



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante
con imiquimod tópico al 5% en el lentigo
maligno: proyecto de un estudio experimental
aleatorizado**

Alumno: Rebollo Caballero, Blanca

Tutor: Belinchón Romero, Isabel

Curso: 2023-2024

Resumen

Introducción. El lentigo maligno (LM) supone un desafío terapéutico debido a sus extensiones subclínicas y su ubicación en áreas fotoexpuestas, como la región facial, donde la cirugía con márgenes adecuados es difícil. La necesidad de alternativas terapéuticas complementarias al tratamiento quirúrgico es evidente. Aunque el imiquimod tópico se ha sugerido como tratamiento adyuvante, los estudios existentes presentan gran variabilidad y una calidad de evidencia baja a moderada, subrayando la necesidad de ensayos controlados aleatorizados.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad del imiquimod tópico al 5% como tratamiento adyuvante en el LM comparado con la cirugía en monoterapia. Se busca determinar si el imiquimod reduce las tasas de recaída postquirúrgica y de progresión a enfermedad invasiva.

Metodología. Se realizará un estudio experimental aleatorizado en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Se incluirán pacientes con LM confirmado por biopsia. Los pacientes serán asignados de forma alternante a dos grupos: el grupo A recibirá cirugía seguida de imiquimod en adyuvancia, administrado 6 días a la semana durante 12 semanas, y el grupo B recibirá cirugía exclusivamente. Se efectuarán seguimientos periódicos para evaluar las tasas de recaída y progresión a los 6, 12, 18 y 24 meses y se registrarán los efectos secundarios reportados. El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS para comparar los resultados entre los dos grupos.

Palabras clave: lentigo maligno, imiquimod, adyuvancia, cirugía

Abstract

Introduction. Lentigo maligna (LM) presents a therapeutic challenge due to its subclinical extensions and its location in photo-exposed areas, such as the facial region, where achieving adequate surgical margins is difficult. The need for complementary therapeutic alternatives to surgical treatment is evident. Although topical imiquimod has been suggested as an adjuvant treatment, existing studies show variability and a low to moderate quality of evidence, highlighting the need for randomized controlled trials.

Objectives. To evaluate the efficacy and safety of imiquimod 5% cream as an adjuvant treatment for LM compared to surgery alone. The aim is to determine whether imiquimod reduces post-surgical recurrence rates and progression to invasive disease.

Methodology. A randomized experimental study will be conducted in the Dermatology Department of the Hospital General Universitario Reina Sofía in Murcia. Patients with biopsy-confirmed LM will be included. Patients will be alternately assigned to two groups: Group A will receive surgery followed by adjuvant imiquimod, applied six days a week for twelve weeks, and Group B will receive surgery alone. Periodic follow-ups will be conducted to evaluate recurrence and progression rates at 6, 12, 18 and 24 months, and reported side effects will be recorded. Statistical analysis will be performed using SPSS to compare the results between the two groups.

Keywords: lentigo maligna, imiquimod, adjuvant therapy, surgery

Contenido

Resumen.....	2
Abstract	3
1. Introducción	5
1.1. Lentigo maligno	5
1.2. Tratamiento del lentigo maligno	6
1.2.1. Tratamiento quirúrgico.....	6
1.2.2. Tratamiento no quirúrgico.....	9
1.3. Justificación del estudio	10
2. Hipótesis.....	11
3. Objetivos	11
3.1. Objetivo principal.....	11
3.2. Objetivos específicos.....	11
4. Metodología	12
4.1. Diseño (tipo de estudio)	12
4.2. Ámbito de trabajo.....	12
4.3. Tiempo de ejecución	12
4.4. Sujetos	12
4.5. Tamaño muestral	13
4.6. Variables del estudio	14
4.7. Protocolo de trabajo	15
4.8. Análisis de datos.....	17
4.9. Dificultades y limitaciones.....	18
5. Aspectos éticos.....	18
6. Plan de trabajo.....	20
6.1. Cronograma.....	20
6.2. Equipo investigador.....	20
7. Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados previsibles.....	21
8. Presupuesto	22
9. Bibliografía	23

1. Introducción

1.1. Lentigo maligno

El lentigo maligno (LM) es un tipo de melanoma in situ que se desarrolla principalmente sobre áreas de la piel expuestas crónicamente al sol, afectando sobre todo a personas de edad avanzada. Constituye en torno al 80% de todos los melanomas in situ y su evolución puede llegar a ser muy prolongada, extendiéndose incluso durante décadas antes de progresar a su forma invasiva, conocida como lentigo maligno melanoma (LMM) ¹.

La incidencia de LM ha aumentado significativamente en las últimas décadas, y a un ritmo mayor que el de otros subtipos de melanoma ². Aunque el pico de incidencia se da entre los 65-80 años, también se han reportado casos en personas más jóvenes, incluso en individuos de entre 20 y 30 años. Según algunas series amplias, aproximadamente el 10% de los casos ocurren en menores de 40 años ¹.

