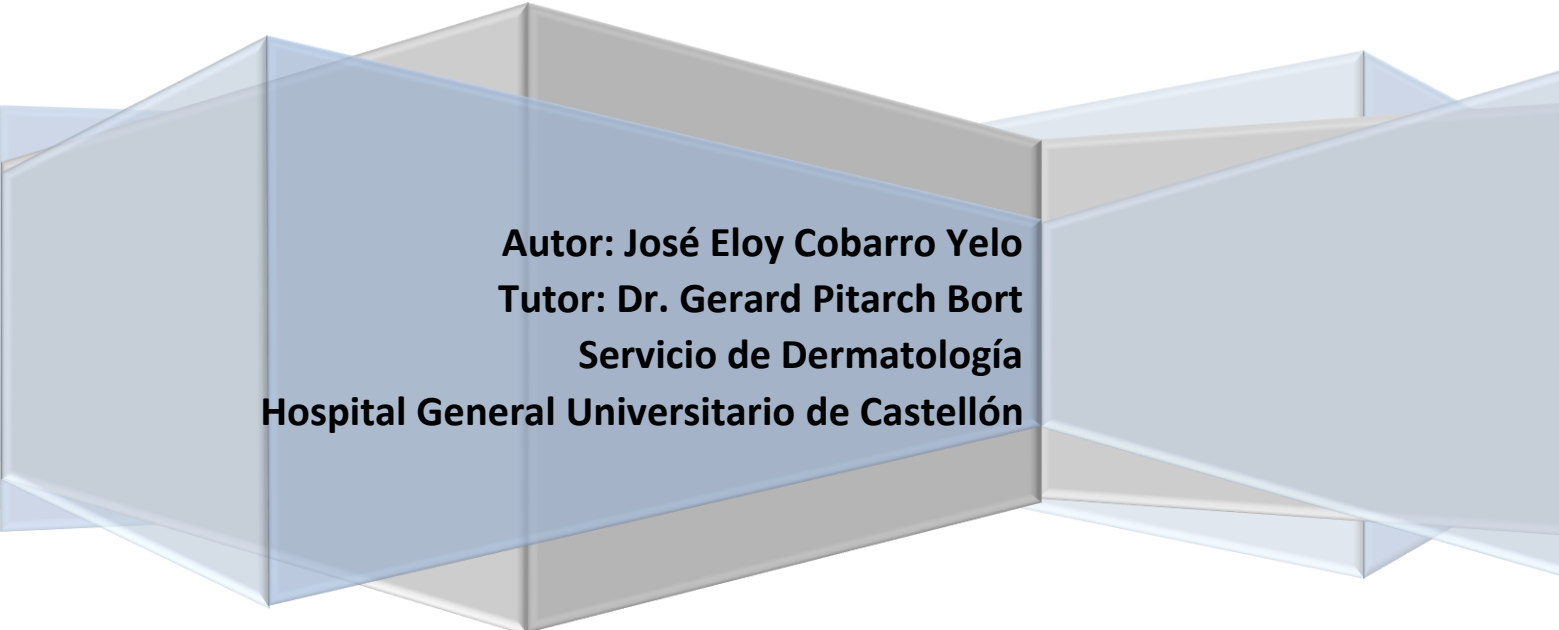


Asociación entre Hidroclorotiazida y Cáncer de Piel en pacientes con antecedentes de Carcinoma Espinocelular en el Departamento de Salud de Castellón.

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

Grado en Medicina – Curso 2021/2022



Autor: José Eloy Cobarro Yelo
Tutor: Dr. Gerard Pitarch Bort
Servicio de Dermatología
Hospital General Universitario de Castellón

En Castellón, en mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría expresar mis agradecimientos al Dr. Pitarch Bort, y que sin sus consejos y atención este trabajo hubiese sido mucho más complicado.

En segundo lugar, agradecer a mi familia, y en especial a mis padres, por la formación que me han dado y por los valores que siempre me han inculcado.

Por último agradecer a mis amigos por el apoyo incansable que me demostrado durante toda la carrera y a la ciudad de Castellón por acogerme con los brazos abiertos desde el primer día.

ÍNDICE

2. ABREVIATURAS	4
3. RESUMEN/ABSTRACT	5
4. EXTENDED SUMMARY	7
5. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	10
5.1 JUSTIFICACIÓN	10
5.2 ANTECEDENTES	10
5.3 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS.....	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	20
6.2 CONTEXTO	20
6.3 PARTICIPANTES.....	20
6.5 FUENTE DE DATOS	24
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
7. RESULTADOS	26
7.1 DESCRIPTIVOS	26
7.2 INFERENCIALES.....	28
8. DISCUSIÓN	31
8.1 LIMITACIONES.....	32
8.2 FACTORES DE CONFUSIÓN	34
8.3 IMPLICACIONES	34
9. CONCLUSIONES	36
10. BIBLIOGRAFÍA	37
11. ANEXOS	42

1. HOJA AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: Asociación entre Hidroclorotiazida y Cáncer de piel en pacientes con antecedentes de carcinoma espinoceular en el departamento de salud de Castellón.

ALUMNO/A: José Eloy Cobarro Yelo

DNI: 48742639-G

PROFESOR/A TUTOR/A: Gerard Pitarch Bort

GERARD|
PITARCH|
BORT

Firmado digitalmente
por GERARD|
PITARCH|BORT
Fecha: 2022.05.02
08:59:24 +02'00'

Fdo (Tutor/a):

2. ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AJCC: American Joint Committee on Cancer

CBC: Carcinoma Basocelular

CCNM: Cáncer Cutáneo No Melanoma

CEC: Carcinoma Espinocelular

FDA: Food and Drug Administration

HCTZ: Hidroclorotiazida

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de Confianza

OR: Odds Ratio

PRAC: Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europea

RR: Riesgo Relativo

UV: Ultravioleta

3. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN:

Introducción: En las últimas tres décadas la incidencia del carcinoma escamoso cutáneo (CEC) ha aumentado entre el 50-300%. Además de la exposición solar, estudios previos han sugerido que el consumo de Hidroclorotiazida (HCTZ) se asocia a un aumento de riesgo de CEC.

Objetivos: Evaluar la posible asociación entre la toma de HCTZ y el desarrollo de segundos CEC en pacientes con antecedentes de un primer CEC. De esta manera se busca responder a la pregunta de si la retirada de HCTZ puede ser útil para evitar la aparición de nuevos CEC en pacientes que ya han tenido un CEC.

Material y métodos: Se seleccionaron todos los pacientes diagnosticados de CEC en 2015 confirmados con estudio histopatológico. Se incluyeron las siguientes variables: edad, sexo, toma o no de HCTZ y desde cuándo en caso afirmativo, características histológicas del primer CEC, aparición de posteriores cáncer de piel, posibles prescripciones de fármacos inmunosupresores y cuáles, posibles trasplantes de órganos y cuáles, meses totales de seguimiento, dosis total acumulada de HCTZ, dosis acumulada hasta aparición de todos y cada uno de los cáncer de piel. Se comparó el grupo que tomando HCTZ desarrolló posteriores CEC con aquel que no desarrolló.

Resultados: Se incluyeron 89 pacientes, de los cuales 39 (43' 8 %) fueron tratados en algún momento con HCTZ y de estos 16 desarrollaron posteriores CEC. En total fueron 65 CEC desarrollados. La media de meses de seguimiento fue de 55 meses (0-84 meses).

Conclusiones: No se encuentran diferencias significativas entre la toma de HCTZ y el desarrollo de posteriores CEC, aparición de un CEC de alto riesgo, la aparición de carcinoma basocelular (CBC), la aparición de CEC pobremente diferenciados, aparición de CEC in situ en pacientes con CEC.

Palabras clave: Cáncer Cutáneo No Melanoma, Carcinoma espinocelular cutáneo, Carcinoma epidermoide cutáneo, Hidroclorotiazida.

ABSTRACT:

Introduction: In the last three decades, the incidence of squamous cell carcinoma (SCC) has increased between 50-300%. In addition to sun exposure, previous studies have suggested that the consumption of Hydrochlorothiazide (HCTZ) may be associated with an increased risk of SCC.

Objectives: To evaluate the possible association between taking HCTZ and the development of second SCC in patients with a history of a first SCC. In this way, we seek to answer the question of whether the withdrawal of HCTZ can be useful to prevent the appearance of new SCC in patients who already had an SCC.

Methods: All patients diagnosed with SCC in 2015 confirmed by histopathological studies were selected. The following variables were included: age, sex, taking or not taking HCTZ and since when if so, histological characteristics of the first SCC, appearance of subsequent skin cancer, possible prescriptions of immunosuppressive drugs, possible organ transplants, total months of follow-up, total accumulated dose of HCTZ, accumulated dose until the appearance of each skin cancer. The group that took HCTZ and developed further SCC was compared to the group that did not develop any further SCC.

