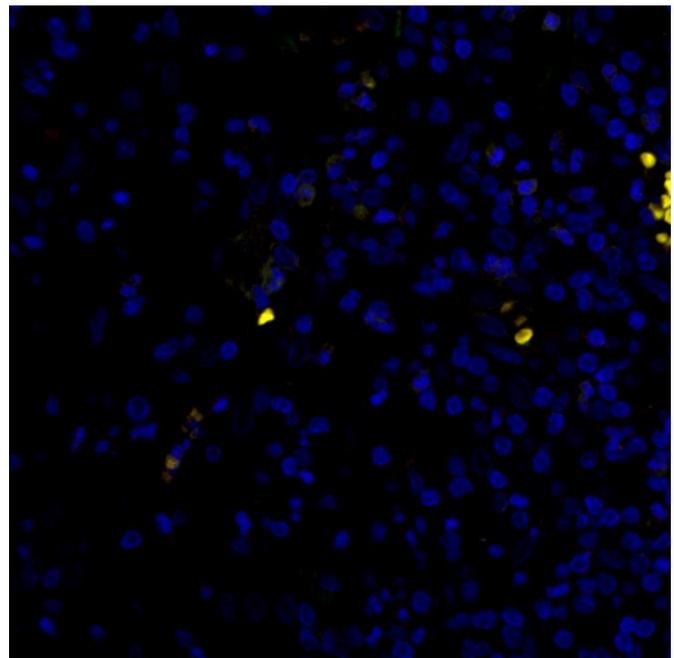
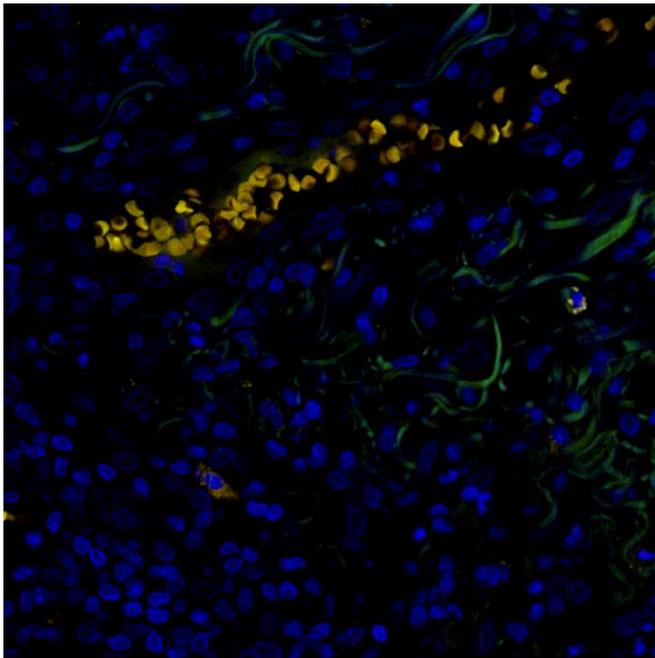
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)

CASO 2:

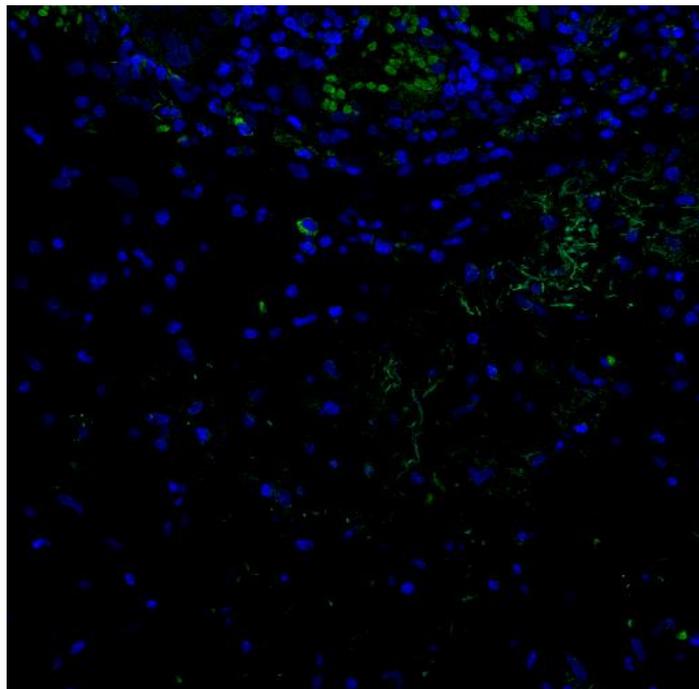


CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)

