

Estudio epidemiológico de las lesiones cutáneas en pacientes trasplantados

Tutores:

Marta Carmen García Bustinduy

María Arteaga Henríquez

Alumno/s:

Andrea Vizcaíno Arzola 42223992-V

Luis Pallé Martínez, 54064869-B



Universidad de La Laguna, a 18 de mayo de 2020

Índice

- Resumen.....pág. 2-3.
- Palabras clave.....pág. 2-3.
- Introducción y justificación.....pág. 4-9.
- Hipótesis.....pág. 10.
- Objetivos.....pág. 10.
- Material y métodos.....pág. 10-12.
- Resultados.....pág. 13-19.
- Discusión.....pág. 19-22.
- Conclusión.....pág. 23-24.
- ¿Qué hemos aprendido durante la realización
del Trabajo de Fin de Grado?.....pág. 25.
- Bibliografía.....pág. 26-30.
- Anexos.....pág. 31-39.

Resumen

Introducción y objetivos: Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo aumentado de desarrollar lesiones cutáneas. El carcinoma epidermoide es el cáncer cutáneo más frecuente en este grupo de sujetos. La exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV) y la inmunosupresión son factores de riesgo bien conocidos para su desarrollo. En Canarias existe una alta tasa de pacientes trasplantados, así como un clima favorecedor de exposición solar constante e intensa. El objetivo de este estudio es cuantificar y tipificar las lesiones cutáneas acontecidas en estos pacientes, teniendo en cuenta los tiempos hasta la aparición de éstas. **Material y métodos:** Se diseñó un estudio observacional descriptivo retrospectivo con una muestra de pacientes trasplantados renales entre 2004 y 2007 en el Hospital Universitario de Canarias. Se recogieron el tipo, número y tiempo hasta la aparición de lesiones para tratar de establecer una relación entre la situación de inmunosupresión de estos sujetos y las características de las lesiones desarrolladas en comparación con la población general. **Resultados:** En la muestra de 47 pacientes se halló que un 46,8% ya presentaban lesiones dermatológicas en el momento del estudio. Un 27,7% presentaban lesiones malignas (encabezadas por el carcinoma basocelular), frente a un 36,2% que presentaban lesiones no malignas (siendo su máximo representante las queratosis actínicas). Los tiempos medios en meses hasta aparición de la primera lesión fueron de 85,6 meses para lesiones malignas y de 89,8 meses para lesiones benignas. **Conclusión:** La incidencia de lesiones cutáneas malignas en este estudio fue significativa (27,7%) y el cáncer cutáneo no melanoma representó el 95,5% de las mismas. También es destacable la presencia de queratosis actínicas en la muestra (27,7%). Por ello, se invita a reflexionar sobre la necesidad de un seguimiento dermatológico estrecho y periódico a los pacientes inmunodeprimidos.

Palabras clave: lesiones cutáneas, pacientes trasplantados, radiación UV, inmunosupresión, factores de riesgo.

Abstract

Background and objectives: Immunosuppressed patients have an increased risk of developing skin lesions. Squamous cell carcinoma is the most frequent skin cancer in this group of subjects. The chronic exposure to ultraviolet radiation (UV) and immunosuppression are well-known factors to develop skin cancer. In the Canary Islands there is a high rate of transplant recipients as well as a favourable climate for a constant and intense UV exposure. The aim of this study is to quantify and typify the different skin lesions shown by the patients, considering the time until their development. **Material and methods:** A retrospective, descriptive, observational study was designed, based on a sample of patients who underwent a kidney transplant from 2004 to 2007 in the Hospital Universitario de Canarias. Type, number, and time until the development of injuries was collected in order to establish possible correlations between the immunosuppression of the patients and the characteristics of the injuries developed, in comparison with the rates in general population. **Results:** In the sample of 47 patients, 46,8% already shown some level of dermatological injuries at the moment of the study. In 27,7% of the patients, malignant lesions (led by basal cell carcinoma) were found, against 36,2% that presented non-malignant lesions (being actinic keratosis the most common). The average time until the development of the first lesion were 85,6 months for malignant lesions and 89,8 months for non-malignant findings. **Conclusions:** The incidence of malignant skin lesions in this study was significant (27,7%) and non-melanoma skin cancer accounted for 95,5% of them. The presence of actinic keratoses in the sample is also noteworthy (27,7%). Therefore, we invite to contemplate the need for a narrow and periodical dermatological follow-up for immunosuppressed patients.

Key words: skin lesions, transplant recipients, UV radiation, immunosuppression, risk factors.

Introducción

Las lesiones cutáneas son hallazgos muy comunes en la población general y el carcinoma basocelular es el tumor maligno con mayor incidencia en la especie humana. El término Cáncer Cutáneo No Melanoma (CCNM) engloba ciertos tumores como el propio carcinoma basocelular (CCB), el carcinoma epidermoide o espinocelular (CCE) sin duda, los más importantes en frecuencia. Además, podemos encontrar en la piel, linfomas cutáneos, carcinoma de células de Merkel, tumores anexiales y, otros tumores de piel primarios. El carcinoma basocelular representa el 75% de los casos, siendo un tumor epidérmico de crecimiento lento y, con una tasa de metástasis inferior al 0.1% ^{1,2}. El carcinoma de células escamosas representa la mayoría del resto de casos de CCNM y, a diferencia del CCB, tiene una tasa de metástasis más significativa (0.3–3.7%), ocurriendo la mayoría de éstas dentro de un subgrupo de CCE de alto riesgo ³.

La edad avanzada y el sexo masculino han sido reconocidos universalmente como factores de riesgo comunes para los carcinomas de piel. Por otro lado, se han estudiado y definido otros factores y condiciones que influyen en la aparición de lesiones cutáneas. De esta manera, la radiación ultravioleta es el factor de riesgo más importante en la etiopatogenia de lesiones cutáneas, principalmente en queratosis actínicas (QA) y en CCNM, ya que puede provocar alteraciones genéticas en los queratinocitos, lo que conduce al desarrollo de este tipo de tumores. La queratosis actínica es una lesión precancerosa que aparece principalmente en áreas de la piel fotoexpuestas de forma crónica, como puede ser el dorso de las manos, los antebrazos, el cuello, zona del escote, la cara y el cuero cabelludo (especialmente en los hombres con reducción de la masa capilar), además, puede estar acompañada de otros signos de daño de la radiación UV, como telangiectasias, discromías cutánea o atrofia de la piel. ⁴

Los efectos biológicos de la radiación UV sobre los queratinocitos son responsables del llamado campo de cancerización: un área cutánea propensa a desarrollar CCNM, caracterizada por daños que pueden ser visibles como, por ejemplo, queratosis actínica, discromía cutánea y atrofia de la piel; o daños detectados microscópicamente ⁵.

Se ha establecido una importante relación entre la exposición solar crónica y la aparición de queratosis actínicas y de CCNM. La presencia de daño solar crónico y lentigo solar son dos características clínicas que representan el efecto de una fuerte exposición

solar previa y, se asocian con un aumento de más de 3 veces en el riesgo de desarrollar múltiples CCNM ⁶. De esta forma, las personas que han estado expuestas durante años a la radiación ultravioleta presentan un riesgo aumentado de presentar estas lesiones, siendo un ejemplo de ello los trabajadores que realizan su actividad al aire libre. Varios autores encontraron una asociación entre la exposición profesional al sol y el riesgo de desarrollar CCNM. Además, se ha detectado una mayor tasa de cáncer de piel no melanoma en ingenieros, albañiles, agricultores, socorristas, guías de montaña y carteros ⁷. Esta relación puede surgir principalmente de la exposición prolongada e intensa al sol y del uso inapropiado de protector solar durante las horas de trabajo ^{8,9}. En Italia se llevó a cabo un estudio observacional sobre la incidencia de queratosis actínicas en el personal de La Marina Italiana. Se detectó queratosis actínica en 217 de 921 (23.5%) trabajadores. Este estudio concluyó que la edad avanzada, la ocupación al aire libre, la vida laboral más larga y la piel clara promueven el desarrollo de QA. De los 217 trabajadores con QA, 187 (86,2%) tenían lesiones en áreas de la piel expuestas al sol de forma crónica. ⁴

La incidencia global de CCNM continúa ascendiendo, a pesar de la creciente conciencia de la población sobre los efectos nocivos de la radiación UV ^{10, 11}. Se ha descrito un aumento de la incidencia anual del 3-8% desde 1960 en todo el mundo ^{12, 13}. La incidencia estimada de cáncer de piel no melanoma en Estados Unidos es de más de un millón de casos por año, de los cuales aproximadamente el 20-30% son de carcinoma de células escamosas ¹⁴. No obstante, los datos de carcinoma basocelular recogidos en los registros de muchos países están subestimados debido a la alta incidencia de este cáncer, así como la dificultad para cuantificar estas lesiones con exactitud. Las tasas de incidencia de CCNM aumentan más cerca del ecuador, estando las tasas más altas en los territorios del norte de Australia ¹⁵.