Results: 89 patients were included, of whom 39 (43.8%) were treated with HCTZ at some point. Of these 39 patients, 16 developed subsequent SCCs. 65 SCC were developed in total. The mean number of months of follow-up was 55 months (0-84 months).

Conclusions: No significant differences were found between taking HCTZ and the development of subsequent SCC, the appearance of a high-risk SCC, with the appearance of basal cell carcinoma (BCC), the appearance of poorly differentiated SCC, and the appearance of SCC in situ in patients with SCC. Although not significant, there are clear trends in our results. The dose of HCTZ seems to be associated with the development of subsequent SCC and the dose of HCTZ that represents a risk for the development of SCC seems to be considerably lower than that established in previous studies.

Keywords: Non-melanoma cutaneous cancer, cutaneous squamous cell carcinoma, cutaneous epidermoid carcinoma, hydrochlorothiazide.

4. EXTENDED SUMMARY

Introduction: Skin cancer is the most common malignant neoplasm in the world. 90% of non-melanocytic skin neoplasms are related to sun exposure. This fact is extremely relevant, due to the existence of a great amount of solar radiation in the health department of Castelló. In addition, work professions and social behaviours have high accumulated solar radiation. Not only is solar radiation the cause of the development of non melanoma skin cancer, specifically SCC, but there are numerous investigations in the literature that have shown the association of accumulated doses of HCTZ with the development of SCC. However, most of the literature is oriented towards the primary prevention of skin cancer, with very little referring to secondary prevention. Therefore, the interest of the study lies in providing information that can help implement changed in care practice to reduce morbidity and mortality due to SCC. For this, the association of subsequent skin cancer was determined in patients treated with HCTZ who had already presented a SCC.

Objectives: The main objective of the study was to evaluate the possible association between taking HCTZ and the development of second SCC in patients with a history of a first SCC. In this way, we seek to answer the question of whether the withdrawal of HCTZ can be useful to prevent the appearance of new SCC in patients who have already had an SCC. As secondary objectives, we seek to determine if taking HCTZ is associated with the development of high-risk SCC, the development of BCC, the development of poorly differentiated SCC and the development of SCC *in situ* in patients with a history of SCC.

Methods: All patients diagnosed with SCC confirmed by histopathological studies in the Department of Health of Castelló between January 1st 2015 and December 31st 2015 were selected to participate. In these patients, the following variables were determined: age, sex, intake or non-intake of HCTZ and since when, histological characteristics of the first SCC (histological differentiation, tumour diameter, location, infiltration), appearance of subsequent skin cancers (SCC, BCC, melanoma, Bowen, keratoacanthoma), possible prescriptions of immunosuppressive drug, total months of follow-up,

total accumulated dose of HCTZ and accumulated dose until the appearance of each skin cancer. A sampling was not carried out since patients who developed an SCC during 2015 were consecutively selected. The inclusion criteria were: first invasive SCC diagnosed in the dermatology service of the General University Hospital of Castelló and confirmed by pathological anatomy in the Department of Health of Castelló in 2015. If the first SCC was not invasive (*in situ*) and tumours were not completely removed, they were excluded, not fulfilling all the inclusion criteria. Regarding the statistical analysis, a database was created with SPSS software.

Results: Of the 89 patients, 39 (43.8%) were treated with HCTZ while 50 (56.3%) were never treated with HCTZ. The mean cumulative dose for the first SCC was 43,683.72 mg, and the accumulated dose for the second SCC was 59,991.07 mg. 44 patients subsequently developed non-melanoma and melanoma skin cancer, a total of 65 SCC. 14.6% (13 patients) met criteria for immunosuppression by immunosuppressive drugs. No statistically significant difference was observed between the doses received in patients who developed a second SCC and those who did not (p -value=0.073). Establishing three dose ranges (1-24,999 mg; 25,000-49,999 mg; >49,999 mg) and separating two groups of patients (patients with HCTZ and 2^o SCC; Patients with HCTZ without 2^o SCC), we found: 10 patients with HCTZ without 2^o SCC (43.5%) in the range of 1-24,999 mg, 5 patients with HCTZ without 2^o SCC (21.7%) in the range of 25,000-49,999 mg, and 8 patients with HCTZ without 2^o SCC (34.8%) in the range of >49,999 mg. this leaves 23 patients treated with HCTZ without developing second SCC. On the contrary, we found 2 patients with HCTZ and 2^o SCC (12.5%) in the range of 1-24,999 mg, 8 patients with HCTZ and 2^o SCC (50%) in the range of 25,000-49,999 mg, and 6 patients with HCTZ and 2^o SCC (37.5%) in the range of >49,999 mg, leaving a total of 16 patients who developed a second SCC and were treated with HCTZ. Regarding the possible association between taking or not taking HCTZ with the first high-grade SCC, no statistically significant differences were found (p -value=0.751). similarly, the possible relationship between taking the drug or not with the development of subsequent BCC was studied. No significant differences were found between both groups (p -value=0.816). no significant differences were found between the

association of HCTZ with the development of subsequent high-grade SCC (p-value=1) or with the development of subsequent *in situ* SCC (p-value=1).

Conclusions: No significant differences were found between taking HCTZ and the development of subsequent SCC in patients with SCC. However, a series of trends were evidenced that could serve as precedents for future larger-scale studies: although not significant, certain accumulated doses of HCTZ seemed to be associated with the development of SCC appears to be considerably lower than that established in the literature. Regarding the secondary objectives, no statistically significant associations were found between taking HCTZ with the development of a high-risk SCC or with the appearance of subsequent BCCs. No associations were found when evaluating the relationship between HCTZ and the differentiation (poorly differentiated SCC) and invasion (SCC *in situ*) of subsequent SCC. However, one significant study finding was the relationship between a high-risk SCC and the development of subsequent SCCs.

5. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

5.1 JUSTIFICACIÓN

El cáncer cutáneo es la neoplasia maligna más frecuente en el mundo. Además la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) ha aumentado un 77% entre 1994 y 2004. El 90% de las neoplasias cutáneas no melanocíticas están relacionadas con la exposición solar¹. Este hecho es muy importante debido a que en el departamento de salud de Castelló, existe una gran radiación solar y una tradición de profesiones laborales y comportamientos sociales con elevada radiación solar acumulada. Existe por tanto una población expuesta a un gran factor de riesgo para un cáncer muy prevalente.

Pero no sólo es la radiación solar la causante del desarrollo de CCNM y en concreto el CEC, sino que en la literatura hay numerosas investigaciones que han demostrado la asociación de dosis acumuladas de HCTZ con el desarrollo de CEC. Sin embargo, la mayoría de bibliografía se encuentra orientada a la prevención primaria del cáncer cutáneo siendo muy poca la referida a la prevención secundaria. Por ello, se quiere valorar si la retirada de HCTZ podría reducir la aparición de posteriores CEC en pacientes que ya han padecido uno de estos tumores, tratando de proporcionar información que pueda ayudar a implementar cambios en la práctica asistencial para reducir la morbimortalidad por CEC. Para ello se determinará el riesgo asociado de cáncer cutáneo en pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida y que ya han presentado un carcinoma espinocelular cutáneo.

5.2 ANTECEDENTES

Aproximación al tema

En los carcinomas cutáneos distinguimos el cáncer cutáneo melanocítico, grupo al que es perteneciente el melanoma, y el cáncer cutáneo no melanocítico. Este grupo incluye principalmente neoplasias queratinocíticas (carcinoma epidermoide y basal) así como otras neoplasias de menor

frecuencia como: linfomas cutáneos, angiosarcomas, tumores de células de Merkel o histiocitomas malignos entre otros.

El carcinoma epidermoide cutáneo (CEC), también denominado carcinoma escamocelular o de células escamosas, es tras el CBC, la neoplasia más frecuente del cáncer cutáneo no melanoma. Su incidencia a lo largo de la vida se estima en un 10% y la gran mayoría presenta un buen pronóstico². La exposición solar, el uso de inmunosupresores y otros fármacos aumentan el riesgo de padecer estos tipos de tumores³. La exposición ultravioleta (UV) es un factor determinante para el desarrollo de cáncer de piel. Una exposición repetida y continuada a la radiación UV genera modificaciones en el ADN que de forma natural son reparadas por los mecanismos celulares de escisión de nucleótidos (NER, nucleotide-excision repair) y de escisión de bases (BER, base-excision repair). La acumulación de modificaciones no reparadas puede desencadenar la aparición de mutaciones puntuales en genes diana como el gen supresor de tumores p53, una diana clave para el inicio del proceso neoplásico de piel.