Se estima que el riesgo de progresión de LM a LMM varía entre un 2% y un 20% según los diferentes estudios, siendo difícil determinar el riesgo real ³.

Según datos del Registro Nacional de Melanoma Cutáneo de la Academia Española de Dermatología y Venereología, el LMM es el tercer tipo de melanoma en frecuencia (8,9%), por detrás del melanoma de extensión superficial (65,1%) y el melanoma nodular (19,8%) ⁴.

En lo que respecta a la etiopatogenia, el desarrollo de LM está fuertemente vinculado a la exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV), que causa daños acumulativos en el ADN de las células. Este daño conduce a la proliferación descontrolada de melanocitos atípicos en la unión dermoepidérmica. Los factores de riesgo que se han asociado al desarrollo de LM incluyen la presencia de lentigos solares, un historial personal de cáncer de piel, queratosis actínicas múltiples y un fototipo de piel claro. Por el contrario, para el LM la influencia de los nevos melanocíticos y de los antecedentes de quemaduras solares es significativamente menor que en el melanoma de extensión superficial ³.

Clínicamente, el LM se presenta como una mácula o pápula pigmentada en zonas crónicamente expuestas al sol, principalmente en cabeza y cuello. Suelen ser lesiones de bordes irregulares y mal definidos, con una pigmentación variable que puede ir desde el marrón claro hasta el negro. También es posible encontrar otros colores como el rosado, rojizo o blanquecino, generalmente en el contexto de fenómenos de regresión ³

El diagnóstico diferencial del LM se establece principalmente con el lentigo solar, la queratosis actínica pigmentada, la queratosis seborreica y la queratosis liquenoide. La dermatoscopia puede ayudar a realizar el diagnóstico al permitir la visualización de estructuras características como el pseudorretículo pigmentado, la pigmentación asimétrica de los orificios foliculares, la obliteración de los orificios foliculares, las estructuras romboidales o las estructuras anulares-granulares. El diagnóstico de confirmación se establece mediante la biopsia y el análisis histológico, que se caracteriza por la proliferación de melanocitos atípicos a lo largo de la unión dermoepidérmica ^{1,3}.

1.2. Tratamiento del lentigo maligno

1.2.1. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento del LM abarca tanto opciones quirúrgicas como no quirúrgicas, siendo de primera elección la cirugía con márgenes según las distintas guías clínicas disponibles ^{5,6}. A continuación, se enumeran las diferentes técnicas quirúrgicas disponibles para el tratamiento del LM ⁷:

- **Escisión local amplia.** Es uno de los métodos más utilizados para tratar el LM. En el caso de los melanomas in situ se recomienda extirpar la lesión con márgenes de seguridad de 5 mm. Sin embargo, debido a la naturaleza del LM, que puede tener extensiones subclínicas, estos márgenes a veces no son suficientes, lo que puede llevar a recurrencias en hasta un 20% de los casos. Es por ello que las nuevas guías reconocen la necesidad de utilizar márgenes mayores de 5 mm para lograr un adecuado control local (llegando incluso a ser necesarios 10 mm de margen según recomendaciones de la guía americana para el tratamiento del melanoma). Sin embargo, estos márgenes de seguridad no

siempre son factibles en la práctica debido a las implicaciones estéticas o funcionales que conllevan, especialmente en áreas tan visibles como la cara.

- **Cirugía micrográfica de Mohs (CMM).** Esta técnica permite la evaluación histológica completa de los márgenes en tiempo real, asegurando la extirpación completa del tumor mientras se preserva el máximo posible de tejido sano. La CMM ha demostrado tasas de curación superiores al 97% para LM y LMM, con menores tasas de recidiva comparadas con la cirugía estándar.
- **Cirugía de Mohs modificada.** Se diferencia de la CMM convencional en que en este caso se utiliza un seccionamiento vertical de los márgenes, mientras que en la CMM convencional se realizan cortes de 45° y se produce el aplanamiento del tejido para que los márgenes periféricos y profundos estén en el mismo plano.
- **Mohs fijado en parafina: *slow Mohs*.** La técnica es similar a la cirugía de Mohs en fresco, sin embargo, en este caso la pieza se fija en formol y se procesa en parafina, por lo que el análisis al microscopio se lleva a cabo en diferido.
- **Mapeo de márgenes quirúrgicos.** Es una técnica avanzada que mejora la precisión en la delimitación de los márgenes tumorales durante la cirugía, especialmente en áreas cosméticamente sensibles. Utiliza herramientas diagnósticas como la lámpara de Wood y la dermatoscopia, complementadas con la microscopía confocal, una técnica no invasiva que permite la visualización en vivo de las células de la piel con gran detalle. La microscopía confocal proporciona una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del lentigo maligno, ayudando a detectar la extensión subclínica de células atípicas.