Por su parte, el melanoma maligno se considera hoy día una enfermedad multifactorial que surge de una interacción entre la susceptibilidad genética y, la exposición a factores ambientales. El factor de riesgo ambiental más importante y potencialmente modificable es, como en el CCNM, la exposición a la radiación UV. Sin embargo, en el melanoma la exposición intermitente al sol es mucho más importante que una exposición crónica, como ocurre con el CCNM. La historia personal de quemaduras solares es un marcador de exposición solar intermitente e intensa y, se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de melanoma maligno ¹⁶. La incidencia de este tumor también

ha aumentado en todo el mundo. Hace un siglo era una entidad rara, pero, a partir de la década de 1960, la incidencia de este cáncer ha aumentado en las poblaciones caucásicas y, por lo tanto, el melanoma se ha convertido en uno de los cánceres más frecuentes en las poblaciones de piel clara. Actualmente, 1 de cada 63 estadounidenses desarrollará melanoma durante su vida ¹⁷.

Otro factor de riesgo ampliamente reconocido es la inmunosupresión. Los pacientes inmunodeprimidos por procesos linfoproliferativos, como la leucemia linfática crónica (LLC) o el linfoma no-Hodgkin (LNH), enfermedades autoinmunes, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, los pacientes trasplantados en tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo aumentado de desarrollar QA y, una mayor prevalencia de cáncer cutáneo en general.

El número de trasplantes de órganos sólidos ha aumentado en las últimas décadas gracias a la mejora de técnicas quirúrgicas y terapias inmunosupresoras efectivas. Los medicamentos inmunosupresores son de gran importancia ya que evitan el rechazo del injerto; sin embargo, presentan importantes efectos inhibitorios sobre los mecanismos de defensa inmune y, esto favorece la aparición de otras complicaciones, particularmente infecciones y tumores. Las neoplasias que aparecen tras un trasplante son una complicación frecuente y una causa de morbimortalidad. Los cánceres de piel no melanoma representan las neoplasias malignas más comunes en los pacientes trasplantados en Europa ¹⁸. El cáncer cutáneo afecta a más de la mitad de los pacientes trasplantados a largo plazo ¹⁹. Se estima que el riesgo de desarrollar cáncer cutáneo en inmunodeprimidos es entre 10 y 250 veces ²⁰ mayor que en inmunocompetentes ²⁰.

El trasplante de órganos se usa cada vez más como tratamiento de elección para los pacientes con insuficiencia orgánica terminal. El órgano más frecuentemente trasplantado a nivel mundial es el riñón. Desde 1965, en España el trasplante de un riñón sano es teóricamente el tratamiento de elección de todo enfermo en insuficiencia renal terminal. La supervivencia de los pacientes trasplantados y de los órganos ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, gracias al empleo de mejores regímenes de terapias inmunosupresoras, mejores tratamientos para el manejo de las infecciones y, un mayor uso de riñones HLA compatibles. Por ello, en los últimos 20 años la vida media de los trasplantes de riñón casi se ha doblado. Todo ello ha favorecido un aumento de trasplantes con mayor supervivencia que supone un incremento en la población de

riesgo²⁰. Comparado con la población general, el paciente trasplantado de riñón tiene un riesgo multiplicado por 3 de desarrollar cualquier tipo de cáncer ²¹, pero el riesgo de desarrollar CCNM se multiplica por entre 65 y 250 veces ²². Los pacientes en diálisis también tienen un riesgo aumentado de CCNM, aunque menor que los pacientes trasplantados ^{23, 24}.

El cáncer cutáneo más frecuente en pacientes inmunodeprimidos es el carcinoma epidermoide. A diferencia de la población general, en los pacientes trasplantados, el carcinoma epidermoide se caracteriza, generalmente, por un rápido crecimiento y la presencia de lesiones multifocales. Por su parte, las queratosis actínicas de los receptores de trasplante presentan más hiperqueratosis, paraqueratosis e incremento de la actividad mitótica, lo que muestra mayor potencial de transformación maligna ²⁵. También se ha observado que, en estos sujetos, el CCNM aparece en edades más tempranas que en la población general. Además, muchos estudios han demostrado que se desarrollan nuevas neoplasias cutáneas, tras el primer carcinoma epidermoide, en un 60-80% de los pacientes trasplantados en los siguientes 3 años ²⁶. En un paciente de alto riesgo se pueden desarrollar más de 100 cánceres de piel de tipo no melanoma en un año, con posibles metástasis y muerte. Debido a lo anteriormente descrito, se concluye que el carcinoma epidermoide, en los pacientes inmunodeprimidos, se presenta con una mayor agresividad y morbimortalidad asociada, por lo que se aconseja una supervisión estrecha en este ámbito a estos pacientes.

En cuanto al carcinoma basocelular, faltan bases de datos debido a su alta prevalencia, pero se cree que, en los primeros años tras trasplante, podría ser más común que el carcinoma epidermoide. En la población general no trasplantada, la proporción entre carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide presenta una ratio con valores desde 2:1 hasta 4:1. Sin embargo, en la literatura a menudo se informa sobre una relación inversa entre ambos carcinomas en pacientes receptores de órganos, siendo hasta de 4:1 a favor del epidermoide. No obstante, existen estudios donde se observa que esta relación no se invierte como se ha descrito anteriormente, esto puede ser debido a la participación en la aparición de lesiones cutáneas de otros factores como las diferencias en la latitud de los países, hábitos de exposición solar y el fototipo de piel de la población de la muestra. De hecho, estudios realizados en pacientes trasplantados que viven en países mediterráneos han descrito que esta relación entre basocelular y epidermoide varía de

1:1.1 a 1:2.2. Todo esto apunta a la importancia de las condiciones climatológicas según la latitud y de una mayor exposición solar, así como el fototipo de piel de cada población en concreto.

Por su parte, en el melanoma, la incidencia es 3.4 veces mayor entre los trasplantados según Jensen et al ²⁷. La incidencia de sarcoma de Kaposi se ve incrementada 84 veces en pacientes trasplantados ^{27, 28, 29} y, también la incidencia de carcinoma de Merkel parece estar incrementada, de hecho, mientras que la ratio melanoma-carcinoma de Merkel en la población general es de 65:1, en pacientes trasplantados es de 6:1¹¹. Otros tumores cutáneos como el fibroxantoma atípico, el angiosarcoma, el carcinoma verrucoso, el leiomiomasarcoma o, los linfomas cutáneos T y B son difíciles de cuantificar debido a su baja incidencia general ^{30,31,32}.

En términos generales, los principales factores de riesgo para el desarrollo de CCNM están representados por piel clara, exposición intensa a los rayos UV, edad avanzada en el momento del trasplante, infección por el virus del papiloma humano e inmunosupresión ^{33, 34, 35}. Por lo tanto, estas lesiones tumorales se observan predominantemente en individuos de piel clara con fototipo I o II, en áreas expuestas al sol y, su número aumenta con la edad del paciente y la duración de las terapias inmunosupresoras.

En Australia se ha descrito una de las tasas más altas de CCNM y se ha demostrado la gran influencia de la gran exposición solar y un fototipo de piel bajo en esta población para el desarrollo de cáncer cutáneo. Por otro lado, estudios realizados en Brasil, donde también existe una alta exposición de la radiación UV, pero el fototipo de piel predominante es Fitzpatrick III y IV ³⁶, las tasas de cáncer de piel son inferiores a las de Australia. Todo ello demuestra la relevancia de los diferentes factores de riesgo en la etiopatogenia de lesiones cutáneas y, las diferencias que existen en las distintas poblaciones a nivel mundial según sus características propias. De este modo, y siguiendo la misma línea de comentario, en Las Islas Canarias predomina un clima soleado y alta exposición solar que, combinado con un alto número de pacientes trasplantados, hacen que esta población sea de alto riesgo en el ámbito dermatológico.