CASO 4:

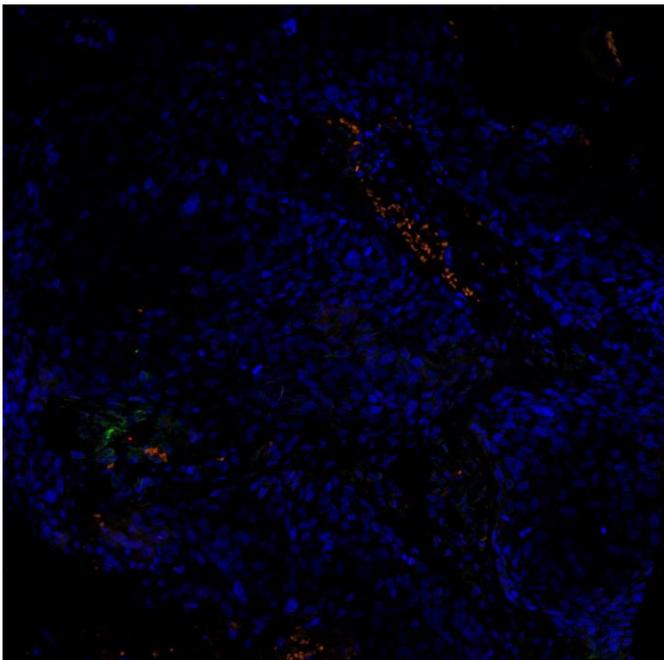


CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)

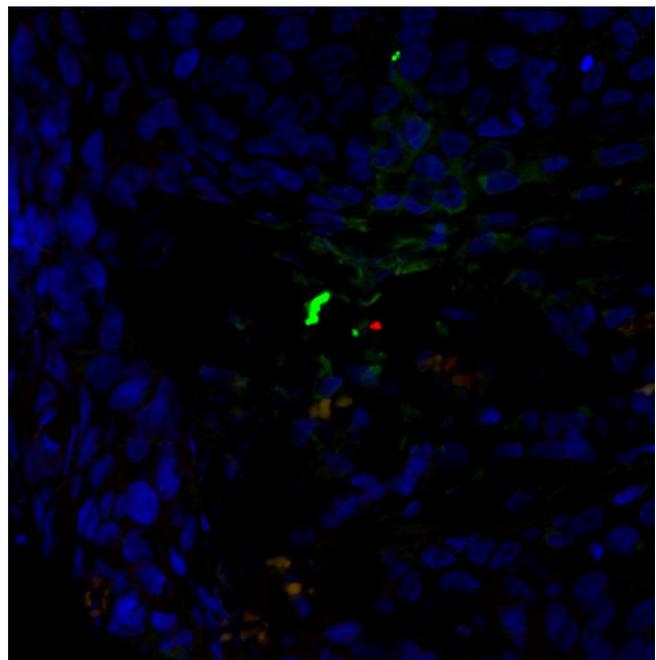


ARGINASA II (M1)