Recientemente, se ha investigado la asociación entre la hidroclorotiazida ($C_7H_8N_3ClO_4S_2$)⁴ y el riesgo de padecer carcinoma cutáneo no melanoma. Este fármaco tiene como principal diana tratar la hipertensión, pero también puede emplearse como diurético, para tratar la diabetes insípida y para prevenir litiasis en pacientes con hipercalcemia⁵. Este antihipertensivo, ampliamente utilizado en Norteamérica y en Europa, es fotosensibilizante debido a las sulfamidas que contiene⁶.

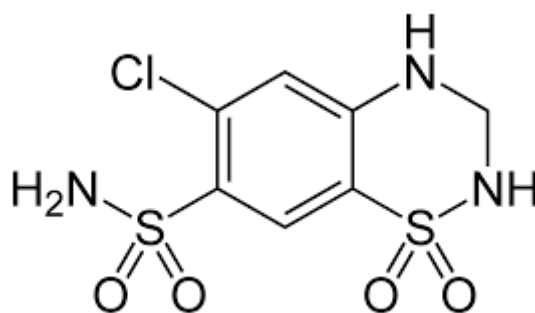


Figura 1. Estructura Química de la HCTZ

De esta manera se aumenta la susceptibilidad del paciente al daño en el ADN de las células epidérmicas inducido por la radiación ultravioleta⁷.

Antecedentes

En 2016 un estudio inglés descartó otros factores de confusión para el desarrollo de CEC tales como el tabaco o el IMC. La exposición a hidroclorotiazida se asoció con un mayor riesgo de carcinoma cutáneo epidermoide, basal y cáncer labial que no se explica después del ajuste por tabaquismo e IMC (Índice de masa corporal). Concluyeron que estos hallazgos podrían respaldar la toma de decisiones clínicas y regulatorias⁸.

En 2017, se realizó un estudio en Dinamarca con cinco fuentes de datos nacionales diferentes que supuso un gran avance en cuanto a la investigación de esta asociación fármaco-tumor se refiere. La metodología consistió en un estudio de casos y controles en el que participaron más de un millón y medio de daneses. El estudio concluyó³.

- Existe un aumento sustancial de cáncer cutáneo no melanoma (particularmente el carcinoma epidermoide) asociado al uso de hidroclorotiazida.
- Se observó que había un claro aumento de riesgo cuando la dosis acumulada sobrepasaba los 200,000 mg (OR, 7.38; 95% IC, 6.32-8.60). Para aquellos pacientes con dosis acumuladas altas (>50.000mg) el riesgo ya es sustancial 3.98 (95% IC, 3.68-4.31).
- Los resultados sugirieron que 1 de cada 11 carcinomas epidermoides diagnosticados durante el estudio podrían ser atribuidos al uso de hidroclorotiazida.
- El incremento del riesgo pareció ser específico para la hidroclorotiazida entre otros fármacos estudiados con similar indicación.

En base al estudio danés, en 2017 en Estados Unidos, la Administración Nacional del Alimento y Medicamento (FDA) realizó un estudio de cohortes retrospectivo con 6 millones de pacientes con HCTZ. Se demostró que al aumentar la dosis acumulada por encima de 50.000mg el riesgo de CEC aumentaba. La población con una dosis acumulada entre 50.000-74.999mg de

HCTZ tenía un riesgo 1'12 veces mayor que aquellos que no toman HCTZ y para el rango entre 75.000-99.999mg 1'47 más riesgo⁹.

Dichos estudios condujeron a que en 2018 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europea (PRAC) alertara a la sociedad médica del riesgo y las posibles consecuencias del uso de la hidroclorotiazida. En base a esta alerta, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomendó a los profesionales sanitarios¹⁰:

- Reconsiderar el uso de hidroclorotiazida en pacientes con antecedentes de cáncer de piel no melanocítico.
- Solicitar valoración especializada en caso de lesiones cutáneas con sospecha de malignidad.
- Informar a los pacientes en tratamiento con hidroclorotiazida acerca de este posible aumento de riesgo tras tratamientos prolongados y advertirles sobre:
 - La necesidad de limitar la exposición excesiva al sol y/o rayos ultravioleta y de usar fotoprotección solar adecuada.
 - La conveniencia de revisar periódicamente la piel y de consultar con un médico en caso de que aparezcan lesiones cutáneas sospechosas (o de que cambien de aspecto las ya existentes).

Tras dicho estudio, han aparecido numerosas revisiones bibliográficas que apoyan medidas preventivas tales como la identificación de población de alto riesgo, evitar el fármaco en pacientes con historia de cáncer cutáneo y la realización de exámenes periódicos en caso de uso prolongado de hidroclorotiazida^{11.12}.

En Asia, entre 2019 y 2021 se han realizado varios estudios. En 2019 en Taiwán se realizó un estudio de casos y controles donde no se pudo demostrar estadísticamente que aquellos pacientes con una dosis acumulada >50.000mg tenían un aumento en el riesgo de CCNM OR 1.16 (95% CI 0.98-1.37)⁷. Hallazgo similar ocurrió en otro estudio surcoreano en 2020, (HR, 0.96; 95% CI, 0.91 to 1.02; p = 0.236)¹³. En 2021 un estudio de cohortes retrospectivo en Corea del Sur de más de 120.000 participantes arrojó

evidencias estadísticamente significativas que el grupo de expuestos a HCTZ tenía un riesgo mayor a desarrollar CCNM respecto al grupo control (hazard ratio = 1.48; 95% CI 1.03-2.13)¹⁴.

En Reino Unido, se ha analizado en diferentes ocasiones la base de datos nacional formada por las historias clínicas de los pacientes desde 1998. Tres estudios llegan a conclusiones similares tras el análisis estadístico. El primero, publicado en marzo de 2020, demostró que dosis acumuladas de HCTZ mayores a 50.000mg estaban asociadas a un aumento en el riesgo de desarrollar CEC, con un RR = 3.05 (1.93-4.81) y CBC RR = 1.34 (1.06-1.69)⁸. El segundo, también en 2020, demostró que después de un seguimiento medio de 8'6 años, la toma de HCTZ estaba asociada a un aumento de CEC (HR 1.50, 95% CI 1.06–2.11).

El punto de corte de la dosis acumulada lo marcan en aquel grupo con >100.000 mg (HR 4.96, 95% CI 2.51–9.81)¹⁵. Finalmente en 2021, se obtuvo unos resultados similares al anterior en cuanto al uso de HCTZ a largo plazo con un RR 1.95; 95% (CI 1.87–2.02). Además, este estudio demostró al igual que el estudio danés que la Bendroflumetiazida se postula como una alternativa más segura que la HCTZ pues no presentó riesgo para ningún tipo de cáncer¹⁶.

En España, se han realizado recientemente dos estudios. En 2021 se realizó un primer estudio de casos y controles. Se demostró que HCTZ aumentaba el riesgo de CBC (OR 4'8 (2'2-10'7)) Pero los resultados del carcinoma epidermoide no fueron estadísticamente significativos (OR 3'2 (0'9-10'5))¹⁷ En el mismo año, con la base de datos BIFAP (Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria), se realizó otro estudio donde se demostró que aquellos pacientes con altas dosis acumuladas (>50.000mg) tenían mayor riesgo de desarrollar CEC (1.71 [1.45-2.02]) y CBC (1.11 [1.02-1.21])¹⁸. Este hallazgo coincide con el resto de estudios realizados mundialmente (**Figura 2**).

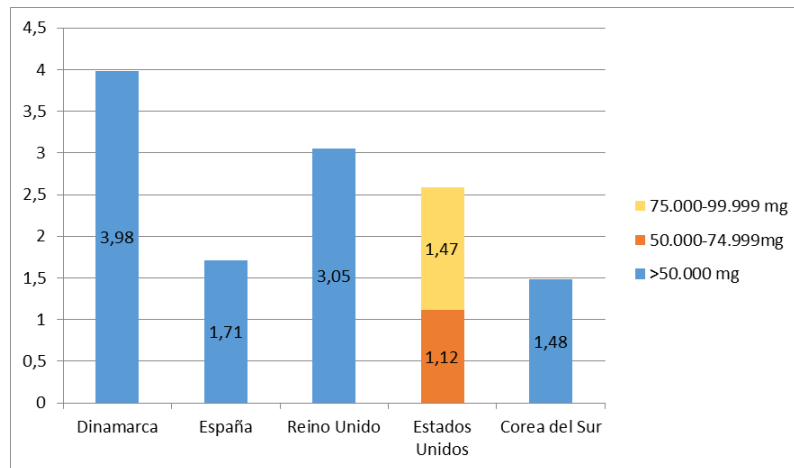


Figura 2. Agrupación de Riesgos Relativos en estudios sobre asociación HCTZ y desarrollo de CEC^{3,8,9,18}.