La incidencia del cáncer en pacientes trasplantados aumenta proporcionalmente con la duración de la terapia inmunosupresora ³³. Profundizando en las terapias inmunosupresoras usadas a la hora del trasplante, cabe destacar que los diferentes regímenes usados han ido variando a lo largo de los años, sin tener todavía un esquema claro y unificado a seguir. Si bien es cierto que el esquema más estandarizado es la triple terapia estándar que incluye un fármaco inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), micofenolato mofetilo y corticoesteroides, también existen regímenes que abogan cada vez más por la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por fármacos mTOR (sirolimus y everolimus entre ellos). El carcinoma epidermoide parece ser uno de los marcadores más apropiados para el planteamiento de un cambio en el régimen inmunosupresor, así como para llevar a cabo una monitorización en el efecto de dichos cambios en la carcinogénesis dermatológica en lo que al recuento de tumores se refiere ²⁶. Además, el cáncer cutáneo es resultado no sólo de la disminución de la inmunovigilancia propia del paciente, sino también de propiedades específicas de los fármacos nombrados. En el caso de los inhibidores de la calcineurina, estos fármacos parecen presentar un mejor perfil de acción en cuanto a la aparición de tumoraciones a través de mecanismos independientes del estado inmunológico del paciente; sin embargo, los nuevos fármacos mTOR cuentan con una acción antineoplásica intrínseca. De este modo, estudios recientes han demostrado tasas de incidencias de cáncer cutáneo menores en pacientes cuyos regímenes incluían sirolimus en lugar de inhibidores de la calcineurina ^{37, 38}. Por otro lado, cabe mencionar el papel del everolimus, otro fármaco perteneciente al grupo de los mTOR cuya presencia está aumentando en los últimos años en las terapias de pacientes trasplantados renales. Everolimus es un derivado del sirolimus y, al igual que éste, cuenta con características antitumorales propias, pero con características farmacodinámicas diferentes. Comparando ambos fármacos, en el año 2018 todavía no existían ensayos clínicos registrados que comparasen a éstos directamente entre sí, ni tampoco que estudiaran los efectos antitumorales del everolimus a medio-largo plazo ³⁹.

Hipótesis

Los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de cáncer cutáneo asociado a su inmunosupresión y a la exposición a radiación ultravioleta, muy presente en las Islas Canarias, lo que podría determinar diferencias con otras latitudes en el número y tipo de lesiones.

Objetivos

Objetivo primario: determinar cuáles son las lesiones tumorales cutáneas diagnosticadas en pacientes portadores de trasplante renal realizados en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Objetivo secundario: conocer, en función del tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica y, el tratamiento recibido, el número y características de las lesiones cutáneas desarrolladas.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo que incluye pacientes del Protocolo de Investigación titulado “Estudio del cáncer cutáneo en pacientes trasplantados renales y su relación con el virus del papiloma humano” CACUT-TXR-2019-05, desarrollado como Proyecto de Tesis Doctoral de María Arteaga Henríquez, Médica Especialista en Dermatología, cotutora de este trabajo, que recibió la aprobación por parte del Comité de Ensayos e Investigación Médica (CEIm) del Complejo Hospital Universitario de Canarias el 6 de Noviembre de 2019 (Anexo 1).

Población del estudio

Pacientes que habían sufrido un trasplante renal entre los años 2004 y 2007

Criterios inclusión:

- Pacientes, tanto hombres como mujeres, sometidos a trasplante renal.

Criterios de exclusión:

- Pacientes, tanto hombres como mujeres, sometidos a trasplante renal fallecidos.

Fuente de información

La fuente de información fue la Historia Clínica en papel como electrónica de los pacientes.

Variables

- Fecha del trasplante (edad) y causa
- Sexo
- Comorbilidades
- Neoplasias sistémicas
- Lesiones cutáneas
 - o Verruga vírica
 - o Queratosis actínica/ cuerno cutáneo
 - o Enfermedad de Bowen/ Eritroplasia de Queyrat
 - o Queratoacantoma
 - o Carcinoma epidermoide
 - o Carcinoma verrucoso
 - o Carcinoma basocelular
 - o Papulosis bowenoide
 - o Melanoma
 - o Carcinoma de Merkel
 - o Linfoma cutáneo T
 - o Otras neoplasias cutáneas menos frecuentes
- Otras dermatopatías
- Tiempo para el diagnóstico
- Tratamiento inmunosupresor

Se solicitó al CEIm la exención de firma de consentimiento informado, por tratarse de un estudio retrospectivo y suponer un enorme esfuerzo localizar a todos y cada uno de los pacientes y, hacerlos acudir al Hospital para realizar el trámite.

Se diseñó un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) para la compilación de las variables a estudiar (Anexo 2).

Este trabajo comenzó llevando a cabo una revisión sistemática de historias clínicas, tanto en formato digital como en formato físico, de pacientes atendidos en el

Hospital Universitario de Canarias, que cumplían como criterio indispensable contar con un trasplante renal realizado entre los años 2004 y 2007.

Posteriormente, se accedió a los datos clínico-asistenciales de los pacientes previamente disociados de sus datos personales identificativos (nombre y apellidos, número de historia clínica, de episodio, de la Seguridad Social, DNI, etc.) mediante la asignación a cada paciente de un código compuesto por 3 dígitos que serviría como guía interna dentro del estudio.

Los datos recogidos para este trabajo han sido: código del paciente, género, fecha de nacimiento, fecha de trasplante, causa de trasplante, antecedentes personales, lesiones cutáneas neoplásicas (tanto fecha de aparición como número) y otras dermatopatías relevantes. Sin embargo, cabe mencionar que finalmente y, en relación con la pandemia por COVID-19 actual, que está limitando gran parte de las actividades profesionales y laborales, la recogida de datos quedó paralizada, no pudiéndose recopilar los diferentes tratamientos inmunosupresores de los pacientes, pero no influyendo en el resto de las variables. La idea inicial del estudio consistía en la recopilación de la pauta inmunosupresora inicial tras el trasplante (tanto en fármacos usados como en dosis), al alta y las modificaciones significativas posteriores a lo largo del seguimiento. Todo ello dio lugar a que finalmente se optase por excluir esta variable del estudio, centrando un poco más el foco sobre el papel del número, tipo y el tiempo hasta la aparición de dichas lesiones. Estos últimos parámetros representan, en este estudio, los valores de mayor importancia para tratar de establecer una relación entre el tiempo transcurrido tras el trasplante y el tipo/número de lesiones cutáneas acaecidas. Esto será de utilidad también, de manera secundaria, para establecer, en cierto modo, la carga de inmunosupresión a la cual ha estado sometido el paciente ante la falta de datos más exactos sobre el tratamiento recibido. A continuación, todos los datos fueron transferidos al programa de procesamiento estadístico *IBM SPSS Statistics 25*, donde se establecieron una totalidad de 49 variables para así poder llevar a cabo el estudio estadístico en cuestión. El procesamiento de los datos se realizó mediante el uso de estadísticos descriptivos simples y análisis multivariable.

Resultados

Características de la muestra

La muestra inicial del estudio contaba con 56 pacientes trasplantados renales. Sin embargo, y al llevar a cabo la recopilación de datos, 9 de estos pacientes fueron descartados para su inclusión en el estudio. Los motivos para esto fueron varios; siendo el más común la imposibilidad para localizar la historia clínica del paciente tanto en formato físico como digital; seguido de la ausencia de evaluaciones nefro-urológicas en las historias (que reflejan la presencia de trasplante renal). La muestra final que formó parte del estudio se compuso de 47 pacientes (n=47) de los cuales 28 fueron varones (representando un 59,6%) y 19 mujeres (40,4%) (Tabla 1. y Fig. 1), con edades al momento del trasplante comprendidas entre los 18 y 71 años, con una media de 46 años (Tabla 2. y Fig. 2). Algunos de los pacientes (n=6) contaban con varios trasplantes renales, representando el 12,8% del total, frente a una mayoría (n=41) que sólo habían sido trasplantados en una ocasión entre los años 2004 y 2007, representando un 87,2% del total (Tabla 3. y Fig. 3).