En la **Tabla 1** se recogen de manera resumida las ventajas e inconvenientes de las técnicas descritas previamente.

Técnica quirúrgica	Ventajas	Inconvenientes
Escisión local amplia	<p>Técnica estándar ampliamente disponible</p> <p>Permite la eliminación de la lesión visible</p>	<p>Mayor riesgo de recurrencia local debido a la resección incompleta</p> <p>Los márgenes de 5 mm a menudo no son suficientes debido a la extensión subclínica de células atípicas</p> <p>Tasas de recurrencia reportadas entre el 6% y el 20%</p>
Cirugía micrográfica de Mohs	<p>Evaluación histopatológica completa de los márgenes quirúrgicos en tiempo real</p> <p>Minimiza la eliminación de tejido sano</p> <p>Asociada con la tasa más baja de recurrencia</p>	<p>Requiere experiencia y equipo especializado</p> <p>Riesgo de interpretación errónea de la profundidad de la enfermedad invasiva debido a la orientación oblicua del tejido</p> <p>Dificultad para distinguir entre hiperplasia melanocítica y células tumorales en secciones congeladas</p>
Cirugía de Mohs modificada	<p>Procesamiento vertical de los márgenes, evitando problemas de orientación oblicua del tejido</p> <p>Evaluación histológica completa de los márgenes</p>	<p>Similar a la CMM tradicional</p> <p>Puede requerir múltiples sesiones si se detectan márgenes positivos</p>
Slow Mohs	<p>Permite la conservación óptima del tejido y proporciona una evaluación más precisa y detallada de los márgenes al fijar la muestra en parafina</p>	<p>Requiere múltiples sesiones quirúrgicas, a menudo durante varios días en caso de márgenes positivos repetidos</p>
Mapeo de márgenes quirúrgicos	<p>Mejora la precisión en la detección de los márgenes del LM</p> <p>Reducción del riesgo de márgenes positivos</p> <p>Reducción del número de etapas necesarias, disminuyendo las recurrencias locales</p>	<p>Disponibilidad limitada de técnicas avanzadas como la microscopía confocal</p> <p>Necesidad de formación extensiva para la correcta utilización de la microscopía confocal</p>

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las técnicas quirúrgicas disponibles para el tratamiento del lentigo maligno

1.2.2. Tratamiento no quirúrgico

Existen diferentes alternativas no quirúrgicas para el manejo del LM, especialmente en aquellos pacientes donde la cirugía no es viable debido a comorbilidades, localización anatómica complicada, o preferencias del paciente. A continuación, se describen brevemente las distintas opciones no quirúrgicas que se han empleado:

- **Imiquimod tópico.** Se trata de un modulador de la respuesta inmune que actúa activando los receptores toll-like 7 y 8, lo que resulta en la producción de citoquinas proinflamatorias y una respuesta inmune antitumoral. Se ha utilizado tanto como tratamiento primario, como adyuvante tras la cirugía y como neoadyuvante ⁷. En una revisión sistemática reciente ⁸ basada en 41 estudios acerca del papel del imiquimod en el LM y el LMM (bien en monoterapia o bien combinado con otros tratamientos tópicos), se encontraron tasas de aclaramiento clínico completo del 78,3% y de aclaramiento histológico del 77%. La tasa de recurrencia del LM fue del 2,2% después de un seguimiento promedio de 18,6 meses, y el 1,8% de pacientes progresaron a LMM. Además, se vio que el régimen de tratamiento óptimo para lograr el aclaramiento clínico y/o histológico completo debe involucrar una dosis acumulativa de más de 60 aplicaciones en total y una frecuencia de 6-7 aplicaciones por semana. Estos resultados fueron similares a los de otra revisión sistemática previa ⁹, donde se evaluaba la eficacia del imiquimod en monoterapia en el tratamiento del LM.
- **Radioterapia.** En el estudio más exhaustivo realizado hasta la fecha sobre el tratamiento del LM con radioterapia, se logró una tasa de respuesta completa del 97% tras un seguimiento de 10 años, observándose solo 2 recurrencias entre las 70 lesiones tratadas, y con un resultado cosmético comparable a los obtenidos con cirugía ¹⁰.
- **Crioterapia.** Se trata de una técnica rápida y fácil de administrar, lo que la hace conveniente para ciertos pacientes, pero las altas tasas de recurrencia (desde menos del 9% hasta el 50% según distintos estudios) y la incapacidad de evaluar histológicamente los márgenes son limitaciones significativas. En general, su uso debe considerarse cuidadosamente, sopesando las ventajas de un

procedimiento rápido y mínimamente invasivo contra las desventajas de posibles recurrencias y resultados estéticos variables ^{1,7}.