Todos los estudios valoran la asociación de dosis de HCTZ con el riesgo de padecer CEC, pero no la asociación entre dosis y el número de CEC. Esta falta de asociación es la que motiva nuestra investigación pues en la práctica es fundamental, porque si la dosis no influye en la cantidad de CEC que un paciente pueda desarrollar, no tendría sentido suspender HCTZ en pacientes que ya han desarrollado un CEC. Los estudios previos tampoco analizan la relación entre HCTZ y el desarrollo de CEC de alto riesgo.

Pese a las recomendaciones oficiales, en la práctica clínica no se ha establecido un programa de prevención o seguimiento específico del cáncer cutáneo no melanoma en pacientes con hidroclorotiazida.

Epidemiología

Desde 1990 se han producido más casos de cáncer de piel que de todo el resto de cánceres juntos. El CCNM, englobado casi en su totalidad por carcinoma basocelular y espinocelular, representa el 97% de cáncer cutáneo. Al año se diagnostican 700.000 casos en EE.UU.¹⁹ En el año 2015, la incidencia de CBC en España se estimaba en 253'23 (IC 95%: 273.01–269.45) /100.000 personas –año y para el CEC fue de 38'17 (IC 95%: 31'72-39'97)/100.000 personas –año²⁰. Esta incidencia se equipara a la de cáncer de recto en 2020 (39,9 (IC 35,1 - 44,8)100.000 personas-año)²¹. La verdadera

incidencia del CEC es incierta por las escasas bases de datos que lo incluyen. Su elevada incidencia y compleja cuantificación lo dificultan. Ejemplo de esta disparidad de datos es que en 2002 la incidencia de CEC fue de 387/100.000 personas-año²².

Con todo ello, son múltiples las revisiones que enuncian que la incidencia del CEC aumenta año tras año. Se estima que en las últimas tres décadas, dicho aumento se encuentra entre el 50-300%¹⁹. Puede explicarse por el envejecimiento de la población y la mayor detección sobre la enfermedad, entre otros.

En términos de mortalidad, únicamente el 2% fallece por causas atribuibles al CEC. Pero en los casos de metástasis la mortalidad asciende, encontrándose entre el 20-50% a los 5 años¹⁹.

Patología

La presentación clínica del CEC es muy variable. Suele tener una superficie costrosa o descamativa, comenzando en pápulas que pueden llegar a convertirse en nódulos o cuernos hiperqueratósicos (**Figura 3**). Si no se trata y evoluciona, termina por ulcerar e invadir las capas inferiores dérmicas diseminado a los tejidos y vasos circundantes²³.



Figura 3 Imágenes Clínicas de CEC. (Imágenes cedidas por el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Castellón con el consentimiento de los pacientes).

En general, el CEC tiene un pronóstico favorable. Un estudio estadounidense estimó que de los 419,543 pacientes que fueron diagnosticados de CEC en 2012, 12,572 desarrollaron metástasis ganglionar y 8,791 fallecieron por CEC²⁴. Sin embargo su creciente frecuencia junto con el aumento de esperanza de vida en la población hace que se convierta en una entidad relevante.

Se han establecido una serie de criterios mayores y menores, clínicos e histológicos que definen al CEC de alto grado (**Anexo 1: Criterios mayores y menores de CEC de alto riesgo**). Estos criterios serán los que nos indiquen el pronóstico del paciente²:

- **Criterios Mayores Clínicos:**
 - Antecedente personal de:
 - Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva
 - Epidermodisplasia verruciforme
 - Disqueratosis congénita
 - Xeroderma pigmentoso
 - Albinismo oculocutáneo
 - Inmunosupresión por:
 - Trasplante de órgano sólido (corazón y pulmón)
 - Enfermedad hematológica (LLC, LLCP)
 - Localización (labio, anogenital, pabellón auricular)
 - Recurrencia tumoral
 - Diámetro tumoral mayor de 5 cm.

- **Criterios Mayores Histológicos:**
 - Espesor tumoral mayor de 6 mm (factor predictor independiente más importante en el desarrollo de metástasis)
 - Invasión perineural (nervios de diámetro $\geq 0'1\text{mm}$)
 - Invasión ósea

Se ha demostrado que los CEC que asientan sobre procesos cutáneos crónicos, tales como cicatrices, úlceras de evolución tórpida, áreas de quemadura y de radiodermatitis recalcitrante, presentan un mayor riesgo de diseminación metastásica. Este fenómeno parece relacionarse con una disminución de la E-cadherina, lo cual favorece la diseminación de queratinocitos atípicos a través de la epidermis y su posterior invasión dérmica².

El manejo es diferente según el grado de riesgo del CEC. El tratamiento de elección es la cirugía. Con ella se pretende la extirpación completa con confirmación histológica. La cirugía micrográfica de Mohs se reserva para casos seleccionados en este tipo de pacientes. Esta técnica que en Estados Unidos se utiliza hasta en un 30% en el tratamiento quirúrgico del CEC, en Europa no es tan utilizada²⁵.

Como alternativa a la cirugía, se encuentra la radioterapia. Añadir quimioterapia tras la intervención quirúrgica no tiene efectos significativos respecto el tiempo hasta la recaída. Con resultados inferiores a la cirugía su utilización no está tan extendida como la técnica quirúrgica²⁶. Recientemente, se ha aprobado el uso de cemiplimab. Se trata de un anticuerpo anti-PD1 indicado en el CEC metastásico o localmente no avanzado candidato a cirugía o radioterapia curativa²⁷.

En cuanto la histología del CEC, se observa una proliferación celular escamosa, de gran tamaño, con grados variables de formación de queratina (**Figura 4**)²⁰. Esta proliferación infiltra la dermis y en ocasiones tejidos profundos. La morfología es variable pudiendo adoptar aspecto de célula clara, pigmentada, basaloide, anillo de sello o acantolítico²⁸.

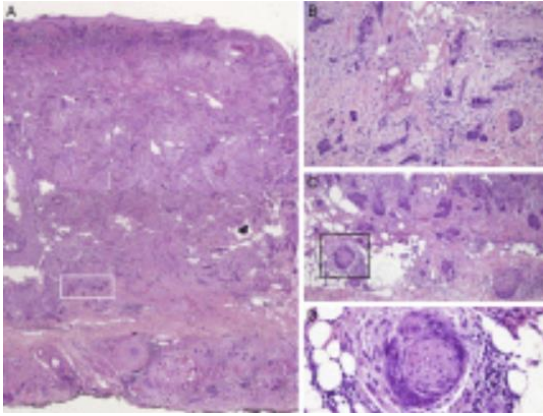


Figura 4. Histología CEC²⁰.

5.3 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS

Objetivos

Para responder a nuestra pregunta de investigación: ¿Está indicado retirar HCTZ en pacientes con antecedentes de CEC?, nos planteamos los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

- Determinar si la toma de HCTZ se relaciona con el desarrollo de posteriores CEC, en pacientes con antecedentes CEC.

Objetivos secundarios:

- Determinar si la toma de HCTZ se asocia con un CEC de alto riesgo.
- Determinar si el consumo de HCTZ se asocia con la aparición de CEC pobremente diferenciados en pacientes con antecedentes de CEC.
- Determinar si la toma de HCTZ se asocia con la aparición de CEC in situ en pacientes con antecedentes de CEC.
- Determinar si la administración de HCTZ se asocia con la aparición de CBC en pacientes con antecedentes de CEC.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio analítico, no experimental, retrospectivo de casos y controles. Para ello, se revisaron las historias clínicas de la población de estudio.

6.2 CONTEXTO

La población de estudio consta de pacientes con carcinoma cutáneo epidermoide confirmado con estudio histopatológico en el departamento de Salud de Castelló del 1 de enero al 31 de diciembre de 2015. A dichos pacientes se les realizó un seguimiento según las guías clínicas²⁹ y se estudió la aparición de cáncer cutáneo hasta el momento actual o hasta exitus. Se determinó la dosis total acumulada de HCTZ registrada en la historia clínica electrónica, y el consumo de otros fármacos inmunosupresores (Azatioprina, Metotrexato, Sulfasalacina, Esteroides, Colchicina, Hidroxicloroquina, Micofenolato, Tacrolimus, Ciclosporina).

El factor de exposición a estudiar es el tratamiento con HCTZ. Los casos son aquellos pacientes que desarrollan el primer CEC en el período de estudio y los controles el grupo que únicamente presenta CEC.

6.3 PARTICIPANTES

No se realiza un muestreo puesto que se incluyen todos los pacientes que cumplen los criterios de inclusión y exclusión de forma consecutiva durante todo el período de estudio. Para recuperar los datos, el facultativo utilizó Programa SIA (Abucasis) para los datos demográficos y el tratamiento, y E-Pat para el estudio histopatológico. Posteriormente se anonimizaron los datos y se entregan al investigador.

