

# Inmunosupresores y cáncer de piel

## Immunosuppressive drugs and skin cancer

Ricardo Luis Galimberti<sup>1</sup>, María Florencia Rodríguez Chiappetta<sup>2</sup>, Damián Ferrario<sup>2</sup>, Gastón Néstor Galimberti<sup>3</sup>

### Resumen

El trasplante de órganos, uno de los avances más sorprendentes de la medicina junto con el desarrollo de agentes inmunosupresores cada vez más eficaces, modificó el curso de enfermedades terminales devastadoras. Sin embargo, esta práctica médica nos enfrenta a una población cada vez más longeva que padece las complicaciones secundarias de la inmunosupresión crónica, necesaria para asegurar la supervivencia del injerto. La elevada incidencia de neoplasias internas y, en particular, cutáneas plantea la necesidad de un manejo interdisciplinario. En este sentido, el médico dermatólogo desempeña un papel protagónico en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de estos procesos malignos (Dermatol Argent 2010;16(4):278-282).

**Palabras clave:** *inmunosupresores, cáncer de piel, sirolimus, sarcoma de Kaposi.*

### Abstract

Organ transplantation and the development of more efficient immunosuppressive drugs, are one of the most amazing advances of medicine that modified the course of devastating terminal diseases. However, this medical practice faces us with a longer living population that suffers the complications due to chronic immunosuppression necessary to assure the survival of the graft. The high incidence of internal malignancies, and above all of skin cancer, requires a multidisciplinary approach and portents a leading role for dermatologists, in the prevention, diagnosis and treatment of these malignancies (Dermatol Argent 2010;16(4):278-282).

**Key words:** *immunosuppressive drugs, skin cancer, sirolimus, Kaposi's sarcoma.*

### Introducción

En 1954, Murray<sup>1</sup> modificó los horizontes de la medicina al realizar con éxito el primer trasplante de órgano humano (trasplante renal) y obligó a profundizar el conocimiento del *sistema inmunitario*. El procedimiento es una opción terapéutica para pacientes con determinadas enfermedades terminales. El desarrollo de agentes inmunosupresores cada vez más eficaces asegura la funcionalidad del órgano trasplantado y prolonga la supervivencia posterior, pero también se asocia con un riesgo elevado de contraer distintos cánceres, en particular de piel y relacionados con virus.<sup>2</sup>

Este artículo describe las características generales de los cánceres de piel que se observan con mayor frecuencia en los pacientes trasplantados, como consecuencia del uso de agentes inmunosupresores. Asimismo, explica el mecanismo de acción y la evolución en el tiempo de estos fármacos, haciendo hincapié en el sirolimus, un inmunosupresor con características que lo diferencian del resto.

### Vigilancia inmunitaria, epidemiología y factores de riesgo

El sistema inmunitario tiene por función principal proteger al organismo de agentes extraños, que comprenden microbios

**Fecha de recepción:** 29/3/2010 | **Fecha de aprobación:** 10/6/2010

1. Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Italiano. Profesor Titular de Dermatología, UBA. Profesor asociado de la Escuela de Medicina del Hospital Italiano.
2. Médico asociado del Hospital Italiano, Servicio de Dermatología.
3. Médico de planta del Hospital Italiano, Servicio de Dermatología. Profesor asistente de la Escuela de Medicina del Hospital Italiano.

Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Rep. Argentina.

### Correspondencia

Dr. Ricardo Galimberti. Hospital Italiano de Buenos Aires. Servicio de Dermatología. Gascón 450, CABA, Rep. Argentina | e-mail: ricardo.galimberti@hospitalitaliano.org.ar

(bacterias, parásitos, hongos y virus), células tumorales y tejidos u órganos trasplantados. Por consiguiente, en situaciones de inmunosupresión, como sucede en los receptores de trasplantes, se pierden los controles esenciales sobre el crecimiento de determinadas células y sobre los procesos infecciosos. Esto determina un aumento en la incidencia de neoplasias e infecciones como complicaciones secundarias del tratamiento inmunosupresor.