- **Láser.** Se han utilizado distintos tipos de láser para el tratamiento del LM (láser CO₂, Q-switched, Nd:YAG, etc.), inicialmente con respuestas prometedoras, buenos resultados cosméticos y adecuada tolerabilidad. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado altas tasas de recurrencia, posiblemente debido a que los melanocitos atípicos pueden hacerse resistentes al láser si pierden la capacidad de producir pigmento ^{1,7}.
- Otras alternativas no quirúrgicas que se han estudiado en el tratamiento del LM, con escasa evidencia y eficacia variable, son la terapia fotodinámica, el tazaroteno y el 5-fluoruracilo tópico ^{1,7}.

1.3. Justificación del estudio

El LM supone un importante desafío en cuanto a su tratamiento debido a su tendencia a presentar extensiones subclínicas y localizarse a menudo en zonas fotoexpuestas donde se dificulta considerablemente la cirugía con márgenes adecuados, especialmente en la región facial. Estas dificultades obligan a buscar otras opciones terapéuticas que complementen al tratamiento quirúrgico y ayuden a mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Actualmente existe una gran variabilidad en la literatura disponible en cuanto a la eficacia del imiquimod en el tratamiento del LM. Además, estos datos provienen sobre todo de estudios con una calidad de la evidencia baja-moderada, tratándose en su mayoría de reportes de casos y estudios de cohortes. Todas las revisiones sistemáticas acerca del uso de imiquimod en el LM coinciden en cuanto a sus limitaciones, derivadas en gran parte de la gran heterogeneidad de los estudios disponibles, y señalan la falta de ensayos controlados aleatorizados robustos que permitan establecer recomendaciones con un mayor nivel de evidencia.

En este contexto, realizar un ensayo clínico controlado y aleatorizado que aborde estas limitaciones es necesario. La realización de un estudio de este tipo está

justificada por la necesidad de obtener datos más sólidos y concluyentes que puedan guiar las recomendaciones clínicas. Además, con la creciente incidencia de LM y la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas, disponer de evidencia de alta calidad sobre el uso de imiquimod como tratamiento adyuvante podría mejorar significativamente los resultados terapéuticos y la calidad de vida de los pacientes.

2. Hipótesis

El tratamiento adyuvante con imiquimod tras la exéresis quirúrgica en pacientes con LM disminuye las tasas de recaída y de progresión en comparación con la cirugía en monoterapia.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

El objetivo principal del trabajo es evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante con imiquimod en la disminución de los porcentajes de recaída y de progresión a corto plazo de los pacientes con LM en comparación con la cirugía en monoterapia.

3.2. Objetivos específicos

- Describir las características basales de los pacientes con LM, tanto clínicas como epidemiológicas.
- Determinar los porcentajes de respuesta clínica e histológica completa de los pacientes con LM tratados con imiquimod en adyuvancia tras la cirugía.
- Evaluar las tasas de recurrencia y de progresión a LMM de los pacientes a los 6, 12, 18 y 24 meses de tratamiento, comparando aquellos que hayan recibido tratamiento adyuvante con imiquimod frente a los que hayan recibido cirugía en monoterapia.
- Describir los efectos adversos reportados en el grupo tratado con imiquimod en adyuvancia y en el grupo tratado únicamente con cirugía.

- Estudiar la presencia de factores predictores de respuesta clínica o histológica al tratamiento con imiquimod y establecer recomendaciones de tratamiento.

4. Metodología

4.1. Diseño (tipo de estudio)

Se va a realizar un estudio unicéntrico experimental, controlado, aleatorizado y sin cegamiento.

4.2. Ámbito de trabajo

El ámbito de trabajo será el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia. Se incluirán en el estudio pacientes que se encuentren en seguimiento en consultas externas de dermatología de este hospital y aquellos que acudan derivados desde Atención Primaria del área VII de Salud de la Región de Murcia, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión establecidos.

4.3. Tiempo de ejecución

Se propone un periodo de ejecución del estudio de 6 años (septiembre 2024-diciembre 2030), en los que se realizará el reclutamiento de los participantes en el ensayo, la intervención en función del grupo al que hayan sido asignados y el seguimiento clínico periódico hasta los 24 meses tras su inclusión en el estudio. Los últimos 2 meses se dedicarán al análisis estadístico y elaboración del informe de resultados.

4.4. Sujetos

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LM confirmado mediante biopsia en los que no sea posible la cirugía con márgenes amplios, bien por

tratarse de una localización anatómica comprometida o por mala situación basal del paciente.

- Capacidad para comprender y seguir las instrucciones del estudio.
- Disposición a proporcionar consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

- Presencia de enfermedad metastásica o localmente avanzada.
- Pacientes que hayan recibido terapia médica, radioterápica o quirúrgica previa en la zona afectada.
- Historia previa de reacciones adversas graves a imiquimod.
- Incapacidad para proporcionar consentimiento informado por escrito.