Los criterios de inclusión fueron:

- Primer carcinoma cutáneo epidermoide invasivo diagnosticado en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitari de Castelló y confirmado por anatomía patológica en el departamento de Salud de Castelló en 2015.

En cuanto a criterios de exclusión:

- El primer CEC sea no invasivo (in situ).
- Tumores no extirpados completamente.
- La no cumplimentación de todos los criterios de inclusión.

Cumplimentados los criterios, se seleccionaron todos los casos adscritos al Servicio de Dermatología del Hospital General Universitari de Castelló y con diagnóstico de cáncer cutáneo confirmado por anatomía patológica en el departamento de Salud de Castelló en 2015 tratados con HCTZ. No se considera paciente caso aquel cuyo comienzo con HCTZ fuera posterior a la aparición del primer CEC.

Los controles fueron todos aquellos pacientes diagnosticados de CEC en 2015 que no tenían ninguna dosis acumulada de HCTZ en el momento del diagnóstico.

6.4 VARIABLES

- 1) La variable “Sexo” es proporcionada por la historia clínica del paciente.
- 2) La variable “Edad” es proporcionada por la historia clínica del paciente.
- 3) La variable “Hidroclorotiazida” es proporcionada por historia clínica del paciente dicotómicamente sí/no.
- 4) La variable “Dosis acumulada de HCTZ hasta primer CEC” se calcula con los mg totales acumulados teniendo en cuenta la dosis diaria y los años de administración hasta la aparición del cáncer.
- 5) La variable “Dosis acumulada de HCTZ hasta sucesivos cáncer” se calcula con los mg totales acumulados teniendo en cuenta la dosis diaria

- y los años de administración hasta la aparición del cáncer en la historia clínica.
- 6) La variable “Primer CEC” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida.
 - 7) La variable “Grado de diferenciación del primer CEC” es proporcionada por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y graduada por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando:
 - G1-Bien diferenciado
 - G2-Moderadamente diferenciado
 - G3-Mal diferenciado
 - 8) La variable “Diámetro tumoral” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando:
 - ≤ 2 cm
 - > 2 cm
 - Desconocido
 - 9) La variable “Localización” es proporcionada por el informe quirúrgico de la biopsia del paciente, y es diferenciada según Criterios mayores y menores de CEC de alto riesgo²:
 - Alto riesgo: labio, anogenital, pabellón auricular.
 - Bajo Riesgo: resto.
 - Desconocido
 - 10) La variable “Infiltración tumoral” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando:
 - Infiltración Perineural
 - Infiltración Vascular
 - Sin infiltración
 - 11) La variable “tumores sucesivos” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando CEC y CBC.

- 12) La variable “Grado de diferenciación de tumores sucesivos” es proporcionada por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) y graduada por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando:
- G1-Bien diferenciado
 - G2-Moderadamente diferenciado
 - G3-Mal diferenciado
- 13) La variable “Diámetro tumoral en tumores sucesivos” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia, y es diferenciada según Criterios mayores y menores de CEC de alto riesgo²:
- ≤ 5 cm
 - > 5 cm
 - Desconocido
- 14) La variable “Localización tumores sucesivos” es proporcionada por el informe quirúrgico de la biopsia del paciente, y es diferenciada según Criterios mayores y menores de CEC de alto riesgo²:
- Alto riesgo: labio, anogenital, pabellón auricular.
 - Bajo Riesgo: resto.
 - Desconocido
- 15) La variable “Infiltración tumoral en tumores sucesivos” es proporcionada por el informe histopatológico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitari de Castelló mediante la biopsia recibida diferenciando:
- Infiltración Perineural
 - Infiltración Vascular
 - Sin infiltración
- 16) La variable “Inmunosupresión” es proporcionada por la presencia de factores inmunosupresores en la Historia Clínica del paciente diferenciando:
- Trasplante de órgano.
 - Fármacos inmunosupresores: Azatioprina, Metotrexato, Sulfasalacina, Esteroides, Colchicina, Hidroxicloroquina, Micofenolato, tacrolimus, Ciclosporina.

- Sin inmunosupresión
- 17) La variable “tiempo de seguimiento” comprende desde la primera visita al servicio de dermatología hasta la última registrada.
- 18) La variable “Criterios de alto riesgo AJCC” es proporcionada por *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition*. Incluye:
- Invasión perineural
 - Espesor > 6 mm
 - Diámetro tumoral > 2 cm.

6.5 FUENTE DE DATOS

Para la recogida de datos, el tutor anonimizó las historias clínicas de los pacientes llegando al investigador únicamente un código identificador. Una vez obtenida la historia clínica, se revisaban los siguientes datos:

- Sexo
- Edad
- Tratamiento Sí/No con HCTZ, en caso afirmativo se revisaba:
 - Dosis de HCTZ.
 - Fecha de inicio.
 - Fecha finalización tratamiento/Persistencia de tratamiento.
 - Dosis total acumulada de HCTZ.
 - Categorías según dosis de HCTZ. El establecimiento de categorías en la dosis acumulada de HCTZ se hizo en base a estudios anteriores (3,9), donde se establecían diferentes rangos de 25.000 mg cada uno. Simulando a los estudios de referencia en el tema, se estratificó el rango de dosis acumulada.
- Primer CEC, donde se revisaba:
 - Diferenciación
 - Diámetro tumoral
 - Localización
 - Infiltración
 - Fecha de Informe Diagnóstico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Castelló.

- Sucesivos cánceres, donde se revisaba:
 - Tipo histológico de cáncer.
 - Fecha de Diagnóstico del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitari de Castelló.
- Tiempo de seguimiento: hasta el exitus o hasta la finalización de recogida de datos (5 de abril de 2022).
- Si el paciente fue tratado con algún fármaco inmunosupresor o historia de trasplante de órgano sólido quedaba reflejado con la fecha correspondiente.

6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos con el software SPSS versión 26. En cuanto al tratamiento de los datos ausentes, se registró toda aquella información ausente bajo un código específico y tras eso se transformaba la variable en la cual faltaban datos cambiando los valores antiguos y eliminando el código que agrupaba los datos ausentes. De esta manera, en la nueva variable transformada solamente aparecen los datos presentes.

Para el análisis de los datos se utiliza la prueba Chi-cuadrado para las variables cualitativas, con medida simétrica Tau-b de Kendall para las variables ordinales y coeficiente de contingencia para las nominales.

7. RESULTADOS

7.1 DESCRIPTIVOS

La población participante en el estudio fue de un total de 89 pacientes, distribuyéndose en 58 hombres (65'2 %) y 31 mujeres (34'8 %), obteniéndose una ratio hombre/mujer de 1.87:1. La media de edad de la muestra fue de 80 años (52-95).

De los 89 pacientes, 50 (56 '2 %) no estuvieron tratados en ningún momento con HCTZ. De los 39 pacientes tratados con HCTZ la media de dosis acumulada para el primer CEC fue 43.683'72 mg, siendo el mínimo 750 mg y el máximo 127.500 mg. Categorizando a los pacientes según dosis, 12 pacientes acumularon menos de 25.000 mg, 13 pacientes acumularon entre 25.000-49999 mg y 14 pacientes acumularon 50.000 mg o más.

Los resultados histológicos se encuentran plasmados en la **Tabla 1**.

Considerando CEC de alto riesgo con los criterios de la AJCC (8ª Edición): 12 pacientes presentaron un primer CEC de alto riesgo (13' 5%), mientras que de los 77 restantes 42 no cumplían criterios (47'2 %) y en 35 faltaba información para completar los criterios (39' 3%).

Fueron 44 los pacientes que desarrollaron posteriores cáncer de piel no melanoma y melanoma. En cuanto a los posteriores cánceres se desarrollaron en valores absolutos:

- 65 CEC
- 39 CBC
- 6 Melanomas
- 3 Queratoacantomas
- 1 Leiomiocarcinoma
- 4 Cáncer de Bowen
- 1 Porocarcinoma

Tabla 1: Resultados Descriptivos sobre Histología.	
Diferenciación Histológica	Desconocida: 12 (13'5%)
	Bien Diferenciado (G1): 36 (40'4 %)
	Moderadamente Diferenciado (G2): 33 (37'1 %)
	Pobremente Diferenciado (G3): 8 (9 %).
Diámetro Tumoral	Desconocido: 1 (1'1 %)
	< 2 cm: 39 (43'8 %)
	≥ 2 cm: 49 (55' 1%)
Localización	Desconocida: 3 (3'4 %)
	Bajo Riesgo: 76 (85 '4%)
	Alto Riesgo : 10 (11'2 %)
Infiltración Perineural	Sin Infiltración: 85 (95'5 %)
	Infiltrantes: 4 (4'5 %)

Del total de pacientes, el 14'6 % (13 pacientes) cumplía criterios de inmunosupresión, todos por fármacos inmunosupresores (3 de ellos por tratamientos derivados de trasplante de órgano sólido)

La media de meses de seguimiento fue de 55 meses (0-84). Pero las medias de seguimiento eran diferentes en el grupo tratado con HCTZ que desarrolló posteriores CEC (67.06 meses) del que estuvo tratado con HCTZ pero no desarrolló posteriores CEC (43.41 meses).