Para la mayoría de los pacientes trasplantados, el cáncer de piel representa el proceso maligno más frecuente, responsable de un aumento de la morbilidad y, en ocasiones, de la mortalidad. Su incidencia se relaciona tanto con el tiempo como con el tipo de inmunosupresión, y presenta características epidemiológicas y un comportamiento biológico que difieren de los observados en la población general y que se detallan en el Cuadro 1.<sup>3-6</sup>

Si bien existen determinadas condiciones que se asocian con el desarrollo de cáncer de piel independientemente de la población que se considere (edad avanzada, exposición a la radiación ultravioleta como factor fundamental y fototipos cutáneos I, II y III de Fitzpatrick), los pacientes trasplantados presentan factores de riesgo que parecen aumentar la susceptibilidad y la incidencia de esta neoplasia en el período postrasplante. Éstos comprenden:

1. El antecedente previo de melanoma o de cáncer de piel no melanoma, que en estos pacientes se relaciona con un riesgo elevado de metástasis.
2. La presencia de lesiones preneoplásicas como queratosis actínicas o queratoacantomas, que se asocian con un riesgo importante de transformación y, por lo tanto, requieren tratamiento exhaustivo en todos los casos.
3. el tiempo, el grado y el tipo de inmunosupresión, porque al alterar la vigilancia inmunitaria, cuanto más intenso y prolongado sea el esquema inmunosupresor mayor será la inmunosupresión y el riesgo de cáncer de piel.
4. La presencia de infección por virus papiloma humano (HPV) y por herpes virus 8 (HHV8), un virus oncogénico responsable del SK.<sup>4,9</sup>

### Fármacos inmunosupresores

El funcionamiento adecuado de un injerto sólo puede asegurarse por medio de la inmunosupresión con agentes externos denominados *fármacos inmunosupresores*, que, al inhibir o bloquear uno o varios pasos de la respuesta inmunitaria, reducen o evitan el rechazo del órgano trasplantado.

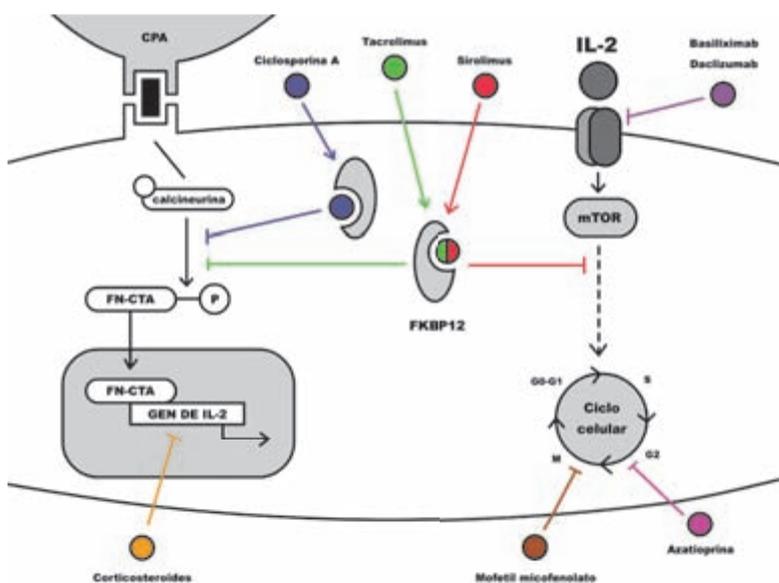
**CUADRO 1.** CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CÁNCER DE PIEL EN TRASPLANTADOS.<sup>3-6</sup>