Se realizará un muestreo no probabilístico consecutivo y se seleccionarán todos los pacientes elegibles hasta llegar al tamaño muestral adecuado para nuestro estudio.

4.5. Tamaño muestral

El tamaño muestral se ha calculado con la ayuda del programa de análisis estadístico EPIDAT, desarrollado por el Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública de la Junta de Galicia.

Se ha considerado un nivel de significación del 5% y una potencia del 80%.

Según la literatura disponible, el porcentaje de recurrencias en el LM tratado exclusivamente con cirugía con márgenes ajustados (iguales o menores a 5 mm) alcanza el 20% en un promedio de 18 meses tras la intervención. En el caso de añadir el tratamiento con imiquimod, el porcentaje de recurrencias esperado desciende al 2,2%.

Con estos datos, el tamaño muestral calculado fue de 48 pacientes en cada grupo, 96 en total (**Figura 1**). Asumiendo un 5% de pérdidas, finalmente el número necesario de pacientes sería de 100 (50 por grupo).

[1] Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes:

Datos:

Proporción esperada en:

Población 1: 20,000%

Población 2: 2,200%

Razón entre tamaños muestrales: 1,00

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
80,0	48	48	96

Figura 1. Cálculo del tamaño muestral mediante el programa EPIDAT

4.6. Variables del estudio

- **Variable independiente o de intervención:**
 - Tratamiento adyuvante con imiquimod sí o no.
- **Variables dependientes o de resultado:**
 - Aclaramiento clínico (definido como ausencia de signos de persistencia de lesión a la exploración física y dermatoscópica)
 - Aclaramiento histológico (definido como ausencia de persistencia en biopsia de control)
 - Porcentaje de recurrencias de la lesión a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento
 - Porcentaje de progresiones a LMM a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento
 - Reacciones adversas registradas
- **Otras variables:**
 - Variables epidemiológicas:
 - Edad
 - Sexo
 - Variables clínicas:
 - Tamaño de la lesión. Expresado en milímetros.
 - Localización de la lesión.
 - Tiempo de evolución de la lesión desde su aparición hasta el diagnóstico.

- Presencia de daño actínico asociado.

4.7. Protocolo de trabajo

Los pacientes serán reclutados para el estudio en las consultas de dermatología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. A aquellos pacientes que presenten LM confirmado mediante biopsia se les propondrá la participación en el estudio, se les explicará en qué consistirá, así como los riesgos y beneficios de su participación, y se les entregará el consentimiento informado. Una vez firmado el consentimiento el paciente pasará a formar parte del estudio y se procederá a la recogida de las variables clínicas y epidemiológicas. Se empleará el método de aleatorización alternante para la asignación de los participantes a cada uno de los grupos: el primer paciente se asignará al grupo A, el segundo al grupo B, el tercero nuevamente al grupo A, y así sucesivamente.

La manera de proceder en cada uno de los grupos será la siguiente:

- **Grupo A.** Los pacientes serán incluidos en lista de espera quirúrgica con prioridad 1 y serán intervenidos mediante escisión local de la lesión (siempre que la localización anatómica lo permita se llegará a los 5 mm de margen). Tras la correcta cicatrización de la herida, en un plazo de 2-4 semanas tras la intervención, se comenzará la pauta adyuvante de imiquimod. Este se aplicará sobre la zona intervenida 1 vez al día, 6 días a la semana, durante 12 semanas, alcanzando un total de 72 aplicaciones. En caso de desarrollar irritación intensa, se podrá suspender la aplicación de imiquimod durante 1 semana, tras la cual se retomará hasta completar las 12 semanas de tratamiento.

El paciente será evaluado clínicamente e histológicamente tras completar la pauta de tratamiento, dejando pasar 4 semanas tras su finalización para dar tiempo a que se reduzca la inflamación. Esta evaluación consistirá en una exploración física y dermatoscópica de la zona tratada para valorar posibles signos de persistencia de la lesión. Asimismo, se tomará biopsia de la zona para evaluar el aclaramiento histológico. En esta visita también se recogerán los efectos adversos que se hayan podido producir como consecuencia de la aplicación de imiquimod.

El seguimiento de los pacientes en busca de recaídas o progresión a LMM se realizará cada 6 meses durante los primeros 2 años tras la cirugía. En estas visitas de seguimiento se llevará a cabo una exploración física y dermatoscópica completas, incluyendo palpación de cadenas ganglionares.

- **Grupo B.** Los pacientes serán intervenidos quirúrgicamente y no recibirán tratamiento adyuvante. El seguimiento que se llevará a cabo en este grupo será igual al descrito para el grupo A.

En la **Figura 2** aparece representado el diagrama de trabajo para cada uno de los dos grupos del ensayo.

