



Universidad Nacional Autónoma de México.

Facultad de Medicina.

División de estudios de posgrado.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

“Salvador Zubirán”.

**“Frecuencia y Tipo de Enfermedad Neoplásica
Postrasplante Renal: Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”**

Tesis presentada para cumplir con los requisitos finales para la
obtención del título de especialidad en:

Nefrología

Alumno:

Dr Alejandro García Pulido.

Tutor:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Profesor Adjunto del curso de Nefrología.

México, DF., Junio 2012.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alejandro García Pulido
Médico Residente de Nefrología.
Alumno.

Dr. Luis F. Uscanga Domínguez.
Director de Enseñanza INCMNSZ.

Dr. Ricardo Correa-Rotter.
Profesor Titular del curso de Medicina Interna.

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro.
Profesor Adjunto del curso de Medicina Interna.
Tutor.

AGRADECIMIENTOS

A los compañeros y amigos que estuvieron a mi lado en todo momento.

**A los profesores del curso de especialidad, por todos sus consejos,
orientación y dedicación.**

**A mi esposa Clara que incondicionalmente me acompaña en todo
momento.**

A mis padres y hermanos.

INDICE

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	7
III.	MARCO TEÓRICO.....	10
	Epidemiología.....	10
	Fisiopatogenia.....	11
	Factores de Riesgo no Tradicionales.....	14
	Incidencia de otros Centros.....	14
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	17
V.	JUSTIFICACIÓN.....	18
VI.	OBJETIVOS.....	19
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	20
	Diseño, Universo y Variables del estudio.....	21
	Procedimientos.....	22
VIII.	RESULTADOS.....	23
IX.	DISCUSIÓN.....	36
X.	CONCLUSIONES.....	38
XI.	BIBLIOGRAFÍA.....	39

I. RESUMEN.

Introducción. El trasplante renal es la modalidad terapéutica de elección para el tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) en un elevado porcentaje de pacientes. Es importante considerar que existen diversas complicaciones asociadas al trasplante renal entre las cuales el desarrollo de las enfermedades neoplásicas en el periodo postrasplante es una de las más importantes.

Objetivo: Describir la frecuencia y tipo de enfermedad neoplásica en el periodo postrasplante en un centro de tercer nivel de atención en México.

Material y Métodos: Se analizó de manera retrolectiva la base de datos de los pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Resultados: 67 pacientes (6.4%), fueron diagnosticados con alguna neoplasia en el periodo de seguimiento posterior al trasplante Mayor frecuencia en el sexo masculino (73%), edad promedio de 40.06 ± 13.01 años, la mayoría de los enfermos no recibieron inducción al trasplante (84%), el esquema de inmunosupresión de mantenimiento más frecuente fue AZA-CsA-PDN en esquema de doble o triple droga. Los principales tipos de neoplasia encontrada fueron el cáncer de piel y la enfermedad

linfoproliferativa. Se encontró asociación con infección oncogénica en cerca del 15% de los casos. Mayor frecuencia de mortalidad en los aquellos que presentaron Enfermedad Linfoproliferativa (64%).

Conclusiones: Las neoplasias de piel y la enfermedad linfoproliferativa fueron las más frecuentes, las primeras suelen tener buen pronóstico mientras que las segundas se asociaron con mayor mortalidad del paciente. Sin embargo, de manera global, el desarrollo de neoplasia postrasplante no se asoció con menor sobrevida del paciente.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día es ampliamente aceptado que el tratamiento de elección de la mayoría de los enfermos con enfermedad renal crónica (ERC) que requieren sustitución de la función renal es el trasplante renal, alternativa que ofrece un mejor perfil de corrección funcional y que permite tener un mejor pronóstico de vida así como una mejor calidad en la misma ^(1,2,3).

Si bien el avance en los esquemas de inmunosupresión han mejorado esta expectativa terapéutica para los pacientes con ERC terminal, reduciendo las tasas de rechazos y con ello una mayor vida funcional del injerto, no debemos olvidar que conllevan un importante incremento en el riesgo de presentación de complicaciones de diversas índoles, destacando enfermedad cardiovascular, infecciones oportunistas, enfermedad neoplásica, entre otras ^(2,3,4).

A mediano y largo plazo, en el paciente trasplantado, las enfermedades neoplásicas ocupan el segundo lugar de mortalidad por detrás de las causas cardiovasculares, sin embargo se estima que en las siguientes décadas pudiera incluso se la primara causa de mortalidad (Figura 1), el registro de trasplante de Australia y Nueva Zelanda (Australia and New Zealand Dialysis and Transplantant Asociation, ANZDATA, por sus siglas en inglés), informó en 2008 que hasta el 32% de muertes en postrasplantados eran por enfermedad tumoral. El informe del Registro Norteamericano de Datos

Renales (United States Renal Data System, USRDS por sus siglas en inglés), se ha documentado que la probabilidad de padecer cáncer se encuentra entre 3.3% y 7.5% a uno y tres años después de trasplantar al enfermo, en una cohorte de más de 36 mil trasplantados ^(5,6,7,8).

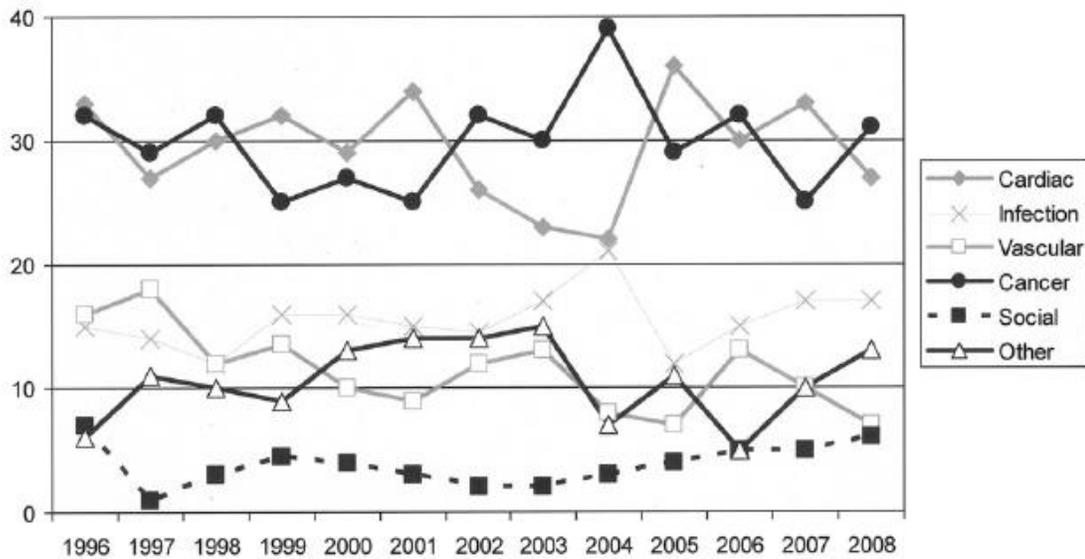


Figura 1. Causas de muerte en trasplante renal (ANZDATA).

La posibilidad de desarrollar algún tipo de cáncer en el periodo postrasplante es muy variable, el análisis de diversas series reporta la probabilidad de cáncer en el lapso de 20 años, entre 30 y 50% de los casos, para cualquier tipo de neoplasia. Las grandes series de casos, individualizando la información por tipo de neoplasia, reportan un incremento de riesgo en promedio de 3 a 4 veces comparado con la población general no trasplantada, y tan alto como de 20 a 500 veces más riesgo, situación muy particular para cada población estudiada ^(9,10,11).