7.2 INFERENCIALES

Separando a los pacientes en aquellos que desarrollaron un segundo CEC y los que no, teniendo en cuenta sólo a pacientes tratados con HCTZ (un total de 39 pacientes), no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las dosis recibidas en pacientes que desarrollaron un segundo CEC y los que no (Prueba Chi-Cuadrado, con p valor de 0'073). Estableciendo tres rangos de dosis total acumulada de HCTZ (1-24.999 mg; 25.000-49.999 mg; >49.999 mg) y separando dos grupos de pacientes (pacientes con HCTZ y 2ºCEC; pacientes con HCTZ sin 2ºCEC), encontramos: 10 pacientes con HCTZ sin 2ºCEC (43.5 %) en el rango de 1-24.999 mg, 5 pacientes con HCTZ sin 2ºCEC (21.7 %) en el rango de 25.000-49.999 mg y 8 pacientes con HCTZ sin 2ºCEC (34.8 %) en el rango de >49.999 mg, de un total de 23 pacientes tratados con HCTZ sin desarrollar un 2º CEC (**Figura 5**).

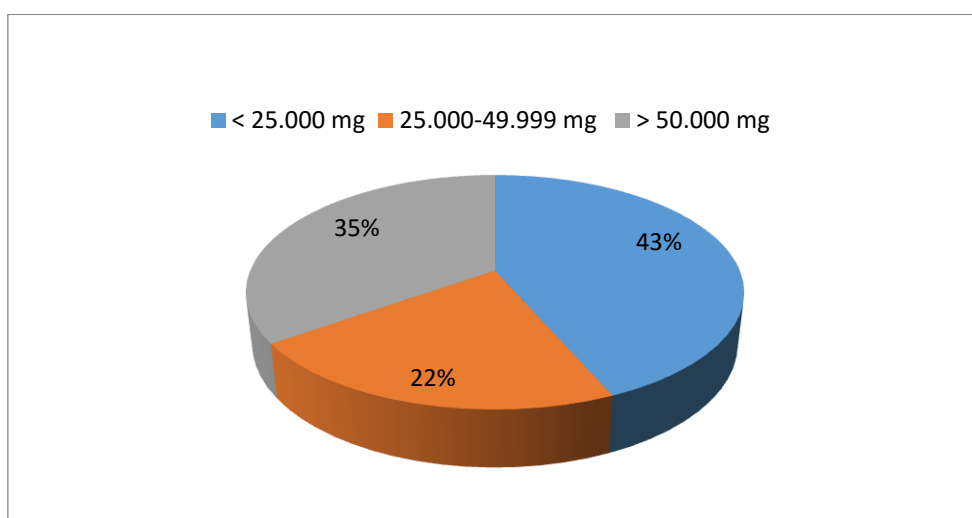


Figura 5. *Pacientes con HCTZ sin 2º CEC.*

Por el contrario, la gran mayoría de pacientes (89%) que desarrollaron posteriores CEC habían recibido una dosis total acumulada de HCTZ >25000mg, frente al 57% en los que solo habían desarrollado un CEC. (**Figura 6**).

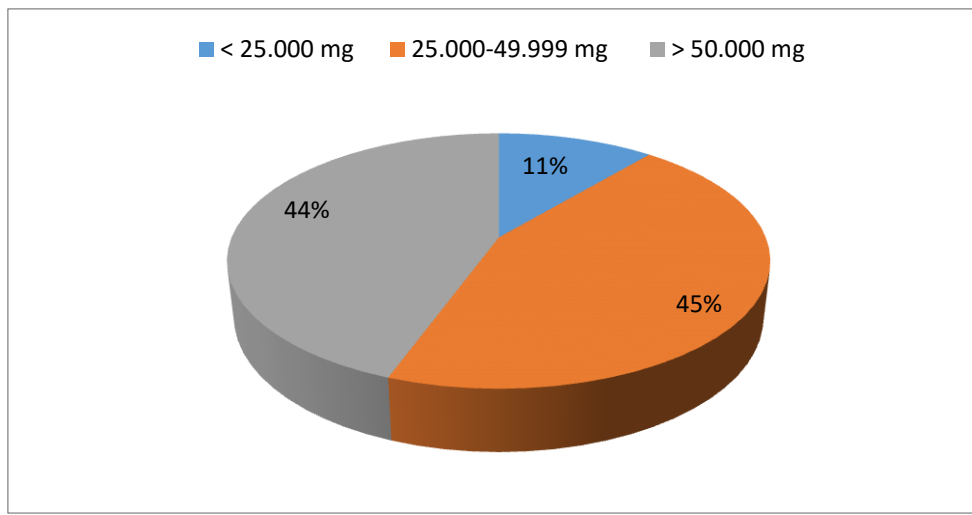


Figura 6. *Pacientes con Segundo CEC*

La mayor masa de pacientes que no desarrollaron un segundo tumor se encuentra en el rango inferior, mientras que en los que sí desarrollaron se encuentra en el intermedio, más cercano al superior que al inferior.

El establecimiento de categorías en la dosis acumulada de HCTZ se hizo en base a estudios anteriores (3,9), donde se establecían diferentes rangos de 25.000 mg cada uno. Al igual que en otros tantos estudios (8, 18) se estableció el punto de corte entre dosis de alto y bajo riesgo en 50.000 mg.

Respecto a la relación entre un CEC de alto riesgo y el desarrollo de posteriores CEC, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los criterios AJCC con el posterior desarrollo de CEC (Prueba Chi-Cuadrado, con p valor de 0'035).

Respecto a la posible asociación entre la toma o no de HCTZ con que el primer CEC sea de alto grado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Prueba Chi-Cuadrado, p-valor de 0'751). También se analizó esta relación pero en lugar de analizar la variable HCTZ en forma nominal

Sí/No, se categorizó de forma ordinal en dosis bajas (<25.000 mg), medias (25.000-49.999 mg) y altas (\geq 50.000 mg). No se encontró diferencias estadísticamente significativas (Prueba Chi-Cuadrado, p-valor de 0'873). Una limitación en este análisis fue que solamente se tenía la información necesaria de 54 pacientes, mientras que en 35 casos el informe histopatológico no tenía todos los datos completos.

Se estudió la posible relación entre la toma o no del fármaco con el desarrollo de posteriores CBC. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Prueba Chi-Cuadrado, p-valor de 0'816). También se analiza la HCTZ según categorías de dosis sin encontrar diferencias significativas (Prueba Chi-Cuadrado, p-valor de 0'488).

Se analizó si la toma de HCTZ influía en el desarrollo de algún CEC de alto grado, sin encontrar diferencias significativas (Prueba exacta de Fisher y p-valor de 1). Tampoco se hallan diferencias significativas cuando se analiza la dosis de HCTZ categorizada (Prueba Chi-Cuadrado, p-valor de 0'626).

En segundo lugar, se analizó si la toma del fármaco se relacionaba con posteriores CEC in situ, sin encontrar relación estadísticamente significativa (Prueba exacta de Fisher con p-valor de 1). Tampoco se hayan diferencias significativas cuando se analiza la dosis de HCTZ categorizada (Prueba Chi-Cuadrado con medida simétrica ordinal Tau-b de Kendall y p-valor de 0'823).

8. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no muestran diferencias estadísticamente significativas entre la administración de HCTZ en pacientes que no desarrollaron un segundo CEC y pacientes que sí desarrollaron un segundo CEC. Al igual que en anteriores investigaciones (8, 18) se estableció el punto de corte entre dosis de alto y bajo riesgo en 50.000 mg. El análisis de la tabla de resultados evidencia que la mayor masa de pacientes que no desarrollaron un segundo tumor se encuentra en el rango más inferior (< 25.000 mg de HCTZ acumulado) (43'5 %). Mientras que la mayoría de los pacientes que sí desarrollaron un 2º CEC se encuentran en el rango intermedio (25.000-49.999mg acumulados) (50 %), es decir, en un rango por debajo del establecido como de riesgo en estudios previos.

Pese a que este estudio no tiene resultados estadísticamente significativos, sí que muestra unas tendencias claras: la dosis de HCTZ parece asociarse con el desarrollo de posteriores CEC y que la dosis de HCTZ que representa un riesgo para el desarrollo de CEC parece ser considerablemente menor que la establecida en estudios previos.