- Incidencia mayor que la de la población general (carcinoma espinocelular [CEC]: 65 veces; carcinoma basocelular [CBC]: 10 veces; sarcoma de Kaposi [SK]: 84 veces, y melanoma maligno [MM]: 3,4 veces).<sup>7,8</sup>
- Más agresivo, de rápido crecimiento y recurrente.
- Mayor potencial metastásico.
- Suele ser múltiple.
- Suele presentar patrones histológicos de alto grado con invasión perineural, de cartilago, tejido subcutáneo y hueso.
- El riesgo de desarrollarlo varía según el órgano trasplantado, hecho que se relaciona con el nivel de inmunosupresión requerido: es mayor para el trasplante cardíaco, y lo siguen los trasplantes renal y hepático (corazón > riñón > hígado).
- Presenta una curva bifásica de incidencia que se relaciona con la edad al momento del trasplante. Los mayores de 50 años muestran un aumento del riesgo 4 a 6 años posteriores al trasplante, mientras que en menores de 50 años el riesgo es más tardío, 10 a 12 años luego del trasplante.
- El carcinoma espinocelular es el cáncer de piel predominante en esta población y presenta una proporción inversa a la observada normalmente con el carcinoma basocelular (CEC:CBC=2-3:1).

**CUADRO 2.** FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES. (CUADRO MODIFICADO DE: MOLONEY FJ, DE FREITAS D, CONLON PJ, MURPHY GM. RENAL TRANSPLANTATION, IMMUNOSUPPRESSION AND THE SKIN: AN UPDATE. PHOTODERMATOL PHOTOIMMUNOL PHOTOMED 2005;21:1-8.)<sup>10</sup>

Clase	Genérico	Nombre	Mecanismo de acción
<b>Inductores</b>	Muromanab-CD3	Orthoclone OKT®	Anti-CD3, bloquea la activación del linfocito T.
	Globulina antitimocito	Thymoglobulin®	Anticuerpo policlonal antilinfocitos T.
	Basiliximab	Simulect®	Anticuerpo quimérico: inhibe señalización vía receptor de IL-2.
	Daclizumab	Zenapax®	Anticuerpo humanizado: inhibe señalización vía receptor de IL-2.
	Rituximab	Rituxan®	Anti-CD20: citotoxicidad celular de linfocitos B.
<b>(-) Calcineurina</b>	Ciclosporina A	Sandimmune®/Neoral®	Complejo ciclosporina A-ciclofilina: inhibición de calcineurina.
	Tacrolimus/FK506	Prograf®	Complejo tacrolimo-FKB12: inhibición de calcineurina.
<b>Antimetabolitos</b>	Azatioprina	Azasan®/Imuran®	Análogo de purinas: inhibición de síntesis de purinas.
	Mofetil micofenolato	CellCept®	Inhibición de la síntesis <i>de novo</i> de purinas.
<b>Macrólido</b>	Rapamicina/sirolimus	Rapamune®	Complejo sirolimus-FKB12: inhibición de la actividad de quinasa de mTOR, inhibición del ciclo celular.

Desde los años 50, el arsenal de inmunosupresores se incrementó en forma notable (Cuadro 2) en relación con el aumento de la investigación científica dirigida a desarrollar fármacos cada vez más específicos, con menos efectos adversos y toxicidades limitantes, que se extiende hasta la actualidad.<sup>10</sup> Los corticoides fueron los primeros fármacos inmunosupresores utilizados durante la *era experimental*, que se extendió desde 1954 hasta la introducción de la azatioprina en 1962. Con posterioridad, en 1983, comenzó la *era de la ciclosporina*, que significó un cambio radical en la supervivencia postrasplante como también en la incidencia de neoplasias. Finalmente, en 1990, se inició lo que se conoce como *era moderna*, que se extiende hasta nuestros días, marcada por la introducción de tacrolimus y mofetil micofenolato (1994), sirolimus (1999) y nuevos métodos de in-



**Figura 1.** Mecanismo de acción de los principales fármacos inmunosupresores.

munosupresión (oligonucleótidos antisentido, inmunotoxinas, CTLA4-Ig); estos últimos, en su mayoría, no se encuentran disponibles para el uso clínico, pero representan nuevas vías de investigación que guardan grandes promesas para el futuro.<sup>11</sup>

Los fármacos inmunosupresores tienen distintos mecanismos de acción (**Figura 1**): bloquean o inhiben diferentes puntos de la cascada inmunitaria para generar un nivel de inmunosupresión suficiente, que evite el rechazo del órgano trasplantado.<sup>12-14</sup> Sin embargo, la alteración de la respuesta inmunitaria casi cuadruplica el riesgo de desarrollar neoplasias en los pacientes trasplantados en comparación con la población general.