Consecuentemente, es de gran utilidad clínica conocer la incidencia de enfermedades neoplásicas en pacientes postrasplante de cada centro, para definir estrategias locales de escrutinio, vigilancia y cuidado a la población trasplantada susceptible.

II. MARCO TEÓRICO

Epidemiología:

Existen numerosos reportes y abundante evidencia que demuestran que el riesgo de desarrollar una neoplasia maligna en la población sometida a trasplante renal es mayor cuando se compara con el riesgo de la población general, si bien la incidencia y prevalencia tiende a mostrar diferencias de acuerdo con cada población estudiada, Las neoplasias más frecuentemente reportadas son, en orden de frecuencia: cáncer cutáneo no melanoma, enfermedad linfoproliferativa, tumores uroepiteliales, sarcoma de kaposi, carcinoma cérvicouterino, tumores ano – genitales, hepatocarcinoma, entre otros^(12,13,14).

La tendencia a tener un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas no está presente para todos los tipos de ellas: algunas series han encontrado que el riesgo es similar a la población general para algunos tipos particulares de cáncer como lo es próstata, pulmón y mama entre otros^(15,16).

Adicionalmente a las razones médicas primarias e individuales de cada paciente, sus implicaciones en morbilidad y por supuesto de costos que, hacen que hoy en día la enfermedad neoplásica postrasplante, represente un gran reto. Es importante conocerla en detalle para poder

implementar estrategias que disminuyan el riesgo de desarrollo de cáncer y establecer pautas de escrutinio y detección temprana.

En nuestro medio no se conoce con detalle la incidencia y tipos de neoplasias que se presentan con mayor frecuencia en la población con trasplante renal.

Fisiopatogenia:

El desarrollo de enfermedad neoplásica, conjunta una diversidad de condiciones entre las que se encuentra la exposición a una multiplicidad de factores y en la cual se conjuntan diversos desencadenantes carcinogénicos, mismos a los que día a día nos encontramos expuestos. Entre tales factores destaca edad avanzada, tabaquismo, exposición a rayos UV, obesidad, latencia de virus oncogénicos, etc. A lo anterior se le agrega el efecto adverso en la regulación de la sobrevida inmunológica propia, considerado como el principal factor desencadenante en los enfermos trasplantados de riñón, aunque no se puede dejar de lado la predisposición tanto genética como geográfica a diversos tumores^(17,18,19).

En el estudio del desarrollo de enfermedad neoplásica postrasplante renal, se ha identificado como principales factores asociados, el tipo y la duración de la inmunosupresión, misma que tiene un efecto propio en diversas rutas

celulares implicadas directamente en el riesgo neoplásico, así como el efecto inmunosupresor que incrementa el riesgo de infecciones oportunistas que tiene potencial oncogénico (Ver **tabla1**).

Tabla 1. Infecciones con potencial oncogénico.	
Infección	Neoplasia asociada.
Herpes Virus 8	Sarcoma de Kaposi
Virus de Papiloma Humano	Cáncer cutáneo (8 y 19) Enfermedad de Bowen (58) CaCu (11, 16, 32)
Virus Epstein Barr	Enfermedad Linfoproliferativa
Virus de Hepatitis B/C	Hepatocarcinoma
Helicobacter Pylori	Adenocarcinoma Gástrico

Por otra parte, la participación de las drogas inmunosupresoras, condicionan efectos específicos en diversos sitios celulares, todos ellos con posibilidad de asociación con potencial carcinogénico, destacando:

- Mayor expresión en la producción del Factor Transformador de Crecimiento B (TGF – B).
- Mayor estimulación de angiogénesis medida por el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).
- Efecto pro – malignidad derivado de la supresión de actividad de p53 con lo que el efecto de apoptosis se ve disminuido.

- Menor capacidad de reparación de moléculas dañadas de DNA como consecuencia de radiación UV ó por incorporación directa de metabolitos al DNA condicionando daño secundario.

Estos efectos se han estudiado e identificado con mucha mayor profundidad en pacientes con uso concomitante de inhibidores de calcineurina así como en aquellos que reciben de terapia que depleta linfocitos T ^(20,21,22).

El riesgo de desarrollo de neoplasias es un fenómeno no observado con los nuevos esquemas de inmunosupresión a base de antiproliferativos como Sirolimus y/o Everolimus, fármacos que incluso se han asociado con un efecto benéfico anti tumor en diversos estudios in vitro y en observaciones en enfermos que incluso han remitido lesiones malignas o pre malignas al cambio de esquemas con alguno de estos fármacos, efecto benéfico derivado de su acción anti angiogénesis disminuyendo la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), efecto ejemplificado en un caso que se fue reportado en nuestro medio por Volkow et al, en el que se describe remisión total de sarcoma de kaposi con el uso de rapa ^(23,24,25).

Es importante denotar que éste posible efecto protector de las nuevas drogas inmunosupresoras no está presente en todas ellas, situación que se puede observar en el estudio BENEFIT en el que se avaluó al Belatacept como parte de un esquema de inmunosupresión encontrándose mayor frecuencia de enfermedad linfoproliferativa asociado con serología de alto riesgo para infección por Epstein Barr ⁽²⁶⁾.

Factores de Riesgo no tradicionales:

Como se ha mencionado con antelación, la expresión clínica de la enfermedad neoplásica en el contexto general es producto de una interacción de factores que deben conjugarse, y que en nuestra población de enfermos sometidos a trasplante renal y con ello inmunosupresión, se ve engrandecida o magnificada al interactuar con diversos aspectos que incluso el enfermo ya cuenta antes de trasplantarse como son los de tipo genético, inmune y ambientales.

Incidencia reportada en otros centros:

Son diversos los reportes publicados de diferentes centros en el mundo en relación a la incidencia de enfermedad neoplásica pos trasplante de órgano sólido o hematológico, de ellos destaca lo reportado por las series ANZDATA ya descrita previamente, el reporte Holandés, el Israelita, Arabia Saudita, Sudafricano y el USRDS junto con el reporte del Instituto de Cincinnati conocido hoy en día como Fundación I. Penn en honor a su fundador con el mismo nombre, en los Estados Unidos de América, además de diversos informes de otros países con series más pequeñas ^(30,31). De estos, cabe señalar que aunque hay algunas diferencias puntuales en las incidencias, coinciden en los primeros lugares de frecuencia, que anotamos a continuación:

- Cáncer de piel no melanoma; Neoplasia más frecuente en población trasplantada, aunque la incidencia varia un poco en el origen histológico, la mayor frecuencia se observa para lesiones epiteliales tipo carcinoma de células escamosas (SCC), carcinoma basocelular (BCC), carcinoma epidermoide (CE), sarcoma de Kaposi (SK), carcinoma cebaceo (CC). Como es de esperarse, la localización de mayor frecuencia es en áreas foto expuestas a radiación UV pero también se documenta lesiones mucosas y anogenitales, siendo estas últimas de mayor agresividad en su presentación, asociadas a infecciones de tipo viral en un buen porcentaje de casos ⁽²⁷⁾.
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT); neoplasia de gran importancia, en los adultos representa el segundo tipo más frecuente y generalmente ocupa el primer lugar en población infantil. Con frecuencia está asociado con infección del Virus Epstein Barr (EBV), por lo que es conveniente considerar el riesgo infectológico de la misma manera que se hace con Citomegalovirus (CMV). Este tipo de neoplasia tiene mayor predisposición a afección extranodal, observando una tendencia a afectar al injerto, al tracto digestivo y a órganos sólidos como el hígado ⁽²⁸⁾.
- Neoplasias Uroepiteliales; tercera en incidencia como enfermedad neoplásica, siendo más frecuente el carcinoma renal de células claras (RCC), para los riñones nativos y el carcinoma de células

transicionales (TCC), en vejiga, principalmente. El cáncer de próstata no es más frecuente en población trasplantada en comparación con población general ⁽²⁹⁾.