En referencia a los criterios AJCC que establecen un CEC de alto riesgo, aunque no era parte de los objetivos sino más bien un hallazgo, en nuestro estudio se ha encontrado resultados similares a la literatura (2) si consideramos únicamente los tres criterios de la octava edición (Infiltración perineural, Infiltración >6 mm y diámetro > 2cm). Pues un primer CEC de alto riesgo tiene una asociación estadísticamente significativa con un mayor riesgo de padecer un segundo. Sin embargo, no se han encontrado asociaciones estadísticamente significativas cuando se relacionaban los criterios anteriores de alto riesgo con la toma o no de HCTZ.

Una posible explicación a este último acontecimiento puede residir en que hay pacientes sin un estudio histopatológico completo para los criterios AJCC. En el análisis de esta relación hay 35 datos perdidos, tanto cuando se analiza la HCTZ de forma dicotómica como ordinal.

Cuando la asociación la establecemos entre HCTZ y desarrollo de CEC pobremente diferenciado, 14 son los pacientes (14'58 %) sin un estudio histopatológico completo para los criterios AJCC. Y cuando se busca la asociación con desarrollo de posteriores CEC in situ, son 13 los pacientes sin un estudio completo (13'54 %). La falta de valores (**Figura 7**) sumado a la poca muestra del estudio (96 pacientes) en comparación con el resto de estudios realizados a nivel nacional puede ser el causante de la no asociación significativa.

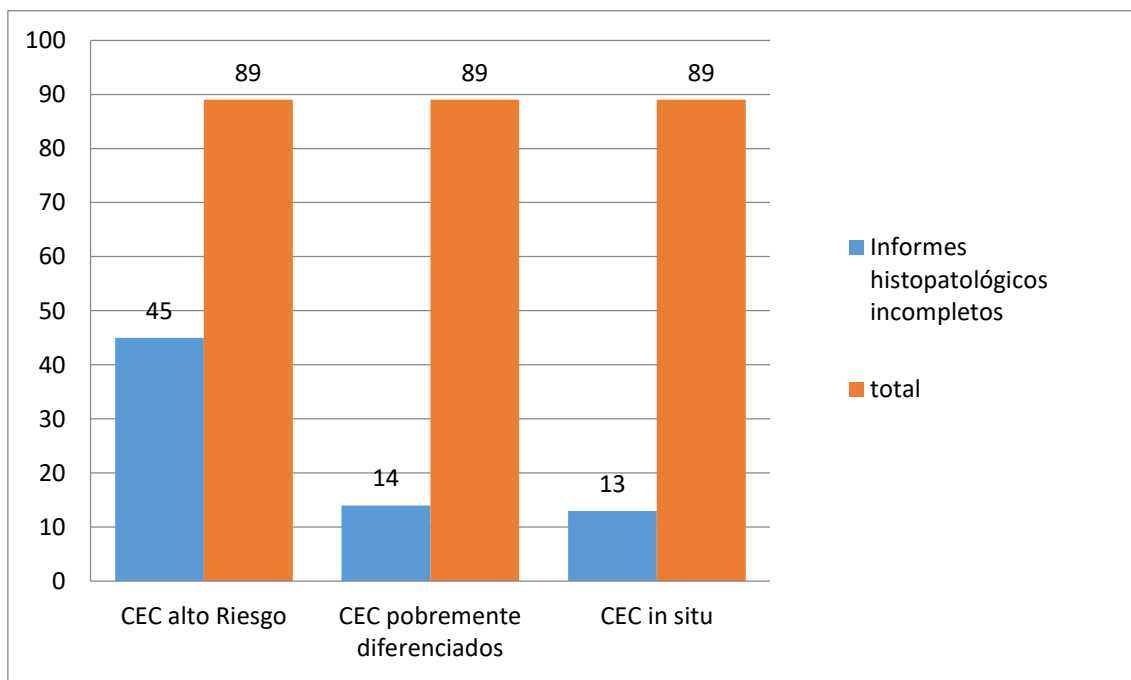


Figura 7. Informes histopatológicos incompletos.

En cuanto a la relación entre la toma de HCTZ y el desarrollo de posteriores CBC, la literatura no presenta resultados claros, pues en diferente estudios tampoco se ha encontrado asociación significativa (13), sin embargo, en los dos realizados en España (17 y 18), sí que evidencian que existe relación entre la toma de HCTZ y el desarrollo de CBC.

8.1 LIMITACIONES

- La cuantificación del grado de exposición solar como la exposición acumulada es compleja de medir. Hay que añadir que la HCTZ es fotosensibilizante y favorece al proceso carcinogénico y que también se desconoce la profesión/hábitos socio-recreativos de los pacientes que

impliquen exposició solar repetida. Por ello, consideramos una limitación del trabajo no conocer las posibles diferencias de exposición entre los pacientes incluidos. Conocer el grado de exposición solar aproximado, junto con los hábitos y aficiones de los pacientes serian de utilidad en futuros estudios a sabiendas de la dificultad de la recolección de estos datos en un estudio retrospectivo.

- Identificación del fenotipo de piel (según la clasificación de Fitzpatrick). Existen diferentes fototipos de piel (**Anexo 2**). Estos influyen en las diferentes reacciones de la piel con la exposición solar. Los primeros fototipos (I, II, III) serán más propensos a las quemaduras que los fototipos restantes. Las quemaduras guardan relación con modificaciones del ADN no reparadas que pueden conducir a un proceso neoplásico. Diferentes fototipos en una misma área geográfica podrían presentar diferentes incidencias de cáncer de piel. Pero en la historia clínica no estaban reflejados los fototipos de los pacientes (aunque se trataba en todos los casos de pacientes naturales de España, de raza caucásica, por lo que cabe suponer un predominio de fototipo III).
- En cuanto a la edad de los pacientes, con la edad se acumulan los daños en el ADN de las células favoreciendo procesos carcinogénicos. Para investigar y analizar el poder fotosensibilizante de la HCTZ sería mucho más específico en una población joven (<50 años) sin daños acumulados tal y como explican en el estudio danés (3). Sin embargo, en nuestro estudio no hay nadie de menos de 50 años, la edad mínima fue 52 años y la media de edad fue 80 años.
- La base de datos SIA, pues se empezó a emplear pocos años antes de 2015. Por tanto la dosis total acumulada de HCTZ real será mayor a la registrada en la historia clínica en algunos pacientes.
- Utilización de fármacos inmunosupresores que no quedan reflejados en el Módulo de Prescripción: medicación durante ingreso o en hospital de día (como por ejemplo ocurriría con la quimioterapia).

- Pérdidas de seguimiento (no cuantificadas) se pueden deber a cambios de domicilio, inasistencia a los controles o fin del periodo de seguimiento recomendado.
- Posibles tumores extirpados en otros centros sanitarios (consultas u hospitales privados).
- Pérdida de información en el informe histopatológico, por estar incompleto.
- Tamaño muestral pequeño.
- Tiempo de seguimiento. Se escogió el año 2015 para que hubiera un tiempo considerable (exactamente 6 años, hasta la recogida de datos a principios de 2022) que permitiera desarrollar CEC. Pero la carcinogénesis podría tardar más años.

8.2 FACTORES DE CONFUSIÓN

- En la variable de inmunosupresión se consideran por separado trasplante de órgano sólido y fármacos inmunosupresores, pero realmente lo que provoca la inmunosupresión en los pacientes trasplantados son los fármacos inmunosupresores. Informar únicamente de un trasplante puede suponer un factor de confusión si no se constata la administración de fármacos inmunosupresores.
- El tiempo de seguimiento puede ser un factor de confusión entre los pacientes que desarrollan un posterior CEC y los que no. La media de meses de seguimiento en pacientes con HCTZ y que desarrollaron posteriores CEC era casi 24 meses superior al grupo que no desarrolló posteriores CEC, 67.06 meses y 43.41 meses respectivamente. El tener más meses de seguimiento implica acumular mayores dosis de HCTZ.

8.3 IMPLICACIONES

Este estudio, aunque con poca muestra puede servir de precedente a investigaciones mayores en las que se demuestre o no las asociaciones halladas en este estudio. Mi propuesta como estudio ideal para este tema sería hacer un estudio de cohortes prospectivo poblacional con pacientes apareados por edad y sexo en tratamiento con HTCZ y que al desarrollar el primer CEC a un grupo se les cambiara a diuréticos más seguro como Bendroflumetiazida (tiazida más seguro respecto a HCTZ)^{3,16}, IECAs o bloqueadores del calcio³⁰ y a otro no se realizara el cambio. De esta manera se igualaría el tiempo de seguimiento.