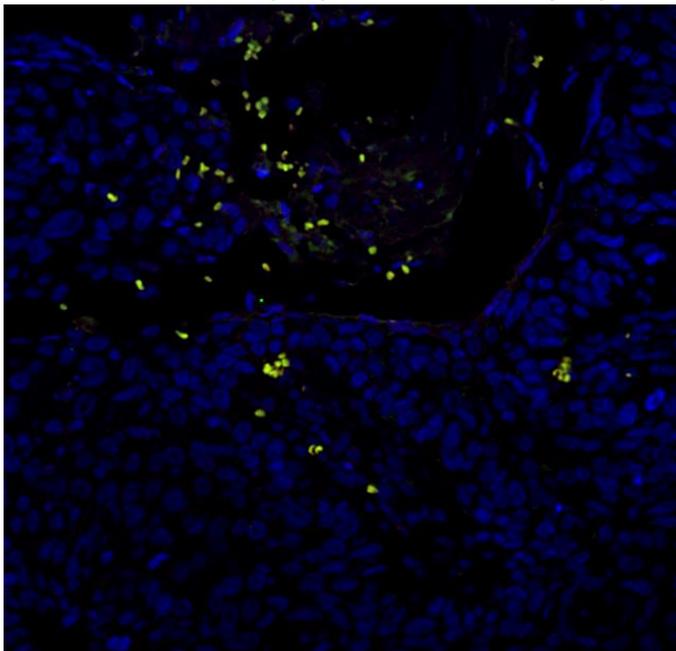
CASO 5



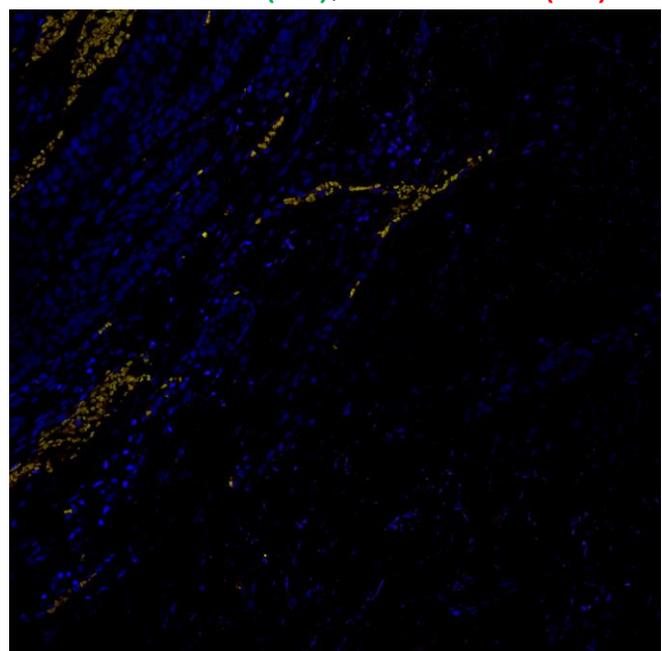
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)



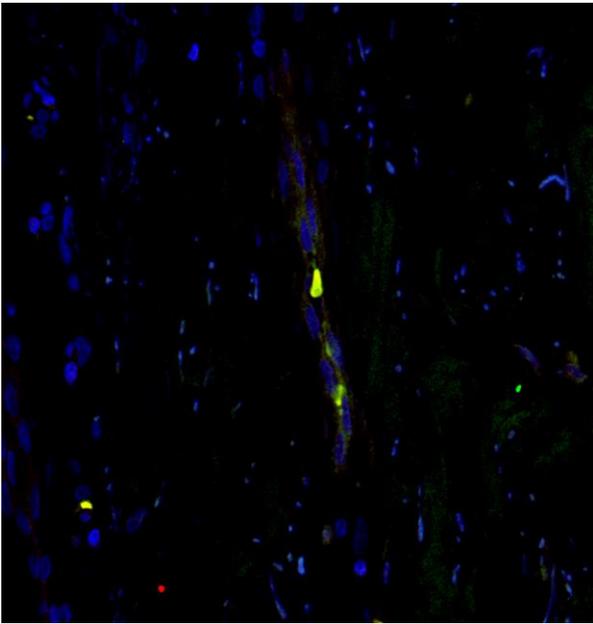
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)



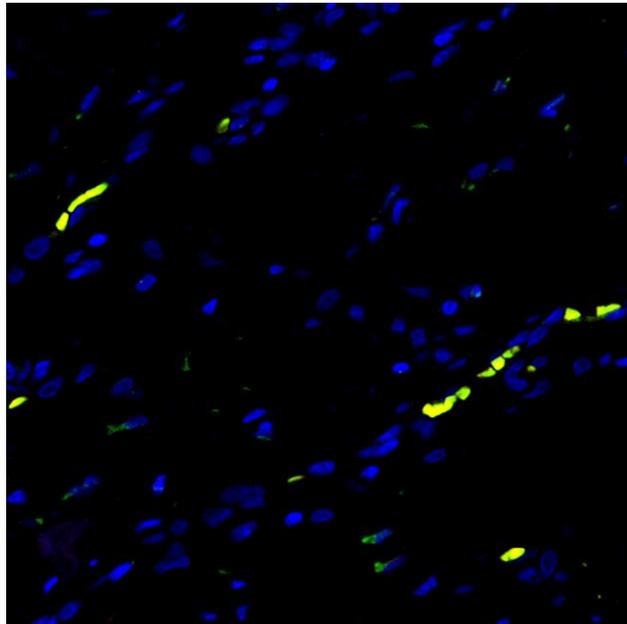
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)