- Cáncer asociado a infecciones; como se ha descrito con anterioridad, la presencia de co-infecciones por virus oncogénicos otorga una mayor probabilidad de presentar cáncer asociado como se observa en cáncer de cérvix (CaCu), algunos anogenitales, sarcoma de Kaposi, hepatocarcinoma, entre otros ⁽³⁰⁾.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del problema.

En virtud de la elevada frecuencia de neoplasias en paciente postrasplante renal y su elevada morbimortalidad, es de interés el conocimiento de la frecuencia de esta complicación en nuestros pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la frecuencia y tipos de enfermedad neoplásica, posterior al trasplante renal en el INNSZ?

V. JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades neoplásicas condicionan una elevada morbilidad y son la segunda causa de muerte en los pacientes trasplantados de riñón.

Representa un serio problema de índole médico, social y económico tanto para el paciente y su familia como para la comunidad médica y el sistema de salud.

Incrementando el estudio de esta entidad en pacientes mexicanos trasplantados, se pueden obtener conocimientos que pueden ser utilizados por otros centros de trasplante ya establecidos así como otros mas, en etapas tempranas de formación. Adicionalmente la adquisición de estos conocimientos permitirá generar nuevas iniciativas en el campo y establecer pautas de atención y escrutinio a este sector de población.

En este Instituto se cuenta con un programa de trasplante renal, tanto de donador vivo como cadavérico, así como una amplia base de datos con información relacionada al proceso de trasplante, lo que permite obtener información relevante que permita explorar esta área del conocimiento en esta población.

VI. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la frecuencia y tipos de enfermedad neoplásica en el periodo postrasplante renal de los pacientes trasplantados en el INNSZ.

Objetivo secundario:

Conocer las características del receptor de trasplante en relación a su edad al primer trasplante, tipo de donador, tipo de inmunosupresión empleada, latencia al diagnóstico, entre otros y la relación que estos factores pudieran tener con el desarrollo de enfermedades neoplásicas.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio:

Estudio de cohorte retrolectiva de pacientes receptores de trasplante renal (TR), en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Universo de Estudio:

Se analizó la base de datos que incluye a todos los pacientes trasplantados en el INNSZ desde los inicios del programa, en los años 70`s hasta enero del 2012, en búsqueda de diagnóstico clínico e histopatológico de alguna neoplasia identificada en el periodo de seguimiento postrasplante.

Variables

1) *Principales:*

Neoplasia, esquema de inmunosupresión, latencia al diagnóstico, infección oncogénica asociada.

2) *Secundarias:*

Sexo, edad al primer trasplante renal, causa de ERC, tipo de donante, compatibilidad HLA.

Definición de Variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Neoplasia.	Entidad patológica en la cual el organismo tiene sobreproducción celular anormal.	Nominal	Piel ELPT Uroepiteliales CaCu Otros
Esquema de Inmunosupresión.	Conjunto de fármacos empleados en el tratamiento del trasplante.	Nominal	PDN MMF AZA TAC CsA
Latencia al Diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico de cáncer.	Cuantitativa Discreta	Meses
Infección oncogénica asociada.	Infección por microorganismo que tiene asociación causal con la enfermedad.	Nominal	VPH VHC EBV
Edad.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del trasplante	Cuantitativa Discreta	Años
Sexo.	Características genéticas que diferencian físicamente del hombre y la mujer.	Nominal	Masculino /Femenino
Causa de ERC.	Etiología responsable de padecer enfermedad renal crónica.	Nominal	DM HAS LES GMN PRIMARIA GMN SECUNDARIA ERPA
Haplotipos compartidos.	Compatibilidad de antígenos HLA.	Cuantitativa Discreta	0 1 2
Tipo de donante.	Fuente de donde es obtenido el órgano en cuestión.	Nominal	Donador vivo Donador fallecido

Procedimientos

Se revisó exhaustivamente cada uno de los expedientes de los pacientes incluidos en la base de datos de los receptores de TR del INNSZ, en búsqueda de diagnóstico clínico e histológico de enfermedad neoplásica en el periodo de seguimiento posterior al TR; clasificando a los pacientes en dos grupos: Aquellos con algún tipo de neoplasia y aquellos que no presentaron neoplasias.

Análisis

Para el análisis se utilizó estadística descriptiva. Las variables nominales se presentan en frecuencias y proporciones. Los resultados se muestran como medias \pm desviación estándar en caso de distribución normal. La sobrevida del paciente se analizó con el método de Kaplan-Meier y se compararon las curvas de sobrevida de los pacientes con y sin cáncer con el método de Log-Rank. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

VIII. RESULTADOS

Se revisó el expediente clínico de los 1039 pacientes que recibieron un trasplante renal en el periodo comprendido entre la década de los 70's hasta principios de 2012 en el INNSZ y que fueron diagnosticados de manera clínica y con confirmación patológica de una neoplasia maligna en la etapa de seguimiento postrasplante. Se identificaron un total de 67 casos (6.4%).

En las características generales de los pacientes que desarrollaron neoplasias (Ver Tabla 2), encontramos que en su mayoría eran del género masculino (73%), con una edad promedio de 40.06 ± 13.01 años.

En cuanto a la etiología de la ERC, el origen desconocido fue lo más frecuente en 35/67 casos (52.2 %). La mayor parte de los pacientes recibieron un trasplante renal de donante vivo (70%), compartiendo en al menos la mitad de los casos un haplotipo (50%).

La mayoría de los enfermos que desarrollaron algún tipo de cáncer no recibió terapia de inducción (84.6%); el esquema de mantenimiento empleado en fue: AZA-CYA-PDN en 37 casos (55.2%), AZA-PDN en 23 casos (34.2%) y TAC_MMf-PDN en 7 casos (10.4%). En la comparación entre los grupos se observó que son diferentes entre ellos.

TABLA 2. Características Generales de los Pacientes.

	TOTAL N=1039 (%)	CON CA N=67(%)	SIN CA N=972(%)	p
Edad años (Media ± DE)	31.98±11.34	40±13.01	31.42 ± 11.008	0.001
SEXO				0.039
Masculino	604 (54.1)	49 (73)	557(57.3)	
ETIOLOGIA				0.025
Desconocida	576 (51.6)	35 (52)	541 (55.7)	
GMN Primaria	116 (10.4)	13 (19.4)	103 (10.6)	
LEG	71 (6.4)	1 (1.5)	70 (7.2)	
Diabetes	65 (5.8)	3 (4.5)	62 (6.4)	
Urológicas	52 /4.7)	3 (4.5)	49 (5)	
GMN Secundaria	28 (2.5)	0	28 (2.9)	
HAS	20 (1.8)	2 (3)	18 (1.9)	
Otras	72 (6.5)	5 (7.5)	67 (6.9)	
TIPO DONADOR				0.879
DC	215 (20.7)	15 (23)	200(20.6)	
DVR	824 (79.3)	52 (77)	772 (79.4)	
Haplotipos compartidos				0.028
0	373 (37.7)	23 (34.3)	410 (42.2)	
1	488 (50.4)	40 (59.7)	442 (45.5)	
2	123 (11.8)	4 (6)	119 (12.2)	
INDUCCION				0.001
Sin Inducción	636 (61.2)	60 (89.5)	576 (59.3)	
Daclizumab	223 (21.5)	6 (9)	217 (22.3)	
Basiliximab	128 (12.3)	1 (1.5)	127 (13.1)	
Timoglobulina	52 (5)	0	52(5.3)	
Esquema Inmunosupresión				0.001
CsA-AZA-PDN	386 (37.2)	37 (55.2)	349 (35.9)	
TAC-MMF-PDN	307 (29.5)	7 (10.4)	252 (25.9)	
AZA-PDN	218 (21)	23 (34.3)	196 (20.2)	

CON CA: Pacientes que desarrollaron cáncer; SIN CA: Pacientes que no desarrollaron cáncer; GMN: Glomerulonefritis; LEG: Lupus Eritematoso Generalizado; HAS: Hipertensión arterial Sistémica.