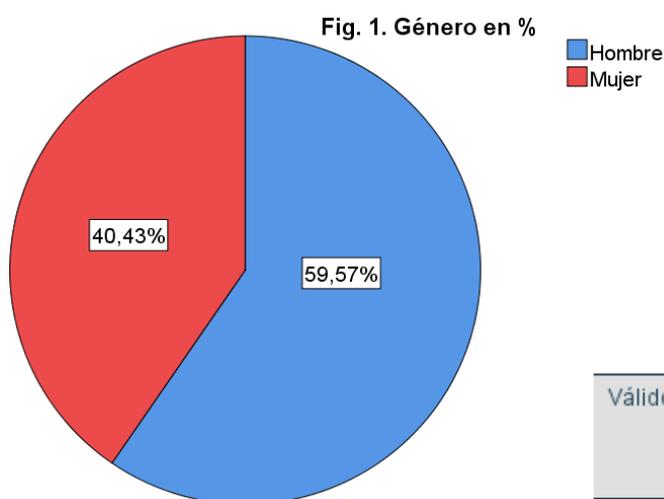
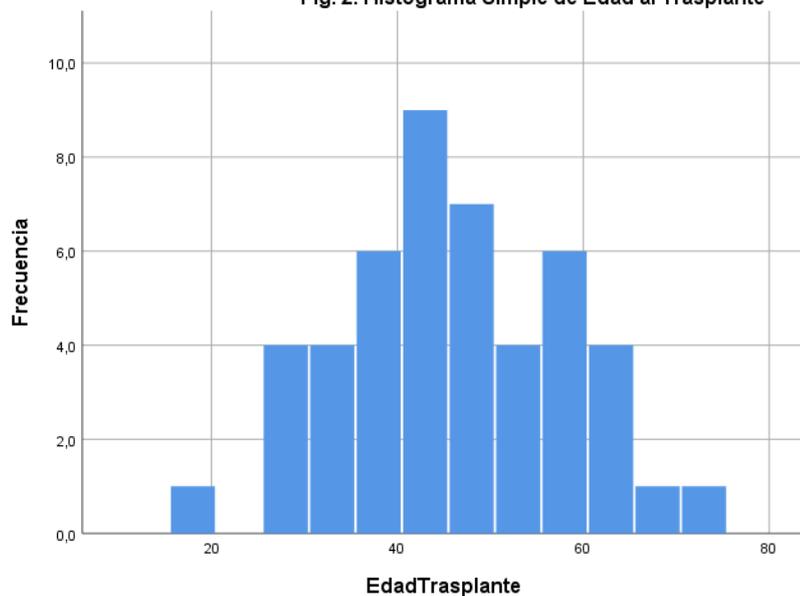


Tabla 1. Género

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|--------|------------|------------|
| Válido | Hombre | 28 | 59,6 |
| | Mujer | 19 | 40,4 |
| | Total | 47 | 100,0 |

Fig. 2. Histograma Simple de Edad al Trasplante



Media = 45,79
Desviación estándar = 12,036
N = 47

Tabla 2. Edad al trasplante

| EdadTrasplante | | |
|------------------|----------|-----------------|
| N | Válido | 47 |
| | Perdidos | 0 |
| Media | | 45,79 |
| Mediana | | 44,00 |
| Moda | | 41 ^a |
| Desv. Desviación | | 12,036 |
| Mínimo | | 18 |
| Máximo | | 71 |

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Fig. 3. Presencia de trasplante previo en %

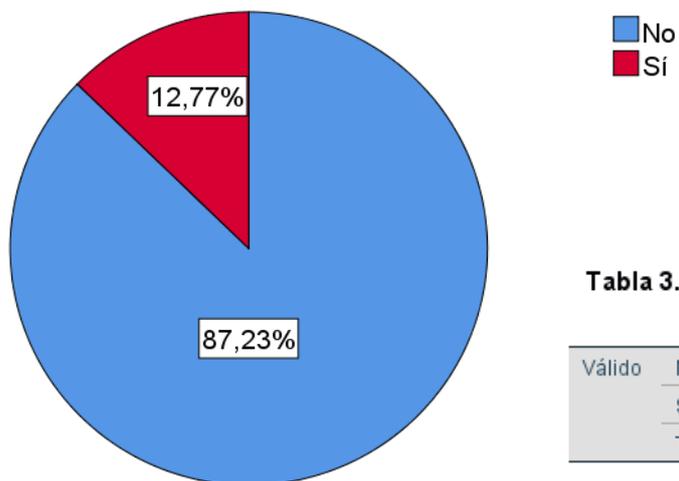


Tabla 3. Presencia de trasplante previo

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|-------|------------|------------|
| Válido | No | 41 | 87,2 |
| | Sí | 6 | 12,8 |
| | Total | 47 | 100,0 |

En lo relativo a las causas de trasplante de estos pacientes, cabe destacar que, a pesar de la variedad de éstas, se observa un patrón llamativo que se reparte en 3 causas principales (40,3% acumulado del total): insuficiencia renal crónica de origen no filiado (n=9, 19,1%), Síndrome de Alport (n=5, 10,6%) y nefropatía diabética (n=5, 10,6%). Otras causas con menor representación serían la glomerulonefritis membranoproliferativa (n=3, 6,4%), nefropatía intersticial (n=3, 6,4%), poliquistosis renal (n=3, 6,4%), glomerulonefritis mesangial IgA (n=2, 4,3%), glomerulonefritis membranosa (n=2, 4,3%), glomerulonefritis mesangial IgM (n=2, 4,3%) y la nefroangioesclerosis (n=2, 4,3%). El porcentaje restante se distribuye en otras causas con n=1 que se detallan en la tabla adjunta (Tabla 4.). Los antecedentes personales relevantes recogidos muestran que, para la cohorte estudiada el denominador común fue la combinación de hipertensión arterial (n=45, 95,7%) y obesidad (n=29, 61,7%), siendo el resto de los antecedentes de interés más bien un hallazgo individualizado para cada uno de los pacientes por su situación particular (por ejemplo insuficiencias valvulares, colitis infecciosa, bronquitis asmátiforme, conización cervical, meningioma, trombosis arterial, migrañas, consumo tóxico de alcohol, etc.).

Tabla 4. Causa de trasplante

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|---|------------|------------|
| Válido | IRC origen no filiado | 9 | 19,1 |
| | Sd. Alport | 5 | 10,6 |
| | Nefropatía diabética | 5 | 10,6 |
| | Glomerulonefritis Membranoproliferativa | 3 | 6,4 |
| | Nefropatía intersticial | 3 | 6,4 |
| | Poliquistosis Renal | 3 | 6,4 |
| | Glomerulonefritis Mesangial IgA | 3 | 6,4 |
| | Glomerulonefritis membranosa | 2 | 4,3 |
| | Glomerulonefritis Mesangial IgM | 2 | 4,3 |
| | Nefroangioesclerosis | 2 | 4,3 |
| | Hialinosis Focal y Segmentaria | 1 | 2,1 |
| | Hipoplasia de riñón | 1 | 2,1 |
| | Reflujo vesicoureteral | 1 | 2,1 |
| | Uropatía obstructiva | 1 | 2,1 |
| | Nefrectomía por litiasis | 1 | 2,1 |
| | Pielonefritis crónica | 1 | 2,1 |
| | Nefropatía lúpica | 1 | 2,1 |
| | Necrosis cortical postparto | 1 | 2,1 |
| | Vasculitis p-ANCA | 1 | 2,1 |
| | Nefrectomía por adenocarcinoma | 1 | 2,1 |
| | Total | 47 | 100,0 |

Hallazgos cutáneos

El principal objetivo de este estudio es cuantificar la aparición de lesiones dermatológicas y categorizarlas según su tipo, número y tiempo de aparición en meses. Para ello, se ha reflejado primeramente el número de pacientes que presentaron lesiones dermatológicas de algún tipo tras el trasplante renal, que fueron de 22 (46,8%) frente a 25 (53,2%) que no han desarrollado lesiones hasta el momento de la recogida de datos. Entre los pacientes afectados, haremos una distinción, a su vez, entre los que tenían lesiones no malignas (considerando dentro de este grupo lesiones preneoplásicas como la queratosis actínica e infecciosas como las verrugas víricas, pues estas dos fueron las únicas lesiones halladas) y, lesiones malignas (carcinoma basocelular, enfermedad de Bowen/eritroplasia de Queyrat, carcinoma epidermoide, melanoma y queratoacantoma). La incidencia del primer grupo fue de un 36,2% del total de la muestra, con n=17; mientras que, para el segundo grupo, la incidencia mostró un valor levemente inferior, de un 27,7% con n=13. (Tabla 5.)

Tabla 5. Presencia de alguna lesión dermatológica tras trasplante

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 25 | 53,2 | 53,2 | 53,2 |
| | Sí | 22 | 46,8 | 46,8 | 100,0 |
| | Total | 47 | 100,0 | 100,0 | |

Presencia de lesión maligna

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 34 | 72,3 | 72,3 | 72,3 |
| | Sí | 13 | 27,7 | 27,7 | 100,0 |
| | Total | 47 | 100,0 | 100,0 | |

Presencia de lesión no maligna

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|--------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válido | No | 30 | 63,8 | 63,8 | 63,8 |
| | Sí | 17 | 36,2 | 36,2 | 100,0 |
| | Total | 47 | 100,0 | 100,0 | |

Profundizando de manera un poco más detallada en el subtipo de lesión, ya dentro de los grupos de lesiones malignas y no malignas, las incidencias ordenadas de mayor a menor frecuencia encontradas en lesiones malignas fueron: carcinoma basocelular con una representación de n=10 (45,5%), Enfermedad de Bowen/Eritroplasia de Queyrat con n=5 (22,7%), carcinoma epidermoide con n=5 (22,7%), queratoacantoma con n=1 (4,5%) y melanoma con n=1 (4,5%). Por tanto, el grupo de cáncer cutáneo no melanoma es el mayoritario entre las lesiones malignas, aportando el 95,5% del total. De igual modo se realizó con las lesiones no malignas, dentro de las cuales se agruparon 2 tipos: queratosis actínicas en un número de n=13 (76,5%) y verrugas víricas con n=4 (23,5%). Por lo tanto, la lesión que aparecía con más frecuencia en los pacientes de la serie ha sido la queratosis actínica.