Como concepto básico, existen 2 mecanismos por medio de los cuales los inmunosupresores aumentan el riesgo de cáncer.<sup>3</sup>

En primer término, por **efecto carcinogénico directo**, bien documentado para la azatioprina y la ciclosporina, fármacos que aumentan el riesgo y la incidencia de CEC, y de linfoma y CBC, respectivamente. La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que, en condiciones normales, se convierte en 6-tioguanina (6-TG), su forma activa, y se acumula en el ADN de los queratinocitos. Los años de uso demostraron que tiene un efecto promotor tumoral y que, junto con sus metabolitos, aumenta la fotosensibilidad a la radiación ultravioleta (RUV) e incrementa la carcinogénesis. La exposición solar, en especial la radiación UVA, transforma a la 6-TG en especies reactivas del oxígeno que provocan daño directo al ADN con la consecuente aparición de mutaciones y aumento del riesgo de cáncer de piel. La ciclosporina es un fármaco que deriva del hongo *Tolypocladium inflatum*. La mayoría de los trabajos publicados sugieren que ejerce un efecto carcinogénico directo a través del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), al provocar su sobreexpresión y el consiguiente desarrollo de tumores independientemente del sistema inmunitario. Además, se demostró que la administración de anticuerpos dirigidos contra este factor bloquea la carcinogénesis inducida por ciclosporina.<sup>11-13</sup>

En segundo término, por **alteración de la vigilancia inmunitaria**, que conduce a inmunosupresión crónica y altera los procesos que, en condiciones normales, detectan y eliminan lesiones preneoplásicas.

## Rapamicina (sirolimus) y sarcoma de Kaposi

Hace más de 30 años, a partir de una muestra de suelo de la isla Rapa Nui (isla de Pascua), situada en la Polinesia, se aisló la *rapamicina*, más conocida como *sirolimus*; un antibiótico macrólido que se obtiene por fermentación de *Streptomyces hygroscopicus*. Si bien en un principio se destacaron sus propiedades antifúngicas, con el tiempo comenzaron a aparecer informes sobre su actividad inmunosupresora, lo que le valió su aprobación como fármaco para la prevención del rechazo agudo en trasplantes renales, en 1999, por parte de la FDA (*Food and Drug Administration*). En la actualidad, se sabe que el *sirolimus* no sólo es antifúngico e inmunosupresor sino que, además, presenta actividad antitumoral, características que le otorgan un valor único como fármaco innovador en el manejo de las complicaciones a largo plazo de los pacientes trasplantados.<sup>14-16</sup>

A diferencia de otros inmunosupresores, el sirolimus ejerce su acción a través de la inhibición de un grupo de proteínas denominadas *mTOR* (*mammalian receptor of rapamycin*), que intervienen en puntos cruciales del ciclo celular. De esta manera, impide que las células pasen a las fases G1 y S, lo que se traduce a nivel del sistema inmunitario en una inhibición de la activación y la expansión clonal tanto de linfocitos T (LT) como de linfocitos B (LB) con la consiguiente inmunosupresión. Además, este fármaco inhibe la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y disminuye su receptor endotelial (FLK-I/KDR), de modo que ejerce un efecto antiangiogénico que es fundamental para modificar el curso del **sarcoma de Kaposi**, de incidencia tan elevada en pacientes trasplantados.<sup>14-19</sup> Este tumor multicéntrico es una complicación frecuente en receptores de trasplantes. Por lo general, aparece como consecuencia de la reactivación del HHV-8, aunque puede ser transmitido por el donante. Dado que su evolución depende del nivel de inmunosupresión y del tipo de inmunosupresor utilizado, en ocasiones se plantea la necesidad de disminuir o suspender el tratamiento inmunosupresor para lograr su involución, situación que puede comprometer en muchos casos la funcionalidad del órgano.