Los 67 pacientes portadores de alguna neoplasia, se dividieron para su análisis en diferentes grupos, que de acuerdo con la frecuencia identificada, fueron los siguientes:

1. Piel, incluyendo aquellos con lesiones en zonas foto expuestas, lesiones en mucosas y aquellas de localización ano genital.
2. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante,
3. Neoplasias uroepiteliales.
4. Cáncer de cérvix.
5. Otros diversos de menor frecuencia. (Figura 2)

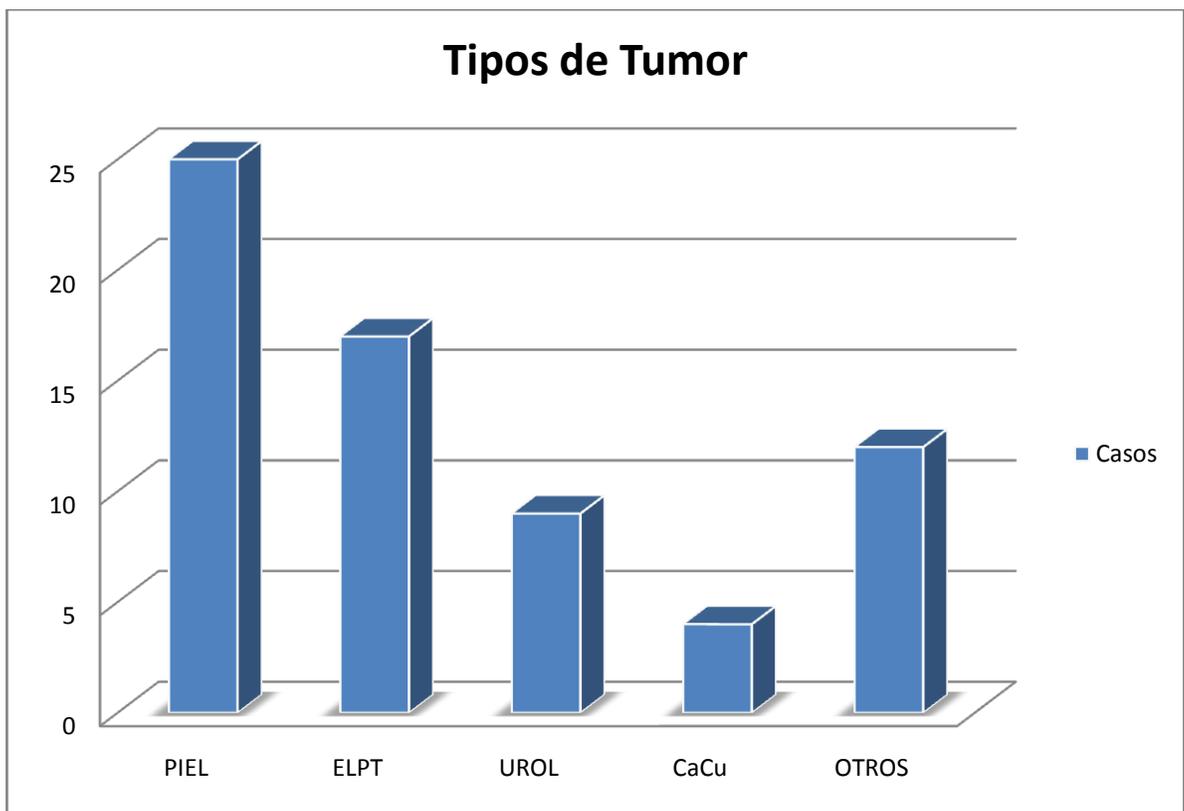


Figura 2.- Frecuencia de pacientes de acuerdo al tipo de cáncer. ELPT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante; UROL: Cáncer de origen uroepitelial, CaCu: Cáncer de cérvix.

En total, fueron 126 diagnósticos histológicos documentados, por lo que se encontraron enfermos con más de una lesión, particularmente en aquellos enfermos con cáncer de piel. En relación a la asociación con infección oncogénica, se encontró ésta, en un aproximado de 15 %, siendo la distribución en los casos encontrados: 6 caos para VPH, 3 casos para EBV y uno para Hepatitis tipo C (tabla 3).

Tabla 3. Asociación con Infección Oncogénica	
	n (%)
No	57 (85.5)
Si	10 (14.9)
VPH	6 (9)
EBV	3 (4.5)
VHC	1 (1.5)

VPH: virus del papiloma humano; EBV: virus Ebstein Barr; VHC: virus de hepatitis C.

En esta población estudiada, la mortalidad para todos los tipos de neoplasias encontradas fue de 28.4%, teniendo como causa asociada principalmente a la enfermedad neoplásica y a algún proceso séptico.

Tabla 4. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR TIPO DE TUMOR.

	PIEL n=25	ELPT n=17	UROEPITELIALES n=9	CaCu n=4	OTROS n=12
EDAD	43.6 \pm 12.1	37.2 \pm 11.9	37.2 \pm 11.9	40.2 \pm 17.4	38.3 \pm 10.5
GENERO n (%)					
Hombres	18 (72)	15 (88.2)	7 (77.8)	0	9 (75)
Mujeres	7 (28)	2 (11.8)	2 (22.2)	4 (100)	3 (25)
CAUSA DE ERC					
Desconocida	11 (44)	10 (58.8)	3 (33.3)	4 (100)	7 (58.3)
GNMP	4 (16)	1 (5.9)	1 (11.1)	0	1 (8.3)
ERPAD	2 (8)	2(11.8)	0	0	1 (8.3)
Litiasis	1 (4)	1 (5.9)	0	0	1 (8.3)
Diabetes	1 (4)	1 (5.9)	2 (22.2)	0	0
HAS	1 (4)	-	0	0	0
GNM	2 (8)	1 (5.9)	0	0	0
GSFyS	1 (4)	1 (5.9)	1 (11.1)	0	0
Nefropatía por AcUr	1 (4)	0	0	0	1 (8.3)
Otros	1 (4)	0	1 (11.1)	0	1 (8.3)
TIPO DE DONADOR					
VIVO	21 (82)	14 (82.4)	5 (55.6)	4 (100)	9 (75)
HLA					
Cero	7 (28)	6 (35.3)	5 (55.6)	1 (25)	4 (33.3)
Uno	16 (64)	11 (64.7)	4 (44.4)	1 (25)	8 (66.7)
Dos	2 (8)	0	0	2 (50)	0
Tx - INDUCCIÓN					
Sin Tx	22 (88)	17 (100)	7 (77.8)	3 (75)	11 (91.7)
Daclizumab	2 (8)	0	2 (22.2)	1 (25)	1 (8.3)
Basiliximab	1 (4)	0	0	0	0
Tx – MANTENIMIENTO					
AZA-CYA-PDN	14 (56)	10 (58.8)	4 (44.4)	2 (75)	7 (58.3)
AZA-PDN	9 (36)	7 (41.2)	2 (22.2)	1 (25)	4 (33.3)
MMF-TACRO-PDN	2 (8)	0	3 (33.3)	1 (25)	1 (8.3)
OTRO – Fx					
NO	24 (96)	17 (100)	9 (100)	4 (100)	11 (91.7)
SI/CFM	1 (4)				1 (8.3)
Latencia (meses)					
	95.5 \pm 56.2	75.3 \pm 77.1	49.1 \pm 29.6	80.5 \pm 39.6	87 \pm 55.7
INFECCIÓN ASOCIADA					
NO	23 (92)	14 (82.4)	9 (100)	0	11 (91.7)
SI	2 (8)	3 (17.6)	0	4 (100)	1 (8.3)
VPH	2	0	0	4	0
EBV	0	3	0	0	0
VHC	0	0	0	0	1
MORTALIDAD					
SI	1 (4)	11 (64.7)	2 (22.2)	0	5 (41.7)