Para ambos grupos de lesiones, los porcentajes expresados hacen referencia al porcentaje frente al total de lesiones de ese tipo (malignas/no malignas), pero el porcentaje con respecto al total de lesiones sin importar su carácter queda reflejado en las tablas adjuntas (Tabla 6. y Tabla 7.).

Tabla 6. Lesiones Malignas por frecuencia

| | | Respuestas | | Porcentaje del total |
|--------------------------------|-----------------|------------|------------|----------------------|
| | | N | Porcentaje | |
| Lesiones Malignas ^a | Basocelular | 10 | 45,5% | 21,3% |
| | BowenQueyrat | 5 | 22,7% | 10,6% |
| | Epidermoide | 5 | 22,7% | 10,6% |
| | Queratoacantoma | 1 | 4,5% | 2,1% |
| | Melanoma | 1 | 4,5% | 2,1% |
| Total | | 22 | 100,0% | 46,8% |

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Tabla 7. Lesiones No Malignas por frecuencia

| | | Respuestas | | Porcentaje del total |
|--------------------------------|---------------------|------------|------------|----------------------|
| | | N | Porcentaje | |
| Lesiones Benignas ^a | Queratosis Actínica | 13 | 76,5% | 27,7% |
| | Verruga Vírica | 4 | 23,5% | 8,5% |
| Total | | 17 | 100,0% | 36,2% |

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

Como anexo a las lesiones tumorales, en este estudio también quedó recogido otro grupo de lesiones etiquetado como “*otras dermatopatías*”, dentro de las cuales se refleja un primer grupo mayoritario que no presentaba ninguna dermatopatía añadida (n=34, 72,3%), seguido de los grupos que si presentaban alguna alteración cutánea como las queratosis seborreicas (n=7, 14,9%), neurodermitis, léntigo solar, acné esteroide, intertrigo, rosácea, eccemas, etc (todas estas últimas englobadas en una subcategoría denominada “*otras*”, con n=6, 12,8%). (Tabla 8.).

Tabla 8. Otras Dermopatías por frecuencia

| | | Frecuencia | Porcentaje |
|--------|----------------------|------------|------------|
| Válido | Ninguno | 34 | 72,3 |
| | QueratosisSeborreica | 7 | 14,9 |
| | Otras | 6 | 12,8 |
| | Total | 47 | 100,0 |

Tiempo transcurrido hasta la aparición de lesiones

Como se ha reflejado en apartados anteriores, el hecho de no poder recoger la totalidad de los tratamientos inmunosupresores de la muestra de estudio ha llevado a que se centre la atención en el tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de las lesiones dermatológicas y, no en la carga inmunosupresora atribuida al tipo de fármaco. Además, los resultados obtenidos en este apartado se dividieron en función de si la lesión era maligna o no maligna. En cuanto a las lesiones no malignas, la media en meses hasta la aparición de lesiones se situó en 89,8 meses, con una desviación estándar de 36,5, mínimo de 25 meses y máximo de 166 meses. Sin embargo, para el caso de lesiones malignas, la media resultó ser de 85,6 meses, desviación estándar de 31,4, mínimo de 36 meses y máximo de 144 meses (Tabla 9.). En la tabla adjunta, dejando a un lado los valores explicados anteriormente, aparecen datos de valores “*válidos*” y valores “*perdidos*”, haciendo estos últimos alusión a aquellos pacientes que no presentaron neoplasias y, por tanto, sus valores en meses hasta la aparición de neoplasia tuvieron que dejarse como casillas en blanco en el programa estadístico *IBM SPSS Statistics 25* (si, por el contrario, se hubiesen rellenado con el valor 0, no hubieran aparecido como valores “*perdidos*”, pero hubieran afectado a la media de meses al contar como un valor más).

Tabla 9. Tiempo medio en meses hasta aparición de lesiones

| | | TiempoPrimeraNoMaligna Meses | TiempoPrimeraMaligna Meses |
|------------------|----------|---------------------------------|-------------------------------|
| N | Válido | 18 | 13 |
| | Perdidos | 29 | 34 |
| Media | | 89,83 | 85,62 |
| Desv. Desviación | | 36,542 | 31,383 |
| Mínimo | | 25 | 36 |
| Máximo | | 166 | 144 |

Discusión

Las neoplasias dermatológicas son la principal lesión tumoral que se manifiesta en pacientes adultos trasplantados, ya no sólo renales, sino de cualquier órgano sólido ⁴⁰. Este hecho es el resultado de una mezcla de varios factores de riesgo que, en su conjunto, crean un ambiente favorable para el desarrollo de dichas lesiones. Entre estos factores se encuentran los fármacos inmunosupresores asociados al trasplante, los factores de riesgo intrínsecos al paciente (edad actual, edad al trasplante, fototipo de piel, presencia de quemaduras solares severas previas, turismo de sol, etc.), algunas determinaciones genéticas ⁴¹ y, el efecto de la radiación ultravioleta. El papel de esta última es el más importante en el caso de este estudio pues, por las limitaciones ya nombradas en ocasiones previas, la carga ejercida por el tipo de tratamiento inmunosupresor no se ha podido estudiar. De esta manera, el papel de la radiación ultravioleta es variable según la localización geográfica en la que viva o haya vivido la persona afecta, pues el número de horas de exposición solar varía con ello. Así, algunos estudios demuestran la existencia de una variabilidad de periodos de tiempo hasta la aparición lesiones cutáneas en personas trasplantadas. Esto queda plasmado al comparar dos estudios recientes donde se presentan muestras de características similares, pero analizadas en distintos países: la primera de ellas estudiada en Países Bajos, con una media de 7-8 años (84-96 meses) hasta la aparición de lesiones malignas dermatológicas en pacientes trasplantados renales; frente a un periodo de latencia de menos de 3 años (menos de 36 meses) en una muestra recogida en Australia ^{42, 43}. En el caso de la muestra de 47 pacientes de nuestro estudio, el tiempo medio hasta la aparición de lesiones cutáneas parece asimilarse más al esquema de

tiempos de un país con una baja incidencia de horas de luz solar (y, por tanto, menor exposición a radiación ultravioleta) a pesar de tratarse de una localización geográfica, la nuestra, con clima subtropical. Esto queda reflejado en una media de 85,6 meses en el caso de lesiones malignas. Esto podría explicarse, por un lado, por diferencias en el fototipo de las poblaciones. En Australia dominan los tipos de piel claros, ojos azules o verdes con facilidad para las quemaduras solares mientras que, en Canarias, por su clima subtropical y los orígenes de la población, predomina una población con fototipos tipo III y IV con pieles más resistentes al sol. En Canarias, por otro lado, los trabajadores “al aire libre” suelen ir protegidos con sombrero, camisa y otras prendas, conscientes del papel del daño solar crónico.

Por un lado, y centrando ahora la atención sobre las lesiones malignas propiamente dichas, en nuestro estudio se observó una incidencia del 27,7% (n=13) de este tipo de lesiones (englobando como lesiones malignas encontradas carcinomas basocelulares, enfermedad de Bowen/eritroplasia de Queyrat, carcinoma epidermoide, queratoacantoma y melanoma). Un factor destacable, mencionado a lo largo de las publicaciones que abordan este tema, es la ratio establecida entre las frecuencias de carcinoma epidermoide y de carcinoma basocelular. En la población general no trasplantada, esta ratio se establece en valores que varían desde 1:2 hasta 1:4 a favor del carcinoma basocelular, mientras que, para pacientes trasplantados, esta ratio parece invertirse a favor del carcinoma epidermoide con valores de hasta 4:1 ⁴⁴. Sin embargo, los hallazgos encontrados en la muestra de nuestro estudio parecen contradecir estos datos, siguiendo una distribución 1:2 (n=5 para carcinoma epidermoide, n=10 para carcinoma basocelular), a pesar de tener lugar en pacientes trasplantados, pareciéndose más a los datos en población general. Sin embargo, la no inversión de esta ratio podría ser explicada por el pequeño tamaño muestral utilizado (n=47) o, también por las diferencias genéticas y, en los hábitos de exposición solar ^{45, 46, 47}; sucesos ya referidos por algunos estudios donde se encontraron hallazgos similares con ratios de 1,1:1 a favor del carcinoma basocelular, como es el caso de un estudio llevado a cabo en Portugal entre enero de 2008 y diciembre de 2014 por la Unidade de Investigacao em Dermatologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) por Garrido PMC y Borges-Costa J ⁴⁸.