Los estudios realizados en trasplantados renales muestran que el sirolimus favorece la regresión del SK sin aumentar el riesgo de rechazo. Asimismo, se observó que retrasa en 5 años el tiempo promedio de aparición del primer cáncer cutáneo y reduce el riesgo relativo de CBC y CEC. Estas características hacen que, en la actualidad, el sirolimus forme parte de

los protocolos inmunosupresores como fármaco que disminuye los efectos secundarios de una terapéutica necesaria, en muchos casos, de por vida.<sup>19-25</sup>

Algunos pacientes no responden al sirolimus. Al parecer, esto se debe a la acción de la proteína Bcl-2, que de ser expresada por las células tumorales bloquea la acción apoptótica del fármaco generando resistencia a éste.<sup>26</sup>

## Manejo del cáncer de piel en pacientes trasplantados

La radiación ultravioleta (RUV) es el factor patogénico primario que inicia y promueve el cáncer de piel tanto en pacientes trasplantados como en la población general, a través de su efecto mutagénico sobre el ADN celular y de la inmunosupresión cutánea que genera, por alteración de las células presentadoras de antígenos.<sup>3,27</sup> Si se considera que los pacientes trasplantados tienen como factor agregado los efectos secundarios de la terapia inmunosupresora, resulta fácil comprender la importancia de la *fotoeducación* y que el médico dermatólogo desempeñe un papel fundamental en el manejo del cáncer de piel en esta población.

La prevención y, en su defecto, la detección y el tratamiento temprano de las lesiones preneoplásicas y neoplásicas constituyen, hasta el momento, las maneras más eficaces de evitar la enfermedad metastásica y disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas al cáncer de piel. Para ello es necesario educar a todos los pacientes trasplantados sobre el riesgo elevado de neoplasias cutáneas que poseen y sobre la importancia de la fotoprotección.

Como medidas básicas, se aconseja limitar el tiempo de exposición solar, evitar los horarios de mayor irradiancia, el uso continuo de protectores solares basados en dióxido de titanio, cinc, avobenzona o ecamsule (mexoryl), ya que proporcionan una barrera física frente a la exposición, con factor de protección solar (FPS) superior a 30, así como de vestimenta que proteja de la RUV. Se debe remarcar la importancia de la autoevaluación periódica de la piel y los ganglios linfáticos en busca de lesiones nuevas o de modificación de las lesiones preexistentes.<sup>6</sup>

El control dermatológico es obligatorio y su frecuencia se determina en función del riesgo de cada paciente en particular, lo que dependerá de los antecedentes previos de cáncer de piel, la presencia de lesiones preneoplásicas y las manifestaciones clínicas. En términos generales, los *pacientes de bajo riesgo*, es decir, sin factores de riesgo relevantes excepto la inmunosupresión farmacológica, deben realizar un control anual. Los *pacientes con riesgo moderado*, que comprenden a los que presentan lesiones preneoplásicas o antecedente de un cáncer de piel no melanoma (NMSC, del inglés *non melanoma skin cancer*), deben realizar un control cada 6 meses. Por último, los *pacientes de alto riesgo*, es decir con múltiples NMSC, cáncer cutáneo de alto grado o melanoma, requieren control por lo menos cada 3 meses, aunque en muchos casos es aconsejable un control cada

2 meses o incluso mensual. Las lesiones deben biopsiarse y la elección del tratamiento dependerá del resultado obtenido en la anatomía patológica.<sup>3,5,6</sup>