Los diferentes tipos de neoplasia que se encontraron por cada grupo de tumores fueron distribuidos de la siguiente manera:

1)Piel: en orden de frecuencia se encontró al carcinoma epidermoide, basocelular y escamoso representando el 40, 28 y 20% respectivamente. El porcentaje restante estaba formado por combinación de ellos. Como es habitual, el sitio de localización de las lesiones se encontró con mayor frecuencia en áreas foto expuestas (72%). El tratamiento empleado para estas lesiones fue la resección quirúrgica, con lo que se logró control/remisión en el 100% de los casos. Se reporta un caso de muerte en este grupo, pero no asociada con complicación de la neoplasia. El tiempo de latencia al diagnóstico fue de 95.5 + 56.2 meses. La asociación infecciosa fue de 8% de los casos con VPH.

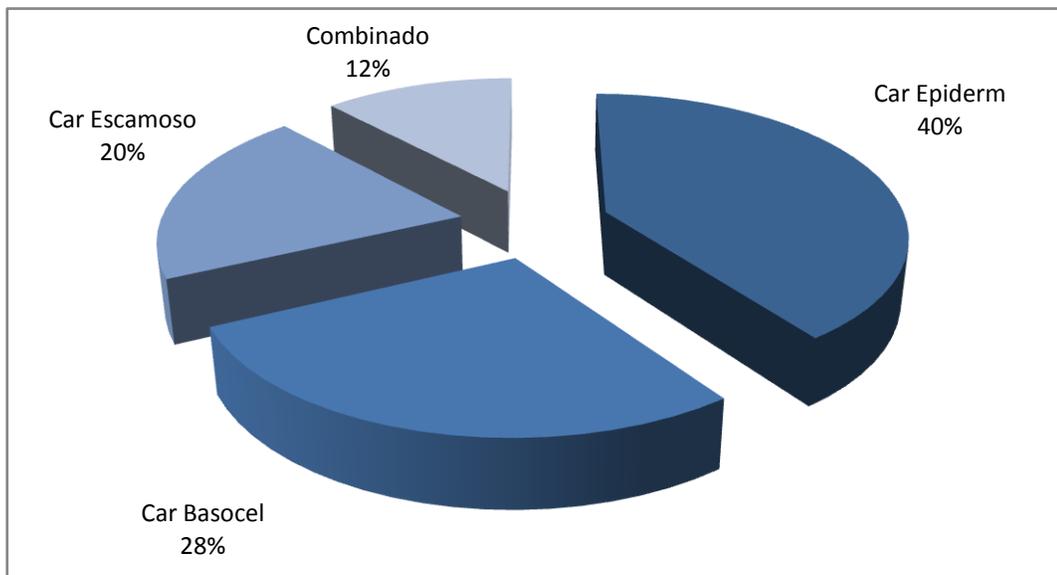


Figura 3.- Frecuencia y tipos de cáncer de piel.

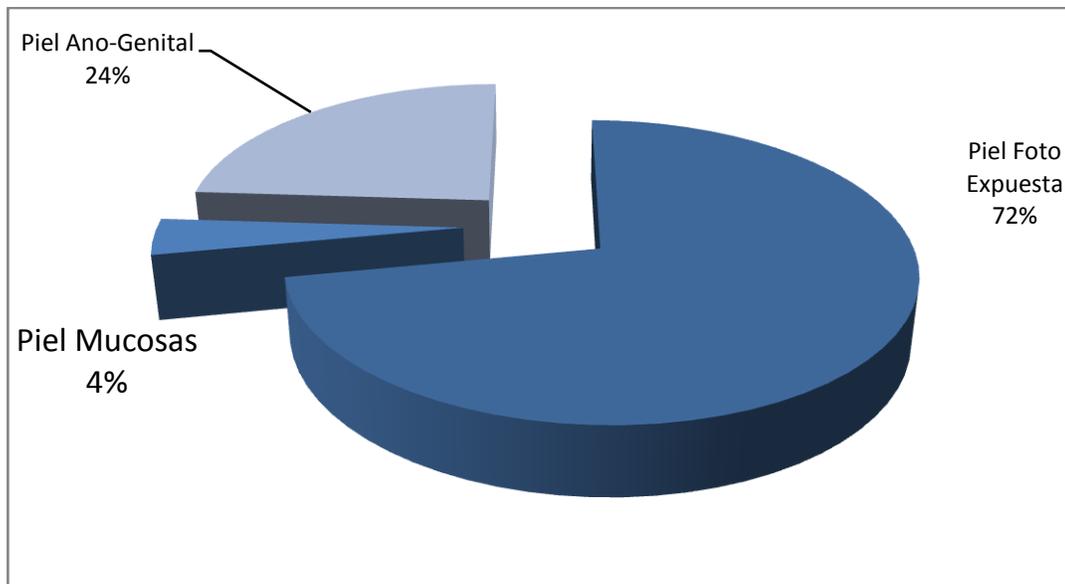


Figura 4.- Distribución de la afección en la Piel.

2) ELPTR: los principales tipos fueron el linfoma No Hodgkin Polimorfo, de células grandes, inmunoblástico y leucemia en 29.4, 23.5, 17.6, 17.6% respectivamente, siendo de menor proporción el linfoma No Hodgkin de células B y el de tipo Pleomorfo con 5.9% cada uno de ellos. En más de la mitad de los casos, el sitio de afección fue en tubo digestivo (52.9%). Este grupo de neoplasias representó la mayor tasa de morbimortalidad con una frecuencia de muerte en 11 de 17 enfermos con un porcentaje de 64.7%, directamente asociado a la enfermedad o al manejo de la misma, siendo sepsis por neutropenia grave y fiebre secundario al tratamiento con quimioterapia así como complicaciones infecciosas propias de la enfermedad. El periodo de latencia fue de 75.3 +77.1 meses. En este grupo se encontró asociación con infección oncogénica por EBV en el 17% de los casos.