En cuanto al carcinoma epidermoide de forma independiente, la literatura relata un aumento exponencial de su incidencia con el número de años de inmunosupresión tras el trasplante renal, a diferencia de un crecimiento lineal por parte del carcinoma basocelular ⁴⁹. Así, el riesgo de desarrollo de un carcinoma epidermoide en pacientes trasplantados renales es hasta 65 veces superior que el de la población general. Por ello, y según citan Bettina Burger et al. en su publicación del año 2015, más del 36% de todos los pacientes trasplantados e inmunosuprimidos desarrollarán al menos 1 carcinoma epidermoide ^{27, 50, 51}. Nuestros hallazgos con respecto a este campo reflejan que un 10,6% de la muestra con dichas características ya había desarrollado dicha lesión en el momento de la recogida de datos. En el caso del carcinoma basocelular, Garrido PMC et al. hallaron una incidencia del 8,1% frente al 21,3% de nuestra muestra, siendo ambos valores suficientes para invertir el ratio normalmente esperado en pacientes trasplantados, pero discrepando entre sí por un amplio margen ⁴⁸. Esta diferencia en porcentajes podría deberse, una vez más, al fototipo de las poblaciones, en general con tipos más altos en la brasileña que en la canaria.

En lo relativo a los hallazgos sobre la enfermedad de Bowen, los resultados de estudios previos parecen describir un patrón heterogéneo en cuanto a la incidencia de estas lesiones postrasplante. En la publicación de la serie recogida en Lisboa en 2017, con una muestra de 197 pacientes, la incidencia de enfermedad de Bowen es del 3,6% ⁴⁸ y, en un estudio brasileño publicado en 2018, se halló una incidencia del 9,6% en una muestra de 177 pacientes ³⁶. En el caso de nuestro estudio, los valores de incidencia se sitúan en torno al 10,6%, obtenido así un resultado no muy alejado de lo descrito en la muestra brasileña, pero sí discrepando de los hallazgos lusos ⁴⁸.

Otra lesión maligna destacable y que también fue recogida en el conjunto de datos fue el melanoma, cuyo riesgo de incidencia también se encuentra aumentado, aunque no con valores tan altos como las neoplasias cutáneas malignas no melanomas. En Europa, el riesgo de melanomas en pacientes trasplantados renales aumenta de 1,6 a 3,4 veces ⁵², pero existen estudios con muestras significativas donde no se han recogido datos de melanomas de nueva aparición tras el trasplante ⁴⁸. Esto no fue el caso de la muestra a estudio aquí presentada, pues en ella se registró la incidencia de un melanoma de nueva aparición (representando el 2,1% del total de los pacientes y el 4,5% de las lesiones malignas).

Por otro lado, en relación con las lesiones estrictamente benignas en pacientes trasplantados, otro aspecto ampliamente mencionado en la literatura es la aparición de verrugas virales de *novo* tras el trasplante, hallazgo que también pudo encontrarse entre nuestros pacientes, pero con variaciones en las cifras de incidencia. Otro aspecto citado en la literatura es el riesgo de asociación entre verrugas virales y cáncer cutáneo, que sólo ha sido demostrado de forma estadísticamente significativa en pacientes con más de 10 lesiones víricas y, sobre todo, en asociación con carcinoma epidermoide y, no tanto con el carcinoma basocelular⁵³. El estudio llevado a cabo en Brasil entre febrero de 2014 y diciembre de 2015 previamente citado con una muestra de 177 pacientes refleja, como queda referido en el artículo, una incidencia de verrugas virales del 30%, la mayoría de ellas localizadas en zonas fotoexpuestas³⁶. Por otro lado, la incidencia de estas lesiones en nuestra muestra fue de 8,5%, con n=4 sobre un total de 47 participantes (tabla 7.). Estos hallazgos, inferiores a los reflejados en la literatura, pueden ser producto del reducido tamaño muestral, así como de un período de seguimiento no lo suficientemente prolongado. Otro factor que puede influir en la obtención de estos datos es el hecho de que, al tratarse de lesiones puramente benignas, en muchas ocasiones cuando se desarrollan estas lesiones no se contacta con el Servicio de Dermatología correspondiente, sino que se tratan y registran por el especialista que las diagnostique. Además, son lesiones difíciles de cuantificar pues pueden ser numerosas, lo cual hace que los datos obtenidos no sean totalmente exactos algunas veces.

En el caso de pacientes trasplantados renales, un motivo de consulta frecuente en los servicios de dermatología suelen ser lesiones preneoplásicas, mayormente representadas por las queratosis actínicas. Dichas lesiones se han asociado a mayor edad, inmunosupresión más prolongada, uso de azatioprina dentro del esquema inmunosupresor y, la presencia de neoplasias cutáneas previas⁴⁸. En los estudios existentes, Fernandes S. et al. reflejan una incidencia del 5% en pacientes trasplantados renales⁵⁴, mientras que, en contrapartida, otros como Borges-Costa, J et al obtuvieron valores de alrededor del 24%⁴⁷. De este modo, la incidencia del 27,7% (n=13) hallada en nuestro estudio parece tener más correlación con el segundo grupo de investigadores.

Conclusiones:

1. Las 3 causas principales (40,3% acumulado del total) de trasplante renal en nuestra serie fueron la insuficiencia renal crónica de origen no filiado (19,1%), Síndrome de Alport (10,6%) y nefropatía diabética (10,6%).
2. La incidencia de lesiones malignas en nuestra serie fue del 27,7%.
3. La lesión maligna encontrada con mayor frecuencia fue el carcinoma basocelular (45,5%).
4. El grupo de cáncer cutáneo no melanoma es el mayoritario de lesiones malignas aportando el 95,5% del total de las mismas.
5. La ratio carcinoma epidermoide/basocelular de nuestra muestra sigue una distribución 1:2 a pesar de tener lugar en pacientes trasplantados.
6. El tipo de lesión hallada en mayor número de pacientes en nuestra muestra fue la queratosis actínica (27,7%).
7. La incidencia de verrugas víricas en nuestra serie fue de 8,5%, sobre el total de los 47 participantes.
8. La media de meses hasta la aparición de las lesiones no malignas se situó en 89,8 meses y en las lesiones malignas en 85,6 meses en nuestra muestra.
9. La alta incidencia de lesiones cutáneas invita a reflexionar acerca de la necesidad de un seguimiento dermatológico estrecho y periódico de los pacientes trasplantados renales, pues cerca de un 50% de nuestra muestra ya presentaba algún tipo de lesión cutánea al momento del estudio. Esto podría complementarse con la formación de los pacientes en la auto examinación cutánea y el reconocimiento de las distintas lesiones, pues ello desembocaría en un diagnóstico precoz de las mismas en muchas ocasiones.

Limitaciones del estudio

A lo largo de la realización de este estudio surgieron una serie de limitaciones. En primer lugar, aquellas intrínsecas a la realización de un estudio retrospectivo, dentro de las cuales se encuentran el posible sesgo de información acerca de las lesiones en las historias clínicas, la obtención de datos a partir de historias y no a partir del propio paciente en consulta, la posibilidad de pérdida en el seguimiento de los pacientes por abandono de los controles periódicos así como la necesidad de tamaños muestrales amplios para llegar a conclusiones estadísticas significativas. Por otro lado, nos enfrentamos a las limitaciones propias de la pandemia por el nuevo coronavirus que ha paralizado la mayoría de las actividades a nivel mundial. Esta detención ha provocado que la recopilación de datos que llevábamos a cabo en los meses previos tuviera que darse por finalizada antes de lo esperado, impidiéndonos recoger los datos sobre de los tratamientos inmunosupresores que recibían los pacientes de nuestra muestra. Por ello, finalmente este apartado no se incluyó en nuestro trabajo. Sin embargo, el resto de los datos pudieron ser recogidos con normalidad y nos permitieron llevar a cabo el estudio.

¿Qué hemos aprendido realizando este Trabajo de Fin de Grado?