A diferencia de lo que ocurre en la población general, en los trasplantados se aconseja el tratamiento intensivo de todas las lesiones preneoplásicas, debido al riesgo elevado de transformación a CEC. Para ello se propone el tratamiento tópico con 5-fluorouracilo, imiquimod, retinoides o diclofenac, o con métodos destructivos (curetaje y electrocoagulación, crioterapia y terapia fotodinámica, entre otros). Más aún, debería considerarse el empleo profiláctico de bajas dosis de retinoides sistémicos (acitretina, en dosis de 25-30 mg/día) ya que los distintos trabajos publicados muestran una disminución significativa en el desarrollo de lesiones preneoplásicas y de CEC, sin evidencia de aumento del riesgo de rechazo ligada a su efecto inmunoestimulador.<sup>3</sup>

Otro punto a considerar es la reducción de la inmunosupresión. El cáncer de piel en el paciente receptor de trasplante se vincula con el tipo, el nivel y el tiempo de inmunosupresión. Por lo tanto, teniendo en cuenta el riesgo de cada paciente se debe intentar disminuir la inmunosupresión sin comprometer la funcionalidad del órgano y, siempre que sea posible, cambiar el esquema inmunosupresor y utilizar fármacos menos carcinogénicos como el mofetil micofenolato o con actividad antitumoral como el sirolimus.<sup>5,28</sup>

Por último, es importante recordar el valor de la cirugía micrográfica de Mohs frente al diagnóstico de cáncer de piel en pacientes trasplantados. El riesgo de recurrencia, la agresividad, los patrones histológicos de alto grado y la necesidad de conservar tejido sano, debido al riesgo de carcinomatosis múltiples que se observa en esta población, hacen de la cirugía de Mohs el procedimiento más adecuado para el tratamiento de neoplasias cutáneas, con independencia de su localización y tamaño.<sup>29</sup>

## Conclusión

El trasplante de órganos y el desarrollo de agentes inmunosupresores cada vez más eficaces modificó los horizontes de la medicina y el pronóstico de enfermedades devastadoras. Sin embargo, actualmente nos enfrentamos a un aumento de la morbilidad y en muchos casos de la mortalidad, debido a las complicaciones secundarias de una inmunosupresión crónica necesaria para asegurar la supervivencia del injerto. La elevada incidencia de neoplasias cutáneas, en particular carcinoma espinocelular, y relacionadas con virus, como el sarcoma de Kaposi, con comportamiento biológico agresivo, hacen del médico dermatólogo un actor protagónico en el manejo de esta población. La prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado constituyen las formas más eficaces de mejorar la calidad de vida y la supervivencia postrasplante. Sólo el establecimiento de pautas terapéuticas claras y el avance de la investigación científica lograrán una disminución de la morbilidad y la mortalidad asociadas, junto con el desarrollo de fármacos inmunosupresores con sitios de acción específicos y menos efectos adversos.