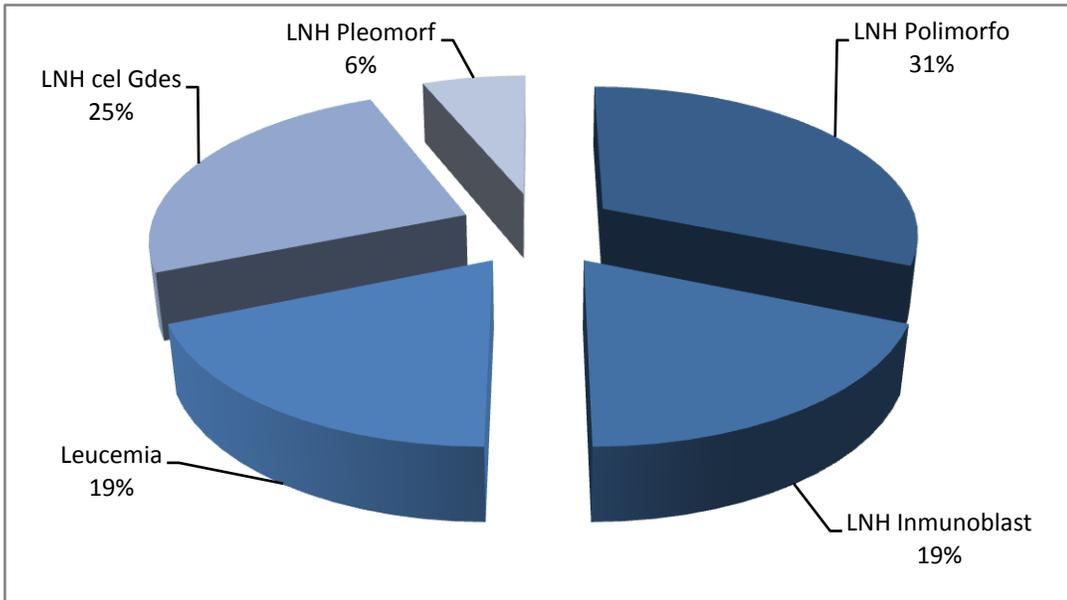


Figura 5.- Tipos de patrón histológico en ELPT.

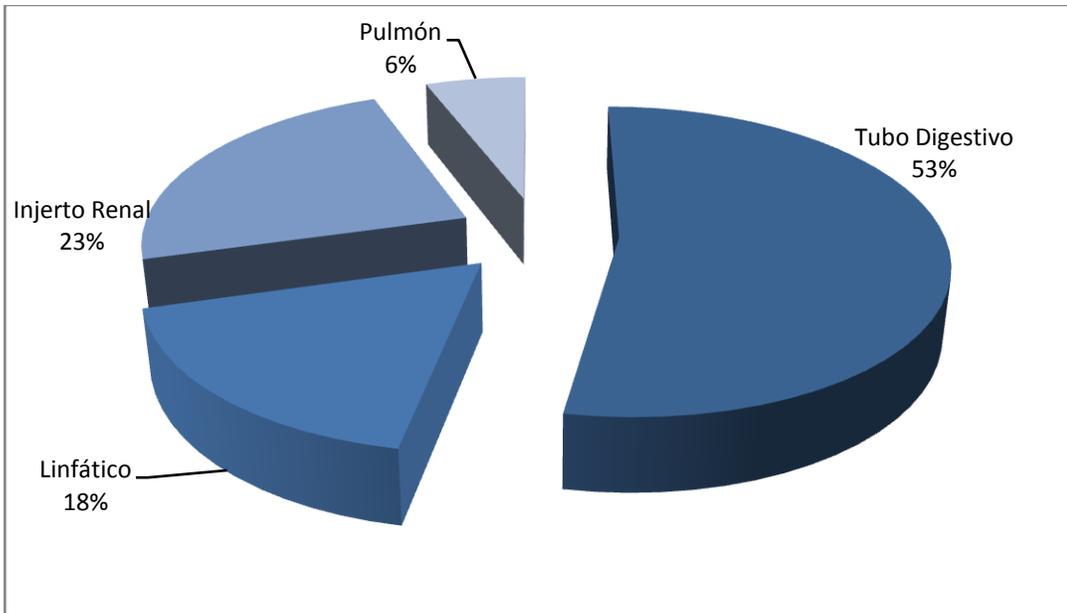


Figura 6.- Sitio de afección a la presentación de ELPT.

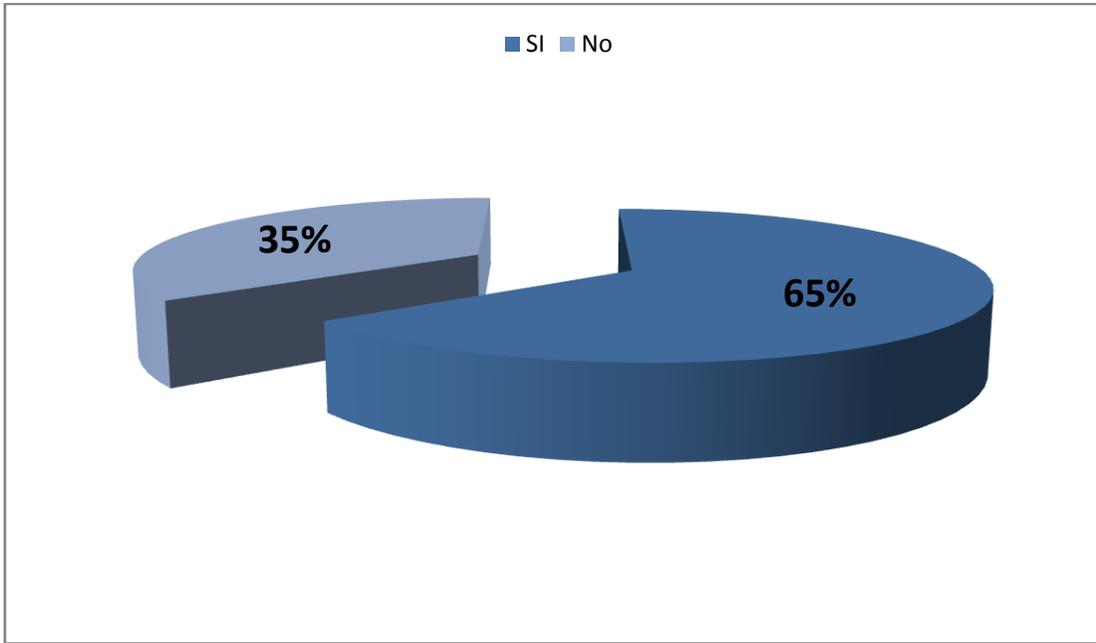


Figura 7.- Frecuencia de mortalidad en enfermos que desarrollaron ELPT.

4) Uroepiteliales: de este tipo de neoplasias, se encontraron en orden de frecuencia al carcinoma de células transicionales en vejiga 3 casos (33.3%), carcinoma de células claras en riñones nativos 3 casos (33.3%), adenocarcinoma de próstata en 2 casos (22.2%), seminoma en testículo en un solo caso (11.1%). En estos enfermos se documentó remisión total o parcial en todos los casos y se registró dos casos de muerte de origen cardiovascular, no asociado con la enfermedad neoplásica. El periodo de latencia para este grupo de neoplasias fue de 49.1 +29.6 meses.

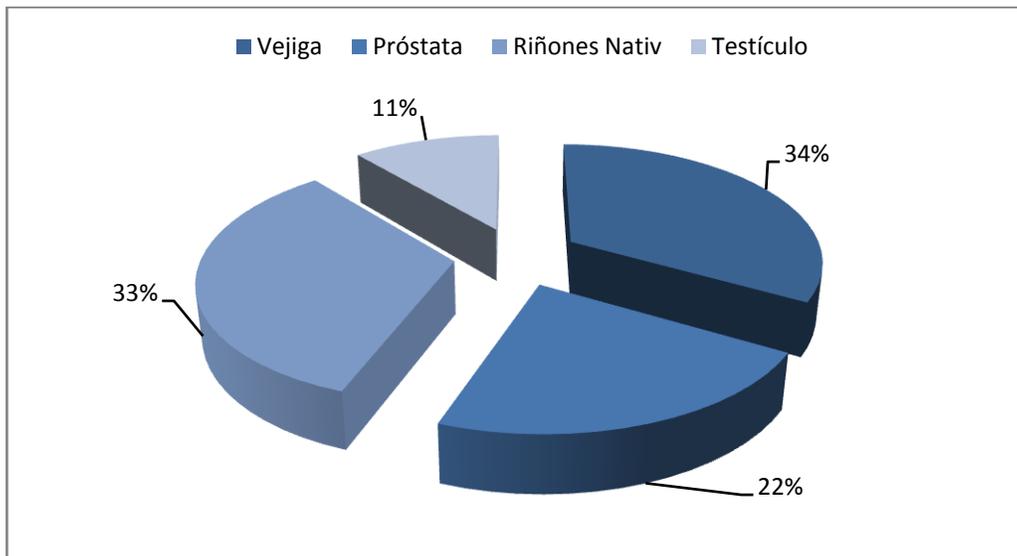


Figura 8.- Tipos de lesiones Uroepiteliales.