Los conocimientos adquiridos realizando este Trabajo de Fin de Grado no se limitan sólo a los conocimientos dermatológicos, si bien es cierto que estos representan la base del estudio y son de vital importancia, creemos que no son el objetivo final de realizar un trabajo de estas características. Con respecto al resto de áreas, consideramos que es importante recalcar una serie de habilidades adquiridas a lo largo del proceso:

- Manejo del programa de interfaz hospitalaria SAP para la recopilación de datos de la muestra objeto de estudio a partir de sus historias clínicas, indagando en los respectivos episodios para llegar hasta los hallazgos dermatológicos y otros datos necesarios para la realización de nuestro trabajo.
- Obtención de datos a partir de historias clínicas en formato físico, así como la solicitud de éstas a través de los trámites correspondientes en el Hospital Universitario de Canarias para la prestación de las mismas.
- Manejo estadístico de los datos en el programa *IBM SPSS 25*. Ello engloba el volcado de datos en el programa, así como la obtención de distintos tipos de gráficas y el uso de estadísticos simples y multivariable.
- Obtención de información a partir de fuentes de calidad, así como la revisión sistemática de artículos científicos relacionados con la temática del trabajo. Además, síntesis y análisis de dicha información y su incorporación en un modelo fijado de trabajo.
- Aprendizaje acerca de la estructura de publicaciones científicas, tanto en distribución como en formato, aplicando parte de estos conocimientos a la realización de la estructura de nuestro trabajo.

Por ello, concluimos que estos puntos representan capacidades importantes de cara a la práctica médica que nos espera en un futuro cercano y, por ende, necesario que sean adquiridas en esta etapa de nuestra formación. Estos conocimientos sientan las bases de un aspecto que cada vez cobra mayor relevancia en el ámbito científico; la investigación clínica, pilar fundamental del avance en la Medicina y necesario para cualquier médico actual.

Bibliografía

1. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: Report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005; 9: 10-5.
2. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, Larson PO, Hruza GJ. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 715-9.
3. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther* 2011; 11: 763-9.
4. Vimercati L, De Maria L, Caputi A, Cannone ESS, Mansi F, Cavone D et al. Non-Melanoma Skin Cancer in Outdoor Workers: A Study on Actinic Keratosis in Italian Navy Personnel. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 2321.
5. Philipp-Dormston WG. Field cancerization: From molecular basis to selective field-directed management of actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015; 46: 115–21.
6. Zavattaro E, Fava P, Veronese F, Cavaliere G, Ferrante D, Cantaluppi V et al. Identification of Risk Factors for Multiple Non-Melanoma Skin Cancers in Italian Kidney Transplant Recipients. *Medicina* 2019; 55: 279.
7. Zink A, Tizek L, Schielein M, Böhner A, Biedermann T, Wildner M. Different outdoor professions have different risks: A cross-sectional study comparing non-melanoma skin cancer risk among farmers, gardeners and mountain guides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: 1695–701.
8. Milon A, Bulliard JL, Vuilleumier L, Danuser B, Vernez D. Estimating the contribution of occupational solar ultraviolet exposure to skin cancer. *Br J Dermatol* 2014; 170: 157–64.
9. Reinau D, Weiss M, Meier CR, Diepgen TL, Surber C. Outdoor workers' sun-related knowledge, attitudes and protective behaviours: A systematic review of cross-sectional and interventional studies. *Br J Dermatol* 2013; 168: 928–40.
10. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002; 146: 1-6.
11. Hoey SEH, Devereux CEJ, Murray L, Catney D, Gavin A, Kumar S et al. Skin cancer trends in Northern Ireland and consequences for provision of dermatology services. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1301–7.

12. Green A. Changing patterns in incidence of nonmelanoma skin cancer. *Epithelial Cell Biol* 1992; 1: 47–51.
13. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989; 262: 2097–100.
14. American Cancer Society. Detailed guide: skin cancer–basal and Squamous cell. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1XWhat_are_the_key_statistics_for_skin_cancer_51.asp?rnav=cri
15. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and etiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 66:50-2.
16. Rastrelli M, Tropea S, Rossi CR, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In Vivo* 2014; 28: 1005-11.
17. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A et al. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2007; 3: 364-80.
18. Cegielska A, Dębska-Ślizień A, Moszkowska G, Imko-Walczuk B, Rutkowski B. Association Between HLA Type and Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2016; 48: 1608-10.
19. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
20. Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1-20.
21. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE, van Leeuwen MT, Stewart JH, Law M et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
22. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
23. Sułowicz J, Wojas-Pelc A, Ignacak E, Krzanowska K, Kuźniewski M, Sułowicz W. Comparison of the incidence of skin cancers in patients on dialysis and after kidney transplantation. *Postepy Dermatol Alergol* 2017; 34: 138-42.
24. Birkel SA, Løkkegaard H, Storm HH. Cancer risk in patients on dialysis and after renal transplantation. *Lancet* 2000; 355: 1886-7.
25. Boyd AS, Stasko T, Cameron GS, Russell M, King LE Jr. Histologic features of actinic keratoses in solid organ transplant recipients and healthy controls. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 217-21.

26. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2012; 367: 329-39.
27. Jensen P. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 307.
28. Penn I. Post-Transplant Malignancy: the role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000; 23: 101-13.
29. Penn I. Cancers in Renal Transplant Recipients. *Adv Ren Replace Ther* 2000; 7: 147-56.
30. Hafner J, Künzi W, Weinreich T. Malignant Fibrous Histiocytoma and Atypical Fibroxanthoma in Renal Transplant Recipients. *Dermatology* 1999; 198: 29-32.
31. Wehrli B, Janzen D, Shokeir O, Masri B, Byrne S, Connell J. Epithelioid Angiosarcoma Arising in a Surgically Constructed Arteriovenous Fistula. *Int J Dermatol* 1998; 22: 1154-9.
32. Kibe Y, Kishimoto S, Kato HN, Yasuno H, Yasumura T, Oka T. Angiosarcoma of the scalp associated with renal transplantation. *Br J Dermatol* 1997; 136: 752-6.
33. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancer after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681–91.
34. Ulrich C, Kanitakis J, Stockfleth E, Euvrard S. Skin cancer in organ transplant recipients: Where do we stand today? *Am J Transplant* 2008; 8: 2192–98.
35. Howard MD, Su JC, Chng AH. Skin cancer following solid organ transplantation: A review of risk factors and models of care. *Am J Clin Dermatol* 2018; 19: 585–97.
36. Oliveira W, Tirico M, Souza A, Codarin F, Silva L, Festa Neto C. Skin lesions in organ transplant recipients: a study of 177 consecutive Brazilian patients. *Int J Dermatol* 2019; 54: 440-8.
37. Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.
38. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the convert trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-42.

39. Ying T, Wong G, Lim W, Kanellis J, Pilmore H, Campbell S et al. De novo or early conversion to everolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based linkage study. *Am J Transplant* 2018; 18: 2977-86
40. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arndt R, Christophers E. Skin diseases following organ transplantation risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc* 2001; 33: 1848–53.
41. Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt PM. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 27–34.
42. Gupta AK, Cardella CJ, Haberman HF. Cutaneous malignant neoplasms in patients with renal transplants. *Arch Dermatol* 1986; 122:1288-93
43. Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff LP, Clunie GJ. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87:177
44. Proby CM, Wisgerhof HC, Casabonne D, Green AC, Harwood CA, Bouwes Bavinck JN. The epidemiology of transplant: associated keratinocyte cancers in different geographical regions. *Cancer Treat Res* 2009; 146: 75-95.
45. Tessari G, Naldi L, Boschiero L, Minetti E, Sandrini S, Nacchia F et. al. Incidence of primary and second cancers in renal transplant recipients: a multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2013; 13: 214-21.
46. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 498-504.
47. Borges-Costa J, Vasconcelos JP, Travassos AR, Guerra J, Santana A, Weigert A et al. Cancro cutâneo em doentes com transplante renal: Incidência e associações com fatores clínicos e sociodemográficos. *Acta Med Port* 2013; 26: 123-6.
48. Garrido PMC, Borges-Costa J. Skin disorders in renal transplant recipients: a retrospective study. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 638–41.
49. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.
50. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852–8.

51. Kovach BT, Stasko T. Skin cancer after transplantation. *Transplant Rev* 2009; 23: 178–89.
52. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 1-17.
53. Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 167–76.
54. Fernandes S, Carrelha AS, Marques Pinto G, Nolasco F, Barroso E, Cardoso J. Patologia Dermatológica em Doentes Transplantados Hepáticos e Renais Referenciados à Consulta de Dermatologia e Venereologia. *Acta Med Port* 2013; 26: 555-63.

Anexos

- Anexo 1: Documento de aceptación por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
- Anexo 2: Cuaderno de Recogida de Datos.