## Referencias

- Cash MP, Dente CJ, Feliciano DV, Joseph E, Murray (1919-) Nobel laureate, 1990. Arch Surg 2005;140:270-272.
- Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. Surg Forum 1955;6:432.
- Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. J Am Acad Dermatol 2002;47:1-17.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. N Engl J Med 2003;348:1681-1691.
- Lewis KG, Jellinek N, Robinson-Bostom L. Skin cancer after transplantation: a guide for the general surgeon. Surg Clin North Am 2006;86:257-276.
- Moloney FJ, Comber H, O'Lorcain P, O'Kelly P, et al. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. Br J Dermatol 2006;154:498-504.
- Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. J Am Acad Dermatol 1999;40:177-186.
- Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, et al. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. Transplantation 1990;49:506-509.
- Traywick C, O'Reilly FM. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients. Dermatol Ther 2005;18:12-18.
- Moloney FJ, de Freitas D, Conlon PJ, Murphy GM. Renal transplantation, immunosuppression and the skin: an update. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005;21:1-8.
- Durando B, Reichel J. The relative effects of different systemic immunosuppressives on skin cancer development in organ transplant patients. Dermatologic Therapy 2005;18:1-11.
- Stern DK, Tripp JM, Ho VC, Lebwohl M. The Use of Systemic Moderators in Dermatology: An Update. Dermatol Clin 2005;23:259-300.
- Lin S, Cosgrove CJ. Perioperative Management of Immunosuppression. Surg Clin N Am 2006;86:1167-1183.
- Desai DM, Kuo PC. Perioperative Management of Special Populations: Immunocompromised Host (Cancer, HIV, Transplantation). Surg Clin N Am 2005;85:1267-1282.
- Machado PG, Felipe CR, Hanzawa NM, Park SI, et al. An open-label randomized trial of the safety and efficacy of sirolimus vs. azathioprine in living related renal allograft recipients receiving cyclosporine and prednisone combination. Clin Transplant 2004;18:28-38.
- Euvrard S, Ulrich C, Lefraicois N. Immunosuppressants and Skin Cancer in Transplant Patients: Focus on Rapamycin. Dermatol Surg 2004;30:628-633.
- Gupta P, Kaufman S, Fishbein TM. Sirolimus for solid organ transplantation in children. Pediatr Transplantation 2005;9:269-276.
- Lee VWS, Chapman JR. Sirolimus: Its role in nephrology. Nephrology 2005;10:606-614.
- Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. N Engl J Med 2005;352:1317-1323.
- Zmonarski SC, Boratynska M, Rabczynski J, Kazimierczak K, et al. Regression of Kaposi's sarcoma in renal graft recipients after conversion to sirolimus treatment. Transplant Proc 2005;37:964-966.
- Lebbé C, Euvrard S, Barrou B, Pouteil-Noble C, et al. Sirolimus Conversion for Patients with Posttransplant Kaposi's Sarcoma. AJ Transpl 2006;6:2164-2168.
- Gutiérrez-Dalmau A, Sánchez-Fructuoso A, Sanz-Guajardo A, Mazuecos A, et al. Efficacy of conversion to sirolimus in posttransplantation Kaposi's Sarcoma. Transplant Proc 2005;37:3836-3838.
- Wasywich CA, Croxson MC, van Doornum GJ, Coverdale A, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma. J Heart Lung Transplant 2006;25:726-729.
- Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng I, et al. TOR inhibitor maintenance immunosuppression is associated with a reduced incidence of post-transplant malignancies. Transplantation 2004;78 (Suppl. 1):30.
- Mathew T, Kreis H, Friend P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: Results from five multicenter studies. Clin Transplan 2004;18:446-449.
- Wendel HG, Malina A, Zhen Z, Zender L, et al. Determinants of sensitivity and resistance to rapamycin chemotherapy drug combination in vivo. Cancer Res 2006;66:7639-7649.
- Parrish JA. Immunosuppression, skin cancer and ultraviolet radiation. N Engl J Med 2005;25:2712-2713.
- Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasko T, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. Br J Dermatol 2006;154:395-400.
- Consenso sobre Carcinoma Basocelular - Carcinoma Espinocelular. Guía de recomendaciones. Vol XI - N°2 2005. SAD.



### Alopecia androgenética y síndrome metabólico.

Existe controversia sobre el tema. En 740 individuos con alopecia androgenética (AGA), excluidos otros factores de riesgo como edad, historia familiar y tabaco, se encontró una significativa asociación entre AGA y síndrome metabólico, en particular niveles elevados de HDL. El hallazgo implica reducir en AGA los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo II.

Su LH, Chen THH.  
Br J Dermatol 2010;163:371-377.

**AW**



### Isotretinoína y cardiopatías

La isotretinoína puede alterar diversas enzimas hepáticas, entre ellas la cistación beta sintasa, responsable del metabolismo de la homocisteína, causa de hiperhomocisteinemia, factor de riesgo independiente de enfermedades trombovasculares. En este estudio, al cabo de 2 meses de tratamiento con 0,5 mg/kg, se encontraron niveles elevados en 47 pacientes con acné severo, lo que representa un riesgo de cardiopatías.

Roodsari MR, et al.  
Clin Exp Dermatol 2010;35:624-626.

**AW**