4) Carcinoma Cervico-uterino: Se presentó en cuatro casos, tres de ellos fueron carcinomas Insitu (75%), y uno de ellos carcinoma epidermoide (25%), en los todos los casos se logró control/remisión total, No se registró ningún fallecimiento en estas enfermas. Todos los casos se asociaron con infección oncogénica por VPH. EL periodo de latencia fue de 80.5 ± 39.6 meses.

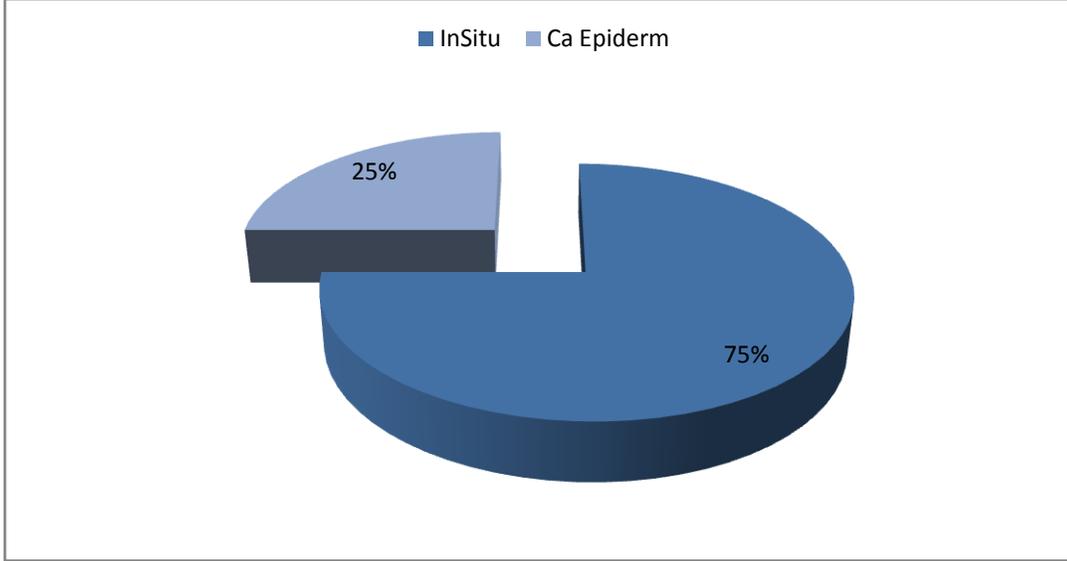


Figura 9.- Tipos de lesión en CaCu.

5) Otros: en este grupo de incluyeron aquellos enfermos con neoplasias de menor frecuencia que los grupos previos y que no reunían criterios para ser incluidas en ellos. Como se muestra en la siguiente figura, neoplasia de mama y sarcoma de Kaposi en dos casos cada uno, pulmón, estómago, colon, hígado, carcinoma de origen desconocido y neoplasia germinal primaria de mediastino en un caso cada uno de ellos.

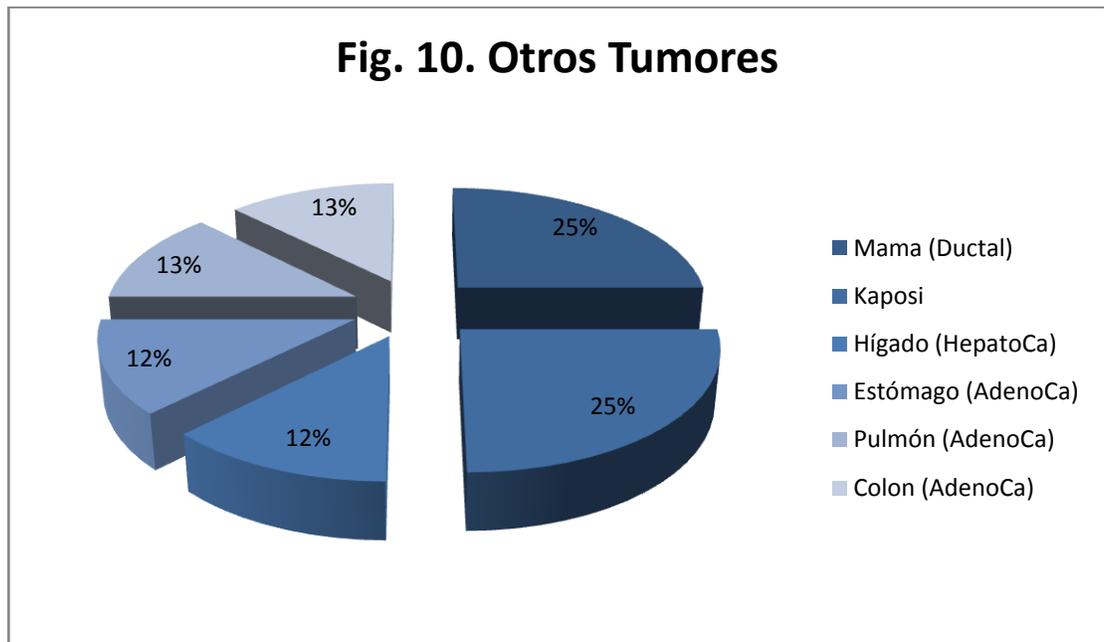
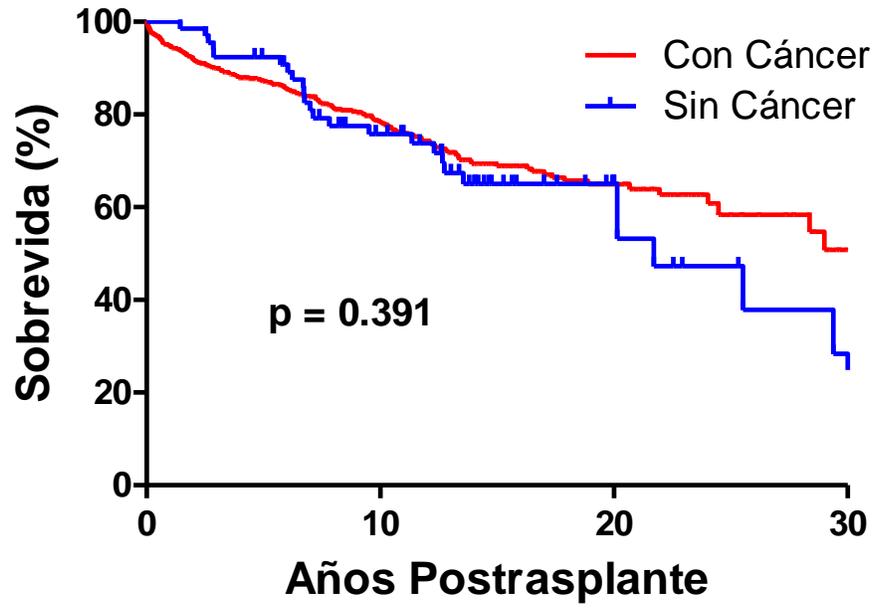


Figura 10.- Distribución de otros tipos de tumores.