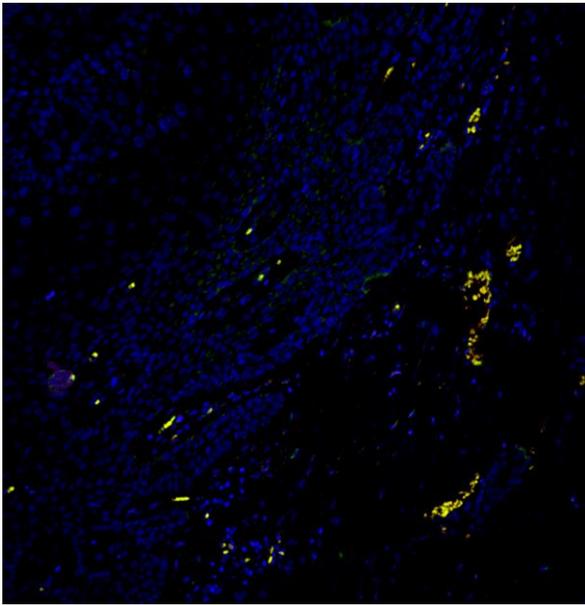
CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)



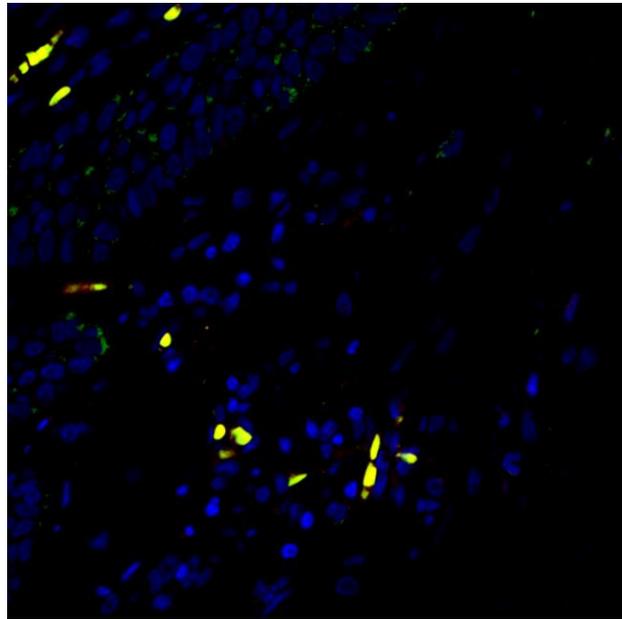
CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)



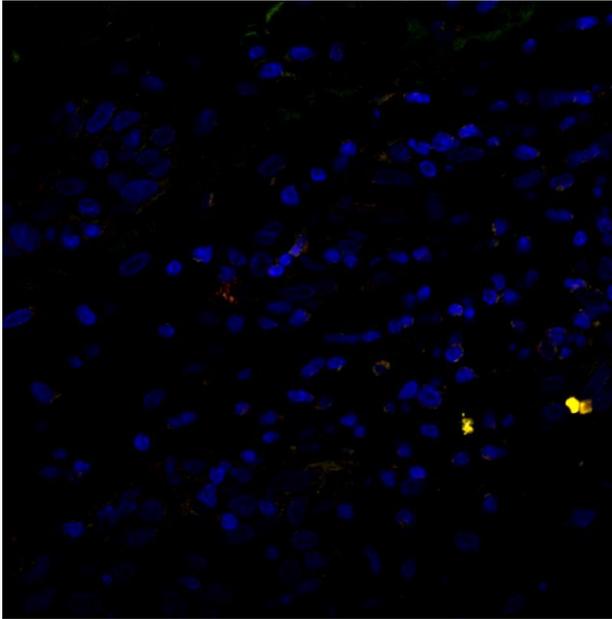
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)



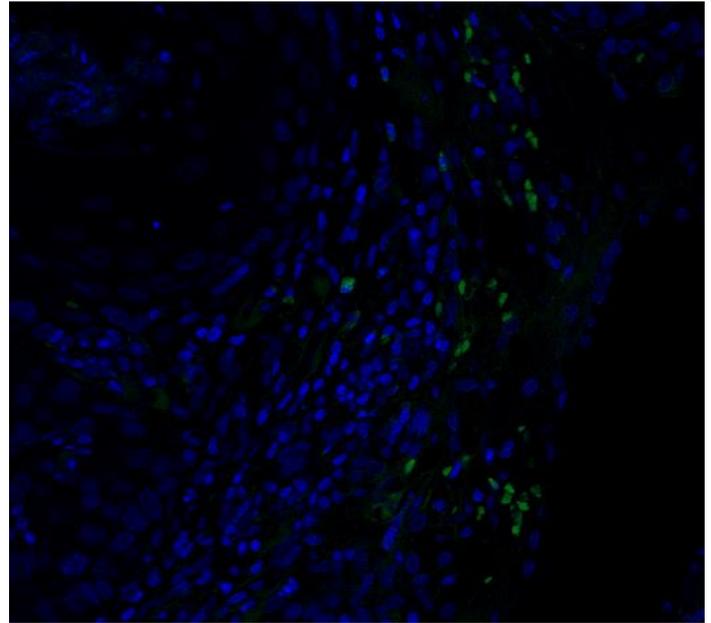
ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)