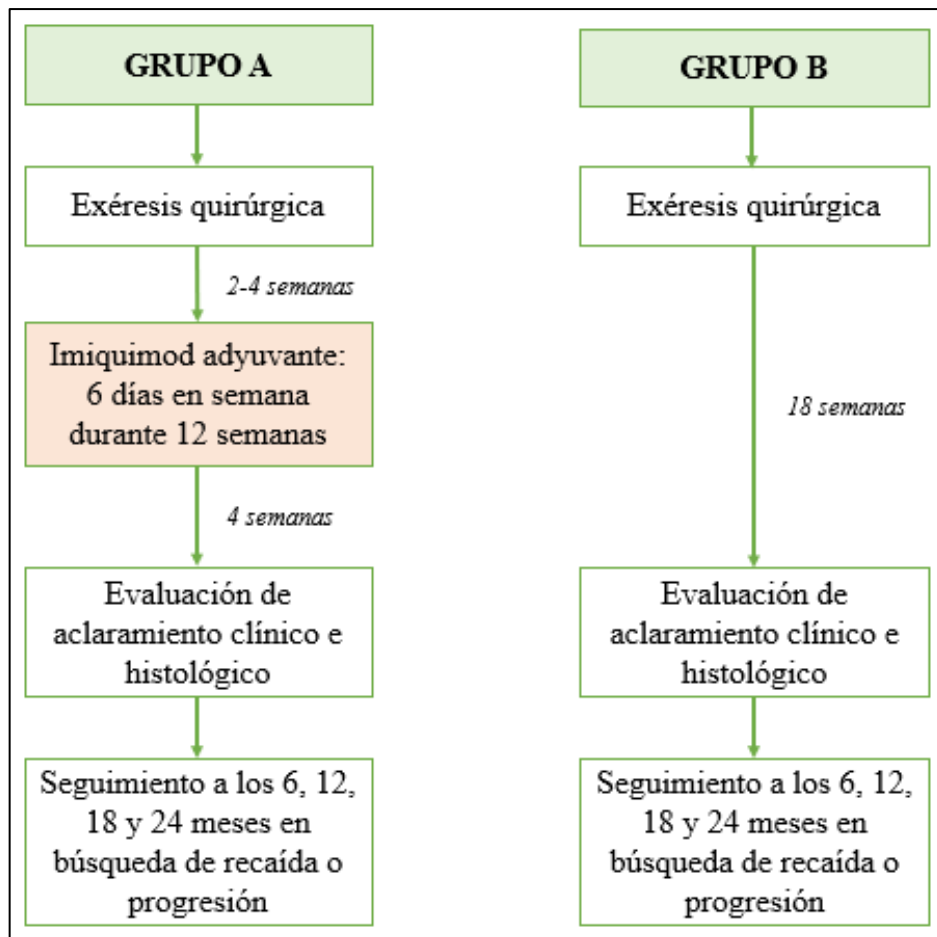


Figura 2. Diagrama de trabajo

4.8. Análisis de datos

El análisis estadístico se realizará utilizando el software IBM SPSS Statistics. Se realizará un análisis por intención de tratar, donde los datos de los participantes serán analizados según el grupo al que fueron originalmente asignados.

En primer lugar, se llevará a cabo un análisis descriptivo de las variables clínicas y demográficas de los participantes del estudio. Las variables categóricas se expresarán en porcentajes. La normalidad de las variables continuas se valorará mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y se expresarán como media y desviación estándar (si siguen una distribución normal) o como mediana y rango intercuartílico (en caso de no seguir una distribución normal).

Se calcularán los porcentajes de respuesta clínica e histológica completa al finalizar el tratamiento. Para comparar los porcentajes de respuesta entre los dos grupos se utilizará la prueba de Chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher si alguna de las frecuencias esperadas fuera menor a 5).

Se utilizará la prueba de Chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher) para comparar las tasas de recurrencia y progresión entre los dos grupos a los 6, 12, 18 y 24 meses de seguimiento.

Los efectos adversos reportados se describirán en términos de frecuencia y porcentaje. Se compararán las tasas de efectos adversos entre los dos grupos utilizando la prueba de Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Se realizará un análisis multivariante para identificar los factores predictores de respuesta al tratamiento con imiquimod. Se utilizarán modelos de regresión logística para evaluar la asociación entre las variables independientes (factores demográficos, clínicos y de tratamiento) y la respuesta al tratamiento. Las variables que muestren significación en el análisis univariado ($p < 0.05$) se incluirán en el modelo multivariado.

4.9. Dificultades y limitaciones

Las principales dificultades y limitaciones de este trabajo pueden agruparse en varios aspectos clave que involucran tanto al diseño del estudio como a la interpretación de los resultados.