Se realizó análisis de sobrevida con curvas de Kaplan-Meier entre el grupo de pacientes trasplantados que no desarrollaron enfermedad neoplásica y aquellos que si lo hicieron. Se encontró que la sobrevida del paciente a 5, 10 y 15 años fue de 86, 78 y 68%, respectivamente para el grupo que no desarrollo neoplasia y 90, 75 y 65%, respectivamente para el grupo que si desarrollo neoplasia, sin ser diferentes estadísticamente entre ambos grupos ($p=0.391$),

Sobrevida de pacientes con Cáncer



IX. DISCUSIÓN

El desarrollo de la enfermedad neoplásica en el grupo de enfermos sometidos a trasplante renal es una complicación frecuente por lo que es de gran importancia en el curso su evolución. Las enfermedades neoplásicas representan en los pacientes trasplantados la primera o segunda causa de muerte a mediano o largo plazo, dependiendo la serie publicada, sin olvidar la gran morbilidad que conlleva, así como su impacto social, familiar y económico.

Es de utilidad clínica conocer la frecuencia y tipo de neoplasias que se presenten en cada población con la finalidad de establecer la necesidad de estrategias preventivas y de escrutinio específicas, pues cada población tiene sus características propias. Además es importante identificar si existe algún factor propio de nuestra población que se pueda modificar o de lo contrario, catalogar al enfermo con mayor riesgo que el resto de la población sometida a trasplante renal.

En el presente estudio, identificamos una frecuencia de enfermedad neoplásica en similar proporción al que se reporta en la literatura internacional, siendo en promedio de 5 al 9% del total de los enfermos sometidos a trasplante renal. De nuestros 1039 pacientes, 67 de ellos desarrollaron en el seguimiento postrasplante enfermedad neoplásica con diagnóstico clínico e histológico, lo que representa un 6.4% del total de

trasplantados en este Instituto. Las características de esta población, en general, similares a lo reportado en otros informes. Tenemos una mayor tendencia de afección en hombres con más del 70% de casos. Los grupos de paciente que desarrollaron o no enfermedad neoplásica son diferentes entre ellos.

La frecuencia y tipo de neoplasias por grupo tampoco muestra diferencias con lo que se reporta en otros países, nuestro grupo de enfermos muestra, en orden de frecuencia neoplasias de piel no melanoma en primer sitio, enfermedad linfoproliferativa en segundo lugar, neoplasias uroepiteliales en tercer lugar, cáncer cervico-uterino en cuarto lugar seguido por una menor frecuencia de neoplasias primarias de mama, pulmón, digestivas, entre otras. En esta población, la media de latencia al diagnóstico de neoplasia para todos los tipos fue de 81.7 ± 59.3 meses, al dividirlo por grupos fue de 95.3 ± 56.2 meses para piel, 75.5 ± 77.1 meses para enfermedad linfoproliferativa, 49.1 ± 29.6 meses para tumores uroepiteliales, 80.5 ± 39.6 meses para cáncer cervico-uterino y 87.08 ± 55.7 meses para algún otro tipo.

Aunque en esta revisión retrolectiva la frecuencia de asociación con infección oncogénica fue baja, es importante realizar escrutinio de la coexistencia de alguna de estas infecciones o de factores de riesgo de adquirirlas puesto que está clara la asociación de ellas con enfermedad neoplásica postrasplante.

En el análisis de sobrevida no hubo diferencias entre los grupos.

X. CONCLUSIONES

La frecuencia y tipos de neoplasias observadas en este estudio en el periodo postrasplante fueron similares a lo reportado en la literatura internacional. Las neoplasias de piel y la enfermedad linfoproliferativa fueron las más frecuentes, las primeras suelen tener buen pronóstico mientras que las segundas se asociaron con mayor mortalidad del paciente. Sin embargo, de manera global, el desarrollo de neoplasia postrasplante no se asoció con menor sobrevida del paciente.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Hariharan S, Johnson CP et al: Improved graft survival after renal transplantation in the United States. *N Engl J Med* 342:605, 2000.
2. Kasiske BL, Snyder JJ et al: Cancer incidence before and after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 905-13.
3. Vajdic CM, McDonald SP et al: Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296(23):2823-31.
4. Vesgo G, Toth M et al. Malignancies after transplatation during 33 years at a single center. *PathoOncol Res.* 2007; 13(1):63-9.
5. ANZDATA: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, 2008.
6. USRDS website. Jan 2007
7. Kiberd BA, Rose C, Gill JS: Cancer mortality in Kidney transplantation. *Am J Transplant* 9: 1868, 2009.
8. Briggs JD et al. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16: 1545 – 49.
9. Webster AC, Craig JC et al: Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7(9):2140-51.
10. Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crt Rev OncolHematol* 2005; 56(1):71-85.
11. Navarro MD, López M et al. Cancer incidence in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*, 2008; 40(9): 2936-40.

12. Moosa MR, Gralla J. Skin cancer in renal allograft recipients.- experience in different ethnic groups residing in the same geographical region. Clin Transplant 2005; 19(6):735-41.
13. Vajdic CM, van Leewen MT. Cancer incidence and risk factors after solid organ transplantation. Int Cancer 2009; 125(8):1747-54.
14. Feng W, Wang TN et al. Malignancies after renal transplantation in southern Taiwan; experience in one centre. BJU Int, 2007. 99(4):2227-43.
15. Trofe J, Beede TM. Post transplant malignancy. Prog Transplant 2004, 23(2): 193-200.
16. Strata P, Morellini et al. Malignancy after kidney transplantation: results of 400 patients from a single center. Clin Transplant 2008; 22(4):424-7.
17. Adam J et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. Br J Cancer 2003; 89(7):1221-7.
18. Storm HH et al. Cancer risk after renal transplantation in de Nordic countries, 1964-1986. Int J Cancer 1995; 60:183-90.
19. Berardinelli L et al. Malignancies in 2,753 kidney transplanted during a 39 year experience. Transplant Proc 2009; 41(4):1231-2.
20. Marcen R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. Drugs, 2009, 69(16):2227-43.
21. Penn I et al. Post transplant malignancy: the role of immunosuppression. Drug Safety 2000; 23(2): 101-113.

22. Andrews A. Cancer Incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev OncolHematol* 2005; 56: 71-85.
23. J Alberu. Clinical Insights for Cancer Outcomes in Renal Transplant Patients. *Transplantation Proceedings* 2012; 42, S36-S40.
24. Volkow P, Zinser JW, Correa-Rotter R. Molecularly targeted therapy for Kaposi's sarcoma in a kidney transplant patient: case report, "what worked and what did not". *BMC Nephrol.* 2007 Mar 27;8:6
25. Guba M, von Breitenbuch P et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*, 2002. 8(2): 128-35.
26. F Vincenti et al. A Phase III Study of Belatacept – based Immunosuppressive Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant* 2010;10:535-546.
27. Moosa MR, Gralla J. Skin cancer in renal allograft recipients.- experience in different ethnic groups residing in the same geographical region. *Clin Transplant* 2005; 19(6):735-41.
28. Taylor AI et al. Post Transplant Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation. *Crit Rev OncolHematol* 2005; 56: 155-167.
29. Penn I et al. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59:490-5.
30. Hermina C et al. Incidence of cancer in kidney – transplant recipients: A long term cohort study in a single center. *Cancer Epidemiology* 2011; 35:105-111.

31. Alonso A et al. Causes of death and mortality risk factors. *Nephron Dial Transplant* 2004; 19(suppl 3):iii8-10.
32. Mazuecos A. Terol JMM et al. Increase in malignancies as cause of death in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2009; 61(6):2159-62.