**CASO 6**

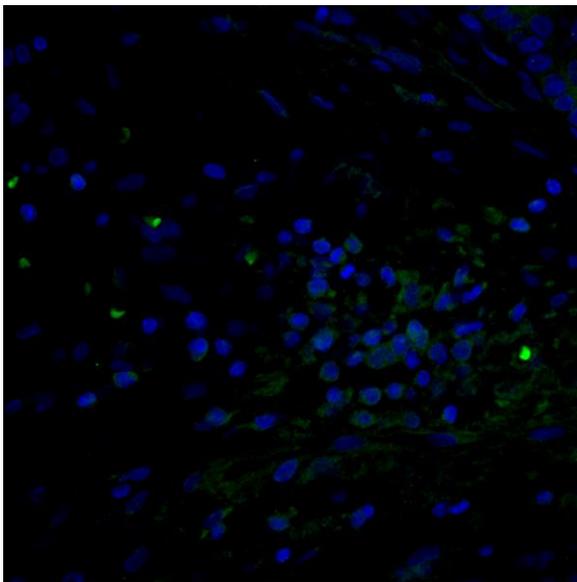


**CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)**



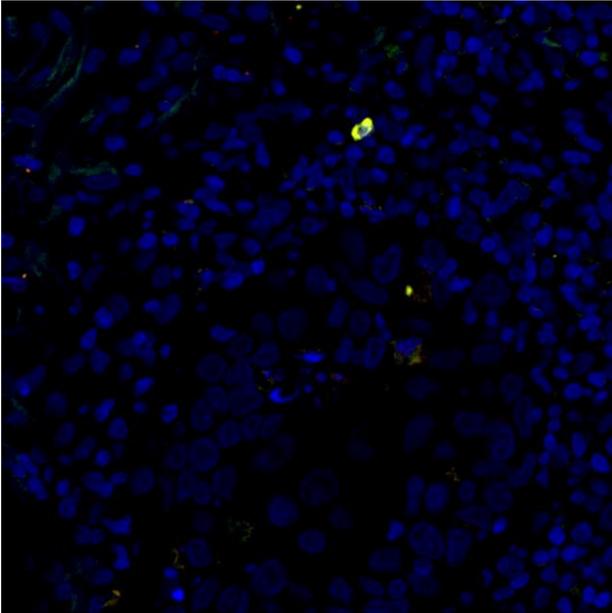
**ARGINASA II (M1)**

**CASO 7**

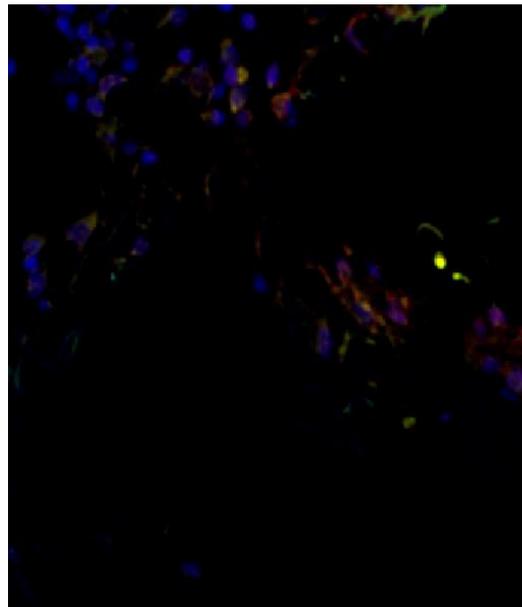


**ARGINASA II (M1)**

**Inmunofluorescencia grupo control**



**ARGINASA II (M1), ARGINASA I (M2)**



**CD68 (macrófagos) Y ARGINASA 1 (M2)**