Otros aspectos que sí que podrían cumplir un estudio ideal serían: dosímetros personales de radiación ultravioleta, análisis de tratamientos intrahospitalarios, informes histopatológicos estandarizados, seguimientos a muy largo plazo, identificación de fenotipo de piel, datos extraídos de bases de datos con toda la historia del paciente desde inicios, control de pérdidas de seguimiento, solicitar al paciente informes dermatológicos de otros centros sanitarios, mayor tamaño muestral. Sería un estudio más completo pero más costoso y se necesitan muchos años para llegar a conclusiones.

9. CONCLUSIONES

- No se encuentran diferencias significativas entre la toma de HCTZ y el desarrollo de posteriores CEC, en pacientes con CEC.
- Pese a ello, sí que muestra unas tendencias claras:
 - La dosis de HCTZ parece asociarse con el desarrollo de posteriores CEC.
 - La dosis de HCTZ que representa un riesgo para el desarrollo de CEC parece ser considerablemente menor que la establecida en estudios previos.
- No se encuentra asociación entre la toma o no de HCTZ con un CEC de alto riesgo. Sin embargo, sí que se encuentra asociación entre un primer CEC de alto riesgo con el desarrollo de posteriores CEC.
- El consumo de HCTZ no se asocia con la aparición de CEC pobremente diferenciados en pacientes con antecedentes de CEC.
- La toma de HCTZ no se asocia con la aparición de CEC in situ en pacientes con antecedentes de CEC.
- La administración de HCTZ no se asocia con la aparición de CBC en pacientes con antecedentes de CEC.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer.org 1.800.227.2345 Acerca del cáncer de piel de células basales y de células escamosas. [cited 2021 Jul 20]. Disponible en: www.cancer.org
2. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jimenez O, Cruz Mojarrieta J, Guillén Barona C. Carcinoma epidermoide cutáneo: definiendo la variante de alto riesgo. Actas Dermosifiliogr. 2013 Jun;104(5):367–79.
3. Pedersen SA, Gaist D, Alba S, Schmidt J, Rosenkrantz L, Olmich H, et al. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. 2018; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.042>
4. Beermann B G-GMRA, Beermann B G-GMRA. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 1976;19(5):531–7. Disponible en: https://archive.org/details/sim_clinical-pharmacology-and-therapeutics_1976-05_19_5/page/531
5. Hidroclorotiazida: MedlinePlus medicinas [Internet]. [cited 2022 Mar 23]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a682571-es.html>
6. R K, EAH A, A D. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. J Hypertens [Internet]. 2019 Oct 1; 37(10):1950–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145177/>
7. Pottegård A, Pedersen SA, Schmidt SAJ, Lee C-N, Hsu C-K, Liao T-C, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. Br J Cancer [Internet]. 2019; 121(11):973–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-019-0613-4>
8. Morales DR, Pacurariu A, Slattery J, Kurz X. Association between hydrochlorothiazide exposure and different incident skin, lip and oral

- cavity cancers: A series of population-based nested case–control studies. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2020 Jul 1;86(7):1336–45. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14245>
9. Eworuke E, Haug N, Bradley M, Cosgrove A, Zhang T, Dee EC, et al. Risk of Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *Sanidad M DE, Bienestar Social CY*. Página 2 de 3. Disponible en: www.notificaram.es
 10. *Sanidad M DE, Bienestar Social CY*. Página 2 de 3. [cited 2021 Jul 20]. Disponible en: www.notificaram.es
 11. O B, B G, JL B, C D, A D-T. [Hydrochlorothiazide use and risk of skin cancers: A systematic review]. *La Rev Med interne* [Internet]. 2019 Sep 1 ;40(9):617–22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101331/>
 12. DA L-A, JA M-G, P R-J, LH M-A, M S-G. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021 Apr 1 ; 59(4):280–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33355085/>
 13. Park E, Lee Y, Jue MS. Hydrochlorothiazide use and the risk of skin cancer in patients with hypertensive disorder: a nationwide retrospective cohort study from Korea. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2019 Dec 18;35(4):917–28. Disponible en: <https://www.kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2019.218>
 14. Kim JC, Kim YC, Choi JW. Use of hydrochlorothiazide and risk of nonmelanoma skin cancer in Koreans: a retrospective cohort study using administrative healthcare data. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2021 Jun 1 ;46(4):680–6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ced.14520>

15. Rouette, Julie, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Drug Safety*, 2021, vol. 44, no 2, p. 245-254. Disponible en http://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Drug+Saf&title=Use+of+hydrochlorothiazide+and+risk+of+melanoma+and+nonmelanoma+skin+cancer&volume=44&publication_year=2021&pages=245-54&pmid=33104975&
16. Schneider R, Reinau D, Stoffel S, Jick SS, Meier CR, Spöndlin J. Risk of skin cancer in new users of thiazides and thiazide-like diuretics: a cohort study using an active comparator group*. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 Aug;185(2):343–52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.19880>
17. Lecaros-Astorga DA, Molina-Guarneros JA, Rodríguez-Jiménez P, Martín-Arias LH, Sainz-Gil M. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer in Spain: A case/non-case study. *Int J Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2021;59(04):280–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5414/cp203769>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33355085/>
18. León-Muñoz LM, Duarte-Salles T, Llorente A, Díaz Y, Puente D, Pottegård A, et al. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer in a large nested case-control study in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. 2021 Sep 1;30(9):1269–78. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.5295>
19. Lansbury L, Leonardi-Bee J, Perkins W, Goodacre T, Tweed JA, Bath-Hextall FJ. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14;2015(3).
20. Cañueto J, Román-Curto C. Pronóstico y tratamiento del carcinoma epidermoide cutáneo. *Piel (Barc, Internet)* [Internet]. 2018;33(2):96–109. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2017.01.013>

21. Tejera-Vaquerizo, A., Descalzo-Gallego, M. A., Otero-Rivas, M. M., Posada-García, C., Rodríguez-Pazos, L., Pastushenko, I., Marcos-Gragera, R., & García-Doval, I. (2016). Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(4), 318–328. <https://doi.org/10.1016/J.AD.2015.12.008>
22. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. [cited 2022 Mar 23]. https://redecana.org/redecana.org/es/informe_incidencia_redecana_2020.pdf
23. Carcinoma epidermoide - Trastornos dermatológicos - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. [cited 2022 Mar 23]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-dermatologicos/canceres-cutaneos/carcinoma-epidermoide>
24. Karia PS, Han J, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Jun 1;68(6):957–66.
25. Cirugía de Mohs | Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Disponible en: <https://actasdermo.org/es-cirugia-mohs-articulo-13052959>
26. Staples, M. P., Elwood, M., Burton, R. C., Williams, J. L., Marks, R., & Giles, G. G. (2006). Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985. *The Medical Journal of Australia*, 184(1), 6–10. <https://doi.org/10.5694/J.1326-5377.2006.TB00086.X>
27. Cemiplimab-rwlc - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2022 Apr 25]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/cemiplimab-rwlc>

28. Carcinoma escamoso cutáneo - Instituto de Patología Alicante [Internet]. [cited 2022 Apr 14]. Disponible en: <http://ipalicante.com/carcinoma-escamoso-cutaneo/>

29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) – Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2022 [Internet]. [cited 2022 Apr 29]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1465>

30. Schmidt SAJ, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2015; 29(8):1545–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640031/>

11. ANEXOS

Anexo 1. Criterios mayores y menores de CEC de alto riesgo. LLC: Leucemia linfática crónica. LLCP: Linfoma linfocítico de célula pequeña. ²

Criterios	Clínicos	Histológicos
Mayores	Antecedente personal de: Epidermólisis ampollosa distrófica recesiva Epidermodisplasia verruciforme Disqueratosis congénita Xeroderma pigmentoso Albinismo oculocutáneo	Espesor tumoral mayor de 6 mm
	Inmunodepresión por: Trasplante de órgano sólido (corazón y pulmón) Enfermedad hematológica (LLC, LLCP)	Invasión perineural (nervios de diámetro $\geq 0'1$ mm)
	Localización (labio, anogenital, pabellón auricular)	Invasión ósea
	Recurrencia tumoral	
	Diámetro tumoral mayor de 5 cm.	
Menores	Inmunodepresión por: Trasplante de órgano sólido (riñón e hígado)	Espesor tumoral de 2 a 6 mm
	Desarrollo de la lesión sobre lesión preexistente (cicatriz, área de radiodermatitis)	Tumoración pobremente diferenciada
	Diámetro tumoral de 2 a 5 cm (> 1'5 cm en labio y oreja)	Variantes de CEC acantolítico, de células aisladas, basoescamoso
	Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	Infección por papilomavirus de la pieza histológica en paciente inmunodeprimido Invasión linfovascular.

Anexo 2: Fenotipo Fitzpatrick

	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso.
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria	Individuo de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol.
Fototipo IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).
Fototipo V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata).	Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).
Fototipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata).	Pieles negras.