En primer lugar, el carácter unicéntrico del estudio puede plantear dificultades para alcanzar el tamaño muestral necesario, ya que la población de pacientes disponibles para participar es limitada. Además, el proceso de reclutamiento puede extenderse demasiado en el tiempo, con el consecuente retraso en la obtención de los resultados.

Por otro lado, la selección de pacientes en un solo centro puede introducir sesgos específicos del sitio, como características sociodemográficas y clínicas particulares de la población atendida en ese centro. Esto puede limitar la extrapolación de los resultados a otros entornos con diferentes características poblacionales.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la pérdida de pacientes durante el seguimiento puede comprometer la validez de los resultados. Aunque el análisis por intención de tratar ayuda a mitigar este problema, no lo elimina completamente. Además, la duración propuesta del seguimiento (hasta 24 meses) puede no ser suficiente para detectar todas las recurrencias, ya que estas pueden ocurrir más tarde, creando la necesidad de seguimientos más prolongados.

Finalmente, se pueden encontrar dificultades a la hora de garantizar que todos los participantes sigan estrictamente el protocolo de tratamiento con imiquimod, lo que puede afectar a la interpretación de los resultados.

5. Aspectos éticos

Antes de iniciar el estudio, se obtendrá la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Todos los procedimientos y metodologías estarán alineados con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las normativas locales y nacionales sobre investigación en seres humanos.

Se obtendrá el consentimiento informado por escrito de todos los participantes antes de su inclusión en el estudio. El proceso de obtención del consentimiento incluirá una explicación detallada sobre los objetivos del estudio, los procedimientos a seguir, los posibles beneficios y riesgos asociados, y la libertad de los participantes para retirarse del estudio en cualquier momento sin repercusiones negativas en su tratamiento médico habitual.

Se garantizará la confidencialidad y privacidad de los datos de todos los participantes. Los datos personales serán anonimizados y codificados para evitar la identificación directa de los sujetos. El acceso a la información sensible estará restringido a los investigadores principales y se almacenará en servidores seguros con medidas de protección adecuadas. Todos los datos se manejarán conforme a la Ley de Protección de Datos Personales vigente.

Se monitoreará continuamente la seguridad de los participantes a lo largo del estudio. Se establecerán protocolos para la identificación y manejo de eventos adversos relacionados con el tratamiento con imiquimod y la cirugía. Los participantes recibirán información clara sobre los posibles efectos secundarios y las medidas a tomar en caso de experimentar cualquier síntoma adverso.

La selección de los participantes se realizará de manera equitativa y sin discriminación por razones de género, etnia, nivel socioeconómico, o cualquier otro factor no relacionado con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se garantizará que todos los participantes tengan igual acceso a la información y al seguimiento necesario durante y después del estudio.

Los resultados del estudio serán comunicados de manera transparente y honesta. Se publicarán en revistas científicas y se presentarán en congresos médicos, asegurando que los hallazgos contribuyan al avance del conocimiento y a la mejora de las prácticas clínicas en el tratamiento del LM. En todas las publicaciones se respetará la confidencialidad de los participantes.

6. Plan de trabajo

6.1. Cronograma

- 1) **Inicio del proyecto:** septiembre de 2024. En esta fase se llevará a cabo la elaboración y revisión del protocolo de investigación.
- 2) **Fase de reclutamiento, intervención y seguimiento de los participantes:** octubre de 2024 a octubre de 2030. Teniendo en cuenta la incidencia de LM en la Región de Murcia se estima que como mínimo serán necesarios 6 años para alcanzar el tamaño muestral calculado.
- 3) **Fase de análisis estadístico y elaboración del informe de resultados:** noviembre de 2030 a diciembre de 2030.

6.2. Equipo investigador

Investigador principal:

- Blanca Rebollo Caballero (Médico Interno Residente de dermatología médico-quirúrgica y venereología).

Se encargará de dirigir el proyecto de investigación y supervisar la correcta recopilación de los datos. También será la principal encargada de la elaboración del informe de resultados.

Investigadores colaboradores:

- José Pablo Serrano Serra (Médico Interno Residente de dermatología médico-quirúrgica y venereología).
- José Francisco Orts Paco (Médico Interno Residente de dermatología médico-quirúrgica y venereología).
- Juan Carlos Romera Pallarés (Médico Interno Residente de dermatología médico-quirúrgica y venereología).

- Manuel Gómez-Olit Pérez (Médico Interno Residente de dermatología médico-quirúrgica y venereología).
- José Navarro Pascual (Facultativo Especialista de Área de dermatología médico-quirúrgica y venereología).
- Javier Ruiz Martínez (Facultativo Especialista de Área de dermatología médico-quirúrgica y venereología).
- Jesús Hernández-Gil Sánchez (Facultativo Especialista de Área de dermatología médico-quirúrgica y venereología).