Anexo 1: Documento de aceptación por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

ULL | Universidad de La Laguna

Servicio Canario de la Salud
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

11 DIC 2019

COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS
(C.I.M.) del OHC (Promovido por S.C. Tenerife)

ENVIADO RECIBIDO

Nº

Facultad de Medicina

Propuesta de Trabajo fin de grado

D. Luis Pallé Martínez y Dña. Andrea Vizcaino Azola alumnos de 6º curso del grado de Medicina, solicita la admisión de su proyecto trabajo fin de grado titulado "Estudio epidemiológico de las lesiones cutáneas en pacientes trasplantados", dirigido por las Doctoras Marta García Bustinduy y María Arteaga Henríquez cuyo esquema de trabajo se resume debajo, para ser presentado y evaluado como trabajo fin de grado en la convocatoria del 20 de mayo de 2020.

La Laguna, a 11 de Diciembre de 2019

El Alumno Luis Pallé Martínez (email: luis.palle.martinez1@gmail.com)

La Alumna Andrea Vizcaino Azola (email: andvizarz@gmail.com)

Firma

Vº Bº Tutor/es

Esquema de trabajo (máximo 150 palabras)

Los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo aumentado de desarrollar queratosis actínicas y, cáncer cutáneo, así como otras lesiones asociadas a su estado inmunológico. La exposición crónica a la radiación ultravioleta es el factor de riesgo principal para desarrollar cáncer cutáneo. La situación de las Islas, así como el número de pacientes trasplantados renales nos ha llevado a diseñar un estudio observacional retrospectivo en el que se analizará una muestra de pacientes trasplantados renales en el Hospital Universitario de Canarias desde el año 2004 hasta el 2007, con el objetivo de estudiar la incidencia y tipo de lesiones dermatológicas malignas y benignas que hayan aparecido postrasplante. El objetivo secundario será conocer, en función del tiempo desde la intervención y, el tipo de tratamiento inmunosupresor, el número y las características de las

lesiones. Para ello se analizará una muestra de pacientes cuyos datos serán recogidos de manera anónima, mediante la asignación de códigos.

Anexo 2: Cuaderno de Recogida de Datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO DEL PACIENTE:

CÓDIGO DEL PROTOCOLO: CACUT-TXR-2019-01

TÍTULO: “ESTUDIO DEL CÁNCER CUTÁNEO EN PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES Y SU RELACIÓN CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO”

CENTRO: COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

INSTRUCCIONES GENERALES PARA EL INVESTIGADOR

CUANDO COMPLETE ESTE CRD, POR FAVOR:

- USO BOLÍGRAFOS DE TINTA NEGRA
- ASEGÚRESE DE QUE TODO LO QUE ESCRIBA ESTÉ CLARO Y LEGIBLE, PREFERIBLEMENTE EN LETRA DE IMPRENTA
- PARA CORREGIR CUALQUIER ERROR, TACHE CON UNA LÍNEA EL ÍTEM ERRÓNEO DE FORMA QUE QUEDE LEGIBLE Y, ESCRIBA AL LADO EL DATO CORRECTO
- PONGA SUS INICIALES Y FECHA EN TODOS LOS CAMBIOS QUE REALICE
- NO UTILICE FLUIDOS CORRECTORES
- SI ES IMPOSIBLE OBTENER ALGUNA INFORMACIÓN, POR FAVOR, INDIQUE LA RAZÓN POR LA CUAL DICHA INFORMACIÓN NO ESTÁ DISPONIBLE
- ESCRIBA EN LOS CAMPOS ABIERTOS

INCLUSIÓN DEL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

El paciente ha cumplido todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión

Los pacientes/ tutores legales del sujeto de la investigación fueron informados oralmente y por escrito sobre los objetivos, métodos y riesgos potenciales de la investigación clínica y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio CACUT-TXR-2018

El paciente ha recibido la hoja de información en fecha:

El paciente ha firmado el consentimiento informado por escrito el:

Firma del investigador

Código:

SEXO

- **Hombre**
- **Mujer**

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE TRASPLANTE:

CAUSA DE TRASPLANTE:

TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES:

| FECHA | TTO |
|--------------|------------|
| | |

OTRAS CAUSAS DE INMUNOSUPRESIÓN:

- **Sí: cuáles y desde cuándo →**
- **No**

Código:

COMORBILIDADES:

| | PREVIAS A TX |
|--------------|---------------------|
| CV | |
| RES | |
| N | |
| GU | |
| D | |
| E | |
| R | |
| AI | |
| Otras | |

CV: cardiovasculares; RES: respiratorias; N: neurológicas; GU: genitourinarias; D: digestivas; E: endocrinas; R: reumatológicas; AI: autoinmunes

Código:

LESIONES CUTÁNEAS:

| NEOPLASIA | NÚMERO | FECHA |
|---|---------------|--------------|
| Verruga vírica | | |
| Queratosis actínica/ cuerno cutáneo | | |
| Enfermedad de Bowen/ Eritroplasia de Queyrat | | |
| Queratoacantoma | | |
| Carcinoma epidermoide | | |

| | | |
|---|--|--|
| Carcinoma verrucoso | | |
| Carcinoma basocelular | | |
| Papulosis bowenoide | | |
| Melanoma | | |
| Carcinoma de Merkel | | |
| Linfoma cutáneo T | | |
| Otras neoplasias cutáneas menos frecuentes | | |

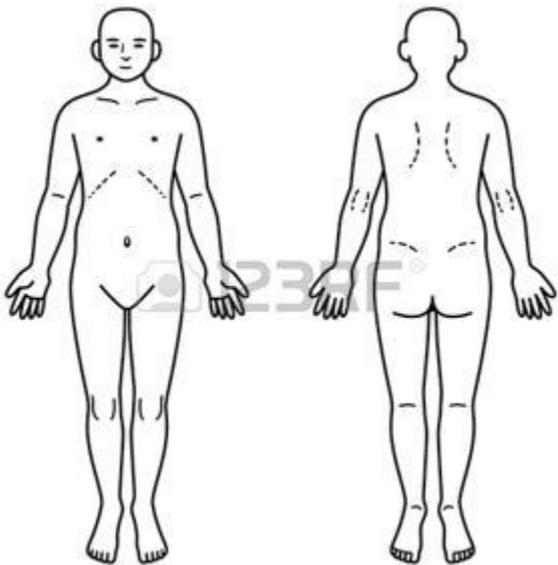
OTRAS DERMOPATÍAS:

- Sí: cuáles y cuándo
- No

PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTI HPV:

- Sí → serotipos:
- No

ESTUDIO DEL CARCINOMA EPIDERMOIDE:

| | |
|--|---|
| TAMAÑO TUMORAL | |
| <p>LOCALIZACIÓN</p>  | <ul style="list-style-type: none"> - CABEZA Y CUELLO - EESS - TRONCO - EEII |
| PROFUNDIDAD HISTOLÓGICA | |
| PROFUNDIDAD TUMORAL | |
| <p>INVASIÓN PERINEURAL +/- CLÍNICA ASOCIADA</p> | <p>NEURO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SÍ - NO <p>CLÍNICA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - SÍ <ul style="list-style-type: none"> ○ ESPECIFICAR: - NO |
| <p>DIÁMETRO DE LOS NERVIOS AFECTOS</p> | |
| <p>Código:</p> | |
| <p>DIFERENCIACIÓN (GRADOS DE BRODERS)</p> | |
| <p>NÚMERO DE MITOSIS (VELOCIDAD DE CRECIMIENTO)</p> | |
| <p>VARIANTE HISTOLÓGICA (ADENOESCAMOSO, DESMOPLÁSICO)</p> | |
| <p>ENFERMEDAD METASTÁSICA</p> | <ul style="list-style-type: none"> - SÍ <ul style="list-style-type: none"> ○ FECHA: - NO |
| <p>EXPLORACIÓN FÍSICA</p> | <ul style="list-style-type: none"> - ADENOPATÍAS <p>SÍ</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TIPO: ○ FECHA: <p>NO</p> |

| | |
|--|--|
| | - METÁSTASIS CUTÁNEAS SÍ ○ LOCALIZACIÓN: ○ FECHA: NO |
| PRUEBAS COMPLEMENTARIAS DERIVADAS | |
| FALLECIMIENTO | SÍ - FECHA: NO |

ANAMNESIS

RAZA:

Fototipo: 1 2 3 4 5 6

FUMADOR:

- Sí /IPA
- No
- Exfumador: tiempo →

| | |
|---|-------------------------------|
| QUEMADURAS EN LA INFANCIA | - SÍ - NO - DESCONOCIDO |
| PROFESIÓN | - |
| EXPOSICIÓN SOLAR (LABORAL, ACTIVIDADES...) | - SÍ - NO - DESCONOCIDO |

COMENTARIOS:

Firma del investigador