Se encargarán del proceso de selección e inclusión de pacientes en el estudio, así como de la prescripción de la pauta de imiquimod en el caso de los participantes asignados en el grupo intervención.

7. Utilidad y aplicabilidad práctica de los resultados previsibles

El propósito de este estudio es proporcionar un análisis clínico detallado sobre el impacto del tratamiento con imiquimod tópico como adyuvante en pacientes con LM. Actualmente, la información disponible sobre este enfoque terapéutico es limitada y se deriva principalmente de estudios observacionales y series de casos.

Se considera necesario realizar un ensayo clínico controlado para explorar más a fondo este tratamiento en el contexto específico del LM. Este estudio puede ofrecer un nivel significativo de evidencia científica que podría influir en las decisiones clínicas diarias. Dada la creciente incidencia de esta enfermedad cutánea y la necesidad de optimizar las estrategias terapéuticas, la investigación propuesta es de gran interés científico.

Se espera que los resultados de este estudio proporcionen nueva información clínica relevante sobre la eficacia y seguridad del imiquimod como terapia adyuvante en el manejo del LM. Además, se espera que el estudio sirva como base para investigaciones futuras que profundicen en este tema.

8. Presupuesto

Gastos de personal

Los investigadores y colaboradores en el proyecto se comprometen a desarrollar su participación en el estudio como parte de su actividad laboral ordinaria, sin percibir compensación económica adicional.

Gastos de ejecución

Las cirugías no supondrán un coste adicional para el estudio, ya que se realizarán como parte de la atención rutinaria y los recursos quirúrgicos están incluidos en los servicios ya financiados por el hospital. Todos los pacientes incluidos en el estudio recibirían la cirugía estándar como parte de su tratamiento regular, independientemente de su participación en el estudio.

El coste del imiquimod para el grupo de tratamiento adyuvante se estima en 50 euros por paciente. Para un total de 50 pacientes, el costo sería de 2500 euros.

Los gastos en impresión de documentos (hojas de información y consentimiento informado) se estiman en unos 150 euros.

En análisis estadístico lo llevará a cabo el investigador principal mediante el programa informático SPSS, lo que no supondrá costes adicionales.

Gastos de difusión

Los costes asociados a la publicación de los resultados del estudio en revistas científicas y su presentación en congreso se estiman en 850 euros.

Presupuesto total

La estimación del coste total del estudio sería de 3500 euros.

Se solicitará ayuda para la financiación del proyecto a la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS) de la Región de Murcia.

9. Bibliografía

1. Samaniego E, Redondo P. Lentigo maligna. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):757–75
2. DeWane ME, Kelsey A, Oliviero M, Rabinovitz H, Grant-Kels JM. Melanoma on chronically sun-damaged skin: Lentigo maligna and desmoplastic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):823–33.
3. Requena C, Manrique E, Nagore E. El Lentigo Maligno: Actualización Y Claves En El Diagnóstico Y El Tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(5):413–24
4. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish national cutaneous melanoma registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):789–99.
5. Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE, et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):208–50.
6. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:256–84.
7. Ungureanu L, Vasilovici AF, Trufin II, Apostu AP, Halmágyi S-R. Lentigo maligna treatment-an update. *J Clin Med.* 2024;13(9).
8. Tio D, van der Woude J, Prinsen CAC, Jansma EP, Hoekzema R, van Montfrans C. A systematic review on the role of imiquimod in lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: need for standardization of treatment schedule and outcome measures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(4):616–24.
9. Mora AN, Karia PS, Nguyen BM. A quantitative systematic review of the efficacy of imiquimod monotherapy for lentigo maligna and an analysis of factors that

affect tumor clearance. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):205–12.

10. Drakensjö IRT, Rosen E, Frohm Nilsson M, Girnita A. Ten-year follow-up study of Grenz ray treatment for lentigo maligna and early lentigo maligna melanoma. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(17):adv00282.



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 2/03/2024

Nombre del tutor/a	Isabel Belinchón Romero
Nombre del alumno/a	Blanca Rebollo Caballero
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante con imiquimod tópico al 5% en el lentigo maligno: proyecto de un estudio experimental aleatorizado
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240229090131
Código de autorización COIR	TFM.MMC.IBR.BRC.240229
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Eficacia y seguridad del tratamiento adyuvante con imiquimod tópico al 5% en el lentigo maligno: proyecto de un estudio experimental aleatorizado** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>





CERTIFICADO DE CAPACITACIÓN DEL PROCEDIMIENTO COIR TFG/TFM

Se otorga a:

Blanca Rebollo Caballero, con DNI: 48839194M

Por realizar la capacitación previa al inicio del procedimiento de obtención del
CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE (COIR), con una puntuación de 10 / 10.

FIRMADO POR:
ALBERTO PASTOR CAMPOS
OFICINA DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y
TRANSFERENCIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE