

11227

50  
2eg.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado  
Hospital Central Sur de Concentración  
Nacional de Petróleos Mexicanos  
"PICACHO"

COMPLICACIONES CUTANEAS POR TRATAMIENTO  
INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON  
TRANSPLANTE RENAL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
p r e s e n t a

DR. OCTAVIO MARTINEZ AYALA

Aseores de Tesis:

DRA. JANET ESTEFAN GARFIAS

DR. GILBERTO ADAME MIRANDA

MEXICO, D. F.

1991





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 está 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.

## INDICE GENERAL

I. INTRODUCCION	
Corticosteroides .....	7
Azatioprina .....	8
Ciclosporina .....	11
Infecciones .....	13
Grupo Herpesvirus .....	15
Infecciones Micóticas .....	18
Complicaciones Malignas .....	21
Linfoma .....	22
Sarcoma de Kaposi .....	23
Cáncer de piel .....	23
Melanoma .....	24
Cáncer anogenital .....	25
Otros tumores malignos .....	25
Otras Lesiones Cutáneas .....	26
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	27
III. JUSTIFICACION .....	28
IV. OBJETIVOS .....	29
V. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION ...	30
VI. MATERIAL Y METODOS .....	31
VII. RESULTADOS .....	33
VIII. DISCUSION .....	42

IX. CONCLUSIONES .....	49
X. BIBLIOGRAFIA .....	51
XI. FIGURAS	
Figura 1 .....	9
Explicación figura 1 .....	10
XII. TABLAS	
Tabla 1 .....	35
Tabla 2 .....	36
Tabla 2A .....	37
Tabla 2B .....	38
Tabla 2C .....	39
Tabla 3 .....	40
Tabla 4 .....	41

- INTRODUCCION -

El trasplante renal (TR) es una forma aceptada de tratamiento para la insuficiencia renal crónica. Miles de trasplantes de riñón han sido realizados desde principios de los años 50's -- que requieren del uso prolongado de agentes inmunosupresores, que influyen en los mecanismos de defensa del receptor del órgano -- trasplantado y predisponen al desarrollo de diversas complicaciones, entre ellas las dermatológicas (1,2,3).

Las complicaciones dermatológicas en estos pacientes incluyen lesiones de tipo infeccioso, malignas y de efectos colaterales (1,3,4,5).

El uso de medicamentos como Ciclosporina (CyA), Prednisona (PDN), Azatioprina (AZA), etc., producen diversos efectos colaterales e inducen también un estado inespecífico de inmunosupresión generalizada que disminuye no sólo la reactividad del paciente al injerto sino también a organismos infectantes.

Las infecciones causadas por organismos oportunistas y patógenos primarios son la causa de muerte más frecuente en los receptores de órganos trasplantados. Una respuesta inmunológica alterada crónicamente también está asociada al aumento en el riesgo de padecer enfermedades malignas, más frecuentemente linfoma -- no Hodgkin y cáncer de piel (1,2,6).

La asociación que combina dosis bajas de CyA + PDN + AZA ha sido denominada terapia triple, y forma parte del protocolo de inmunosupresión profiláctica que se administra a los pacientes de una forma estándar y su propósito es prolongar la vida del injerto al prevenir el rechazo agudo con un mínimo de com\_

plicaciones del mismo paciente con TR. La teoría indica que una combinación de estas tres drogas a dosis bajas potencian su efectividad inmunosupresora y reducen al mínimo complicaciones condicionadas por estos tres medicamentos (7,8,9,10).

#### CORTICOSTEROIDES.

Inicialmente fueron utilizados sólo para tratar el rechazo agudo, pero ahora también forman parte de la inmunosupresión profiláctica (7).

Penetran la membrana celular de los linfocitos y se unen a un receptor citoplasmático específico. Este complejo es transportado al núcleo celular disminuyendo la síntesis de ADN y ARN.

Directamente inhiben la proliferación de células T derivada de antígenos al bloquear la producción de interleucina-1 por los macrófagos. La producción del interferón gama se ve también disminuida. Sobre la inmunidad humoral el efecto de los corticosteroides es menos importante; la administración crónica disminuye la síntesis de IgG (11).

Estos medicamentos poseen también una potente acción antiinflamatoria. Reducen la degranulación de los neutrófilos en los tejidos infectados y disminuyen la respuesta de los macrófagos y neutrófilos al estímulo quimiotáctico. No alteran la capacidad fagocítica. Los corticosteroides más utilizados son la metilprednisolona y la prednisona. La primera se utiliza para episodios de rechazo agudo y la segunda en la inmunosupresión profiláctica.

Manifestaciones cutáneas específicas que han sido descritas en receptores de TR y otros órganos incluyen las siguientes :

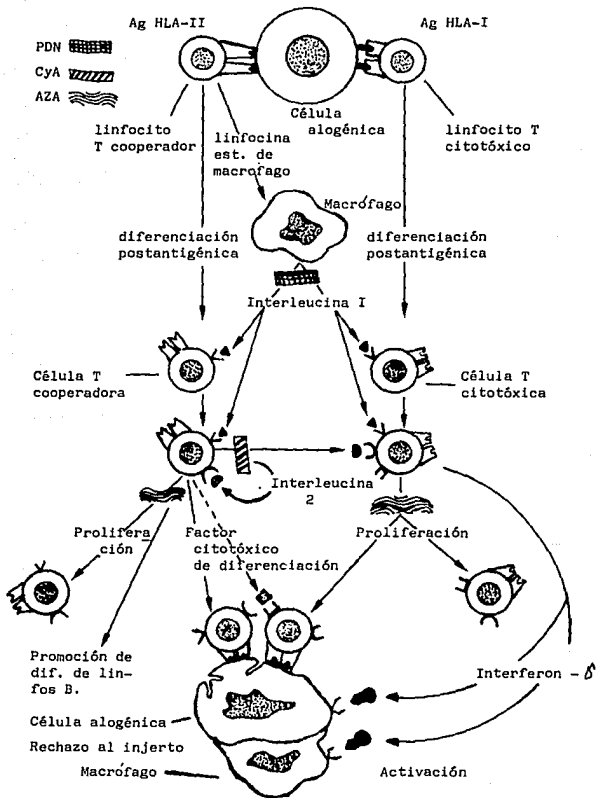
fragilidad de la piel, equimosis y púrpura, estrias violáceas, especialmente en axilas, tronco y región inguinal, aparición de Cushinoides, acné esteroideo, este último aparece en tronco y extremidades en forma de pequeñas pápulas vesiculares y pústulas, generalmente en el mismo estado de desarrollo, sin comedones. Esta condición usualmente responde bien al tratamiento con tretinoína tópicamente. El acné esteroideo deberá diferenciarse de foliculitis por Pytirosporum. Esta reacción acneiforme aparece también como pápulas foliculares y pústulas en ausencia de comedones sobre áreas seborréicas del tórax, región dorsal y ocasionalmente en cara, -- asociado con prurito, esta condición responde al tratamiento antimicótico tópico.

Otras complicaciones no dermatológicas asociadas al uso de corticosteroides son las siguientes : aumento de la susceptibilidad a la infección, incremento en el peso corporal, psicosis, hiperlipidemia, hipertensión, aterosclerosis coronaria, necrosis isquémica ósea, osteoporosis, miopatía, cataratas subcapsulares posteriores, diabetes mellitus, retardo en la cicatrización de las heridas y un posible aumento en el riesgo de desarrollo de neoplasia cuando se combina con otros inmunosupresores. A pesar de estas potenciales complicaciones la rápida reducción a bajas dosis y evitando la terapéutica prolongada con dosis elevadas, se reduce sustancialmente la frecuencia y severidad de complicaciones asociadas con corticosteroides (1,7,11).

#### AZATIOPRINA.

Es derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina. Ha sido utilizada en el TR desde 1961 y ha demostrado ser un efectivo agente inmunosupresor. Inhibe la mitosis de las células linfoides inmunológicamente competentes, al interferir con la síntesis de nucleótidos, es administrada por vía oral. Se metaboliza a nivel hepático a 6-mercaptopurina. Los metabolitos de la AZA son incorporados dentro del ADN nuclear, inhiben la síntesis y el metabo--

## ESQUEMA No. 1.- RESPUESTA AL ALOINJERTO





## ESQUEMA No. 1.- RESPUESTA AL ALOINJERTO

El rechazo al trasplante es un proceso complejo que resulta de efectos citodestructores de los linfocitos B, las células T cooperadoras, células T citotóxicas y macrófagos activados.

Los corticosteroides bloquean la producción de Interleucina -1 por macrófagos, inhibiendo de este modo la liberación de Interleucina-2 inducida por Il-1 por las células T cooperadoras

La ciclosporina, por otro lado, impide la producción de IL-2, una acción que subsecuentemente debilita la liberación del Interferón  $\gamma$ , que es factor liberador de los macrófagos.

La azatioprina tiene un mecanismo de acción diferente, afectando directamente la proliferación celular.

El efecto combinado de estos agentes sirve para bloquear la proliferación de las células T dirigidas hacia el antígeno y la producción de anticuerpos por células B.

lismo de los nucleótidos de purina y altera la síntesis y función del ARN. Las células en división y proliferación, como los inmunoblastos son especialmente sensibles a estos efectos.

La AZA es útil para prevenir el rechazo agudo, pero no resulta para tratar el rechazo establecido. La inmunosupresión óptima requiere de 48 horas de pretratamiento.

Las dos principales complicaciones por el uso de este medicamento junto con los corticosteroides son : el aumento de la susceptibilidad a la infección (por neutropenia) y neoplasia tardia. La cuenta de leucocitos en sangre periférica es un parámetro sensible para identificar toxicidad por AZA. Los problemas más comunes incluyen : alopecia, estomatitis, hepatitis, trombocitope--nia. Índices de macrocitos con o sin anemia, en presencia de niveles normales de ácido fólico y vitamina B 12 se observan en mu--chos pacientes (1,7,11,12).

#### CICLOSPORINA.

En 1983 la CyA fue aprobada por la Food Drug Administration (FDA), en los Estados Unidos de Norteamérica para el uso de immunoterapia. Este polipéptido cíclico con 11 aminoácidos es derivado de dos especies de hongos : *Cylindrocarpum lucidum* y *Toly*pocladium inflatum gams (1,7).

El modelo actualmente aceptado de la secuencia de activación de células T requiere de la expresión y reconocimiento de dos tipos de señales : antígenos (mitógenos) y "factores de crecimiento" derivados de células. El antígeno es presentado por las células accesorias a las células T inductoras, las que son estimuladas para liberar un factor (o factores) cuyo órgano blanco son-

los macrófagos a liberar interleucina-1 y esta citosina estimula a la célula T cooperadora a liberar interleucina-2. Esta última actúa sobre los precursores de las células T citotóxicas, otras células T cooperadoras y quizás sobre las células T supresoras ya que es esencial para su crecimiento y proliferación (7,11,13,14,-15).

En ausencia de interleucina-2 puede haber blastogénesis, pero las células T son incapaces de entrar a la fase S de su ciclo de crecimiento. La manera como la CyA interrumpe la proliferación, diferenciación y activación de las células T es bloqueando la reproducción de interleucina-2 (7,16,17).

No esta asociada a efectos tóxicos de la médula ósea - (18).

Varias drogas son conocidas que afectan profundamente los niveles a través de inducción o inhibición del sistema hepático enzimático microsomal P-450. El ketoconazol y la eritromicina inhiben la depuración de la CyA y aumentan los niveles circulantes de ésta. La fenitoína, fenobarbital y rifampicina disminuyen los niveles de CyA por el aumento en la tasa del metabolismo hepático. Los antiinflamatorios no esteroideos y el trimetoprim-sulfametoxazol pueden sinergizar la nefrotoxicidad de la CyA (19,20, 21,22).

La nefrotoxicidad es el principal efecto tóxico y el riesgo es fundamentalmente relacionado a los niveles séricos del medicamento.

La hipertensión está relacionada temporalmente al uso de CyA y puede ser de difícil control.

También la CyA está relacionada a hepatotoxicidad, la que se caracteriza por aumento de aminotransferasas y bilirrubina--

nas, se observa sólo con niveles séricos elevados de la misma CyA.

Neurológicamente los efectos tóxicos pueden manifestarse por temblor fino distal, parestesias, cefalea y ocasionalmente crisis convulsivas (23,24).

Las complicaciones dermatológicas incluyen las siguientes : hiperplasia gingival (similar a la forma de la fenitoína), hipertricosis y xerosis.

Otras complicaciones por el uso de CyA son la ginecomastia, calambres, diarrea, náusea y vómito.

Una prematura desventaja de la CyA fue el incremento -- aparente en la incidencia de linfoma (1,7,25,26).

#### INFECCIONES.

Las infecciones son el problema más importante después de llevarse a cabo el TR.

Las manifestaciones clínicas de infección son muy variables y dependen del patógeno infectante, el estado previo del sistema inmunológico del receptor del TR, el tiempo después del trasplante, el nivel de la inmunosupresión farmacológica y muchos otros factores. Las manifestaciones infecciosas de la piel pueden ser un indicio muy importante de enfermedad diseminada en receptores de órganos trasplantados, especialmente de TR.

Las infecciones requieren un huésped susceptible. La -- susceptibilidad del receptor del trasplante no es la misma para --

todos los patógenos. Las infecciones causadas por bacterias, hongos, virus y protozoarios se presentan más frecuentemente en los períodos de máxima inmunosupresión, esto ocurre en los primeros-3 a 4 meses después del TR (1,3,4,5,27,28).

La fuente de los agentes microbianos y sus formas de -transmisión son las siguientes :

Origen Endógeno --- Lumina extracorporea :

Candida, bacteria entérica.

Infección tisular latente :

Herpesvirus, pneumocystis, toxoplasmosis, báculo de la tuberculosis.

Origen Exógeno --- Del medio ambiente :

Aspergillus, Nocardia, Legionella.

Del ambiente humano :

Todos los microorganismos respiratorios y entéricos, virus.

Trasmisión por el órgano donado.

Trasmisión por transfusión de sangre y productos derivados.

Tipos de agentes infectantes más comunes después de TR:

#### VIRUS.

Grupo Herpesvirus :

Herpes simple, tipo I y II.

Citomegalovirus.

Varicela-Zoster.

Epstein-Barr.

#### HONGOS.

Candida spp.

Nocardia

Aspergillus.

continua HONGOS ...

Cryptococcus.  
Mucor.  
Hystoplasma.  
Coccidioidomycosis.

**BACTERIAS.**

Gram Negativas :

Entéricas; E. coli, Enterobacteriaceae, Klebsiella.  
Pseudomonas;  
Acinetobacter.  
Serratia.  
Bacteroides y otros anaerobios.

Legionella.

Aerobios Gram Positivas :

Staphilococcus aureus.  
Staphilococcus epidermidis.  
Streptococcus.  
Enterococcus.  
Pneumococcus.  
Haemophilus influenzae.  
Listeria monocytogenes.  
Nocardia.

MYCOPLASMA. M. hominis.

**PROTOZOARIOS Y**

**PARASITOS.**

Pneumocystis carinii.  
Toxoplasma gondii.  
Strongyloides stercoralis  
Clamidia trachomatis. (27,28).

**GRUPO HERPESVIRUS.**

La infección causada por la reactivación de virus latente como lo son el herpes simple, varicella-zoster y citomegalovirus, resulta un problema difícil en el receptor del órgano trasplantado. Herpes simple y varicella-zoster pueden estar asociados con una extensión viral prolongada, una disminución en el

tiempo de curación y un aumento en la incidencia de la diseminación viral en el huésped inmunocomprometido. También está aumentada la incidencia de neuralgia posherpética (1,4).

La reducción en la dosis del triple esquema inmunosupresor disminuye la diseminación sistémica y lleva a la resolución de las lesiones cutáneas. Complicaciones sistémicas de la infección viral incluyen neumonía, afección neurológica, gastrointestinal y miocarditis. Las complicaciones a nivel de SNC incluyen varicella-zoster asociado a encefalitis y leucoencefalopatía multifocal progresiva (1,4, 27).

Acyclovir administrado tópico, oral o intravenosamente disminuye la diseminación viral, el dolor, y acelera la recuperación del paciente inmunocomprometido con herpes mucocutáneo. El acyclovir intravenoso es el medicamento de elección para el paciente inmunocomprometido con severa infección por herpes simple o zoster, que tienen el riesgo de diseminación o de alguna complicación sistémica como por ejemplo encefalitis por herpes simple (27).

La reinfección con el virus de varicella-zoster se ha informado. En la literatura médica sólo se han reportado quince casos. La evidencia de infección previa por varicella-zoster se puede documentar con el método de ELISA para anticuerpos contra el virus, que es positivo a títulos bajos (1:8). El uso de globulina inmune de virus de varicella-zoster dentro de las 96 horas después del contacto disminuye la incidencia y la severidad de la infección en el paciente inmunosuprimido que no ha padecido previamente varicela (29).

Citomegalovirus. Virus de la familia herpetoviridae, es una complicación común en los huéspedes inmunosuprimidos, pue

de representar una nueva infección introducida por el donador o la reactivación de una infección previa en el receptor. El paciente puede mantenerse asintomático, tener mínimas molestias o presentar una infección diseminada caracterizada por fiebre, leucopenia, hepatitis, enterocolitis, retinitis y neumonitis intersticial.

Una variedad de lesiones cutáneas han sido descritas en la infección diseminada por CMV. Pueden ocurrir ulceraciones en la mucosa rectal, región perianal, glúteos y muslos. La biopsia de la base de la úlcera revela células citomegálicas con inclusiones intranucleares en el endotelio vascular. Otras lesiones de la piel incluyen nódulos indurados hiperpigmentados o lesiones en placa o vesiculolobulares. Cuando existe afección oral pueden aparecer úlceras necróticas en la lengua, mucosa oral y faringe. Un exantema diseminado causado por el CMV puede resolverse o progresar a una vasculitis que puede llegar a ser papular, purpúrica y necrótica. El CMV tiene una menor respuesta al tratamiento con acyclovir o vidarabina que las infecciones causadas por herpes simple o varicella-zoster (27,30).

Otros Virus. Molluscum contagiosum. Virus exantemático que contiene ADN, aparece comúnmente en cara y región genital que aparece en forma umbilicada y pápulas eritematosas. Estas lesiones pueden ser transmitidas sexualmente o por un estrecho contacto con piel infectada, tiene un período de incubación de 2 a 7 semanas. Este tipo de infección ha sido observado en un gran número de pacientes inmunocomprometidos por el virus de inmunodeficiencia humana (27,31).

Papillomavirus humano. Verrugas en pacientes inmunosuprimidos son generalmente múltiples y persistentes, ocurren en -



manos, pies y genitales. El receptor de TR inmunosuprimido se ha encontrado con una tendencia elevada a desarrollar verrugas y -- pueden tener una predisposición similar a la epidermoplastia verruciforme con la posibilidad de transformación maligna (1,32, - 33).

Virus de papiloma humano (VPH) 2 y VPH 4 son los que -- se detectan frecuentemente, el VPH 16 se ha detectado en pacien\_ tes con lesiones genitales, incluyendo verrugas vaginales, vulva\_ res y asociado a carcinoma de células escamosas de la vulva.

También en el paciente inmunosuprimido existe un alto- riesgo para el desarrollo de condyloma acuminatum y neoplasia es\_ camosa del cérvix (32,34).

#### INFECCIONES MICOTICAS.

Las infecciones micóticas son una causa significativa- de muerte en los pacientes inmunocomprometidos por tratamiento - de órgano trasplantado. La tasa de mortalidad asociada con infec\_ ciones micóticas diseminadas pueden ser atribuidas a la disfun-- ción del sistema inmune, retardo en el diagnóstico, falla en el- tratamiento inicial o un tratamiento antimicótico inefectivo. El inicio de las infecciones micóticas es generalmente entre el pri\_ mero y sexto mes después de la inmunosupresión. Las infecciones- micóticas oportunistas más comunes son causadas por Candida y As\_ pergillus y muy raramente por organismos previamente considera-- dos "contaminantes" o saprófitos, los que incrementan su patoge\_ nidad. La piel puede estar afectada como resultado de una ino\_ culación primaria o por la siembra de la misma por una infección sistémica. Las lesiones cutáneas por hongos también pueden ser -

un indicio inicial de una infección sistémica grave (28).

La candidiasis diseminada es la complicación más frecuente en el paciente inmunosuprimido y puede resultar de difícil diagnóstico; los hemocultivos sólo son positivos hasta en el 25% para Candida. Las lesiones cutáneas que ocurren por vía hematogena son entre el 10 y 13% y pueden ser importantes para el establecimiento en el diagnóstico de candidiasis diseminada. La morfología clínica es variada, incluyen nódulos subcutáneos y pústulas, placas verrucosas, nódulos hemorrágicos, erupciones maculopapulares con eritema difuso, pústulas necróticas, placas ulceradas que se parecen al ectima gangrenoso y bulas intradérmicas. Las lesiones cutáneas pueden ser únicas o múltiples, localizadas o extensas, tienden a ocurrir en episodios de fiebre en donde no hay respuesta al tratamiento antibiótico.

Las manifestaciones cutáneas por aspergilosis diseminada son poco comunes pero pueden ocurrir con una morfología variada en el paciente inmunocomprometido. La aspergilosis primaria cutánea también ha sido descrita en pacientes inmunosuprimidos como lesión única o múltiple, con prurito o dolor, placas induradas eritematosas, que frecuentemente se parecen a la celulitis. Pueden aparecer lesiones aisladas de piel traumatizada y las lesiones múltiples pueden ocurrir vía extensión linfática (1,4,27).

Aproximadamente el 15% de los pacientes con criptococosis diseminada tienen afección cutánea caracterizada por pápulas, nódulos, placas, tumores, abscesos y ocasionalmente lesiones que se parecen a una celulitis bacteriana. El tratamiento sistémico con anfotericina B resuelve las lesiones cutáneas y previene la diseminación de criptococosis, como se ha informado que ocurre en los pacientes con TR (4,35,36).

Las infecciones micóticas en el paciente inmunosuprimido también se encuentran como dermatofitosis superficial, tiña versicolor, *Pytirosporom* folliculitis y candidiasis cutánea diseminada. En una serie de 200 TR consecutivos, la tiña versicolor se documentó en 18% de los pacientes. Aunque típicamente los dermatofitos no invaden tejido vivo, el *Truchophyton rubrum* invasivo ocurre como resultado del tratamiento a base de medicamentos-inmunosupresores.

En la dermatofitosis cutánea invasiva, que incluye micetoma ha sido documentado en por lo menos 17 reportes de literatura médica que han señalado la afección en 45 pacientes. Se cree que la infección micótica en muchos de estos pacientes es el resultado de traumatismo o ruptura de un folículo piloso y la infección del mismo con depósito de organismos dentro de la dermis y como resultado se produce una reacción a cuerpo extraño. También puede ocurrir la diseminación hematógena o resultar un micetoma por inoculación cutánea primaria (27,28).

Mucormicosis. Los microorganismos principales que causan este trastorno son las especies de *Rhizopus* y de *Mucor*. El hongo es inexplicablemente difícil de cultivar a partir de tejidos infectados, pero sí se logra hacerlo, crece de manera rápida y abundante en la mayor parte de los medios y a temperatura ambiente. La infección es rara y se limita en gran parte a sujetos que tienen otras enfermedades preexistentes graves, por ejemplo en personas con diabetes sacarina mal controlada es frecuente que el padecimiento se origine en los senos paranasales y nariz, en cambio en individuos con un cáncer hematológico o TR la mucormicosis se origina más bien en el pulmón. Se han demostrado casos de infección subcutánea y posoperatoria por vendas elásticas contaminadas con especies de *Rhizopus*.

En todas las formas de mucormicosis, la invasión vascular con hifas es una característica predominante y, desde el punto de vista histológico, sobresale la necrosis isquémica o hemorrágica.

En la exploración física se observa inflamación de la piel de la mejilla y la invasión micótica del globo o arteria oftálmica lo que produce ceguera. La mucormicosis pulmonar es una neumonía grave y progresiva que se acompaña de fiebre elevada y signos de toxicidad. La diseminación hematógena puede originarse del aparato gastrointestinal, pulmón o senos paranasales, y en ocasiones no es posible localizar la puerta de entrada. La mejor forma de hacer el diagnóstico es la realización de biopsias concortes histológicas, aunque debe intentarse el cultivo. En cuanto al tratamiento, es medida beneficiosa la disminución de la dosis de la terapéutica inmunosupresora del paciente con TR. El medicamento de elección para el tratamiento de la mucormicosis es la anfotericina B endovenosa (28,35,36).

#### COMPLICACIONES MALIGNAS.

Existe aumento en el desarrollo de neoplasias en los pacientes órgano trasplantados en relación con la población normal, la mayoría de estas se han informado en el grupo de pacientes con TR. La entidad maligna puede resultar en forma espontánea o puede representar la recurrencia de un tumor original. La mayoría de los tumores en la población general no ocurren en los pacientes trasplantados.

Las enfermedades malignas más frecuentemente encontradas en los pacientes trasplantados incluyen las siguientes: -- cáncer de piel, linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi; carcinoma de cérvix, vulva y periné. En el Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR), el que incluye información de 2435 tipos de neoplasias en más de 2200 receptores de trasplante, mostraron que el tiempo que transcurre entre el trasplante y la aparición de tumores fue de 58 meses; para linfomas 36 meses (1,3,5).

#### LINFOMA.

En un estudio colaborativo, en el seguimiento de 3823-trasplantados renales mostraron un aumento hasta 60 veces más en comparación a la población general de padecer linfoma no Hodgkin. Pacientes inmunosuprimidos que no son receptores de órganos trasplantados presentan un pequeño aumento en la frecuencia de linfoma no Hodgkin. Esta diferencia puede estar relacionada al uso de medicamentos inmunosupresores en la población de trasplantados.

Linfoma no Hodgkin de células grandes predominantemente originado de células B es una complicación bien conocida en los pacientes trasplantados. El linfoma aparece frecuentemente en sitios extranodales, principalmente en SNC. Existe la evidencia de que la infección por el virus de Epstein-Barr puede ser documentada en muchos casos por la elevación de los títulos de anticuerpos o por la detección del genoma viral en el núcleo de la célula del tejido del linfoma. Dichos tumores son característicamente multifocales y oligoclonales; cada foco es monoclonal pero no idéntico al foco distante, esto es por la determinación de inmunoglobulina y rearreglo en el gen de ADN.

El linfoma de los pacientes trasplantados no necesariamente siguen un curso fatal puesto que la enfermedad puede regresar (involucionar) después de la disminución del tratamiento inmunosupresivo (6,37,38).

#### SARCOMA DE KAPOSI.

El riesgo de desarrollar esta entidad es elevado de -- forma muy importante comparado con una población control del mismo origen étnico. De 2278 pacientes de órganos trasplantados en el CTRR, el sarcoma de Kaposi comprendió 5.3% de los tumores. -- Está confinado a dos tercios de los pacientes a nivel de la piel y la remisión tiende a ocurrir cuando existe una drástica reducción en el tratamiento inmunosupresivo. El sarcoma de Kaposi en los pacientes con TR es diferente de los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En los que reciben tratamiento -- inmunosupresor, la afección de los linfonodos es rara, la enfermedad visceral es menos común y la mortalidad también es poco -- frecuente (1,39).

#### CANCER DE PIEL.

En varias series, el cáncer de piel comprende la mayoría de las neoplasias malignas en el trasplante renal. La mayoría de las lesiones son de células escamosas que ocurren en forma primaria con la exposición al sol. Es posible que los medicamentos inmunosupresivos potencien los efectos de otros carcinogénicos, como la exposición a la luz solar y radiación ionizante -- que causan queratosis actínica y carcinoma de células escamosas de piel. La queratosis actínica premaligna es más común en los trasplantados que en los grupos de la población general.

Dichas lesiones pueden sufrir una acelerada progresión hacia carcinoma de células escamosas. Otra teoría, es que la supresión -- del sistema inmune puede alterar la función de la piel que actúa destruyendo potencialmente las células mutantes malignas.

En una serie de 523 pacientes blancos en forma consecutiva, en un centro canadiense, con TR presentaron neoplasias malignas, de las que el 72% fueron de origen cutáneo, desarrollaron cáncer de células escamosas 39 pacientes (7.5%). En otro estudio, este australiano en pacientes con TR se presentó cáncer de células escamosas 20 veces más que en la población general. Estos -- tumores tienden a ser múltiples. El riesgo de desarrollo de dichos tumores aumenta con la duración del tratamiento inmunosupresor. Después de un año, 3% de 301 pacientes tuvieron cáncer de piel de células escamosas, comparado con 44% después de 9 años.

Carcinoma de células basales muestra menos correlación con la piel expuesta a la luz solar, también ocurre en los trasplantados renales pero en forma menos común que el cáncer de -- piel de células escamosas (1,40,41,42).

#### MELANOMA.

La incidencia de melanoma en un estudio australiano se elevó a cinco veces en relación a la población en general. En -- otro estudio una alta incidencia de melanoma primario fue documentado en pacientes con TR recibiendo triple esquema inmunosupresor. Diez de estos pacientes, con melanoma tuvieron una lesión precursora como lo fue el nevo y que en siete pacientes se detectó con displasia. Los autores hipotetizaron una transformación acelerada del nevo displásico a melanoma en este tipo de pacientes (3,5,43).

#### CANCER ANOGENITAL.

Cáncer del ano, piel perianal o de genitales externos - aparecieron en 65 de 2150 trasplantados renales. Este hallazgo - representa un aumento de 100 veces más el riesgo comparado con - la población general. Dichos tumores tienden a ocurrir tardiamente después del TR (media de 88 meses), comparado en promedio con 56 meses de otras neoplasias malignas. Dos tercios de estos pa - cientes fueron mujeres. Varios pacientes tuvieron una historia - previa de condiloma acuminado o herpes genital (34,44).

#### OTROS TUMORES MALIGNOS.

Los tipos de malignidades que se desarrollan de novo - después de introducir la CyA (y formar parte del triple esquema - inmunosupresor) en el paciente con TR son diferentes de los que - condicionan la inmunosupresión convencional con AZA y PDN y algunas ocasiones globulina antilinfocito (GAL).

Los tumores asociados con la administración de CyA en - asociación con PDN y AZA y que condicionan una sobreinmunosupre - sión, son los siguientes : tumores renales, del tracto genital - (ano), cáncer de mama, pulmón, nasofaringe, colorrectal, testicular, de origen indeterminado, de ovario, de vejiga, cerebral, - pancreático, de tiroides, próstata, vagina, leucemia mieloides - crónica, tumor carcinoide maligno y de estómago. Los factores -- fundamentales que influyen primordialmente son la sobreinmunosu - presión y el uso prolongado del triple esquema inmunosupresor - (45,46,47,48,49).



## OTRAS LESIONES CUTANEAS.

Vasculitis cutánea. Las causas más comunes de esta entidad son las siguientes : reacción a medicamentos, enfermedades infecciosas, asociación a enfermedad maligna, especialmente alteraciones linfoproliferativas. La manifestación clínica más común es la púrpura palpable. Las lesiones son pequeñas áreas (3 a 6 - mm de diámetro), se manifiesta como nódulos, vesículas, úlceras e incluso urticaria. Dentro de los diversos tipos de vasculitis cutánea se encuentra la linfocítica que está generalmente asociada al uso de múltiples medicamentos, procesos infecciosos o ambos (50).

Prokeratosis. La prokeratosis actínica superficial - diseminada ha sido observada en los pacientes con TR. El riesgo-específico de esta lesión premaligna en el paciente con TR es -- desconocida, pero la potencialidad de su transformación maligna existe en base a defectos en la inmunidad (40).

Síndrome de Torre. La exacerbación de este síndrome - consiste en adenomas sebáceos múltiples y keratoacantoma, se ha descrito frecuentemente en trasplante de corazón. También puede aparecer después de un largo período en el paciente con TR (hasta 15 años después).

Pioderma gangrenoso. Es una condición que puede ocurrir en asociación con neoplasia, lesiones viscerales, especialmente colitis ulcerativa, y se ha informado en pacientes con TR. Las lesiones a nivel de la piel desaparecieron después de descontinuar el triple esquema inmunosupresor (1,3,5).

PLANTEAMIENTO  
DEL  
PROBLEMA

Los tipos y frecuencia de ciertas infecciones, malignidades y efectos colaterales de los medicamentos inmunosupresores dependen del régimen utilizado. La experiencia ha sido larga en los pacientes que han recibido trasplante renal. Utilizando un triple esquema inmunosupresor constituido por ciclosporina A, prednisona y azatioprina se producen complicaciones dermatológicas como efectos colaterales. Además este triple esquema puede potenciar los efectos de otros carcinogénicos como la radiación ultravioleta que condiciona algunas lesiones malignas. Otras entidades que pueden presentarse debido al uso del triple esquema son el linfoma no Hodgkin asociado a virus de Epstein-Barr e infecciones oportunistas o por patógenos primarios como virus, bacterias, hongos y parásitos.

Las complicaciones dermatológicas varían desde moles mínimas hasta estados que ponen en peligro la vida del paciente con trasplante renal.

## J U S T I F I C A C I O N

Las complicaciones cutáneas producidas por el uso - del triple esquema inmunosupresor son potencialmete mortales, esto puede ser prevenido por el pronto reconocimiento y trata miento, del médico que conozca e identifique este tipo de com plicaciones en los pacientes con trasplante renal.

## O B J E T I V O   G E N E R A L

Identificar las complicaciones dermatológicas producidas por el uso del triple esquema inmunosupresor constituido por ciclosporina A, prednisona y azatioprina en pacientes con trasplante renal.

## O B J E T I V O S   P A R T I C U L A R E S

Conocer la frecuencia de complicaciones cutáneas - en pacientes con trasplante renal que han recibido triple esquema inmunosupresor durante un lapso de hasta 6 años.

Conocer la frecuencia y tipo de efectos colaterales cutáneos producidos por el triple esquema inmunosupresor en pacientes con trasplante renal.

Conocer la frecuencia y tipo de lesiones de origen infeccioso en piel asociadas al uso del triple esquema inmunosupresor en pacientes con trasplante renal.

Conocer la frecuencia y tipo de lesiones malignas en piel asociadas al uso del triple esquema inmunosupresor en pacientes con trasplante renal.

## CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes de pacientes con trasplante renal que acudieron regularmente a la consulta externa del servicio de Nefrología

Expedientes de pacientes que han recibido triple esquema inmunosupresor a base de ciclosporina A, prednisona y azatioprina desde el momento de la realización del trasplante renal hasta el lapso de 6 años.

Administración de triple esquema inmunosupresor durante al menos tres semanas.

## CRITERIO DE EXCLUSION

Expedientes de pacientes con padecimientos cutáneos previos al trasplante renal.

## CRITERIO DE ELIMINACION

Paciente con trasplante renal en el que no se usó tratamiento con triple esquema inmunosupresor.

## M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

De la lista de pacientes de trasplante renal del departamento de Nefrología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, se seleccionaron y revisaron 63 expedientes clínicos de pacientes que recibieron (o reciben) tratamiento con triple esquema inmunosupresor en el lapso de Agosto de 1984 a Julio de 1990. De estos pacientes, cinco recibieron un segundo trasplante renal, de modo que en total se realizaron 70 trasplantes renales. De los 63 pacientes cinco murieron antes de recibir el triple esquema inmunosupresor por lo que el total de pacientes en el presente estudio para observar y documentar las manifestaciones cutáneas debidas al tratamiento inmunosupresor, fue de 58.

Cuarenta y seis de los cincuenta y ocho pacientes recibieron triple esquema inmunosupresor con dosis bajas de ciclosporina A de 8 mg/Kg/día y dosis de mantenimiento de 3 a 6 mg/Kg/día, y 12 recibieron dosis altas, de 12 a 15 mg/Kg/día y dosis de mantenimiento de 8 a 10 mg/Kg/día. Todos recibieron prednisona en dosis de 10 mg/día y azatioprina de 1 a 2 mg/Kg/día.

Se realizaron con métodos estándar de laboratorio, determinaciones de creatinina sérica y urinaria y cuenta total de leucocitos, desde el posoperatorio inmediato del trasplante renal y en el control mensual de la consulta externa de Nefrología.

Se revisaron reportes de cultivos con lo que se determinó la presencia o ausencia de infección bacteriana y/o micótica. Las manifestaciones cutáneas por infecciones virales se determinan

ron clínicamente y por serología.

Los informes del departamento de Citología de muestras de orina para la detección de cuerpos de inclusión por citomegalovirus fueron recabados al igual que los reportes del departamento de Patología de las biopsias realizadas en algunos de los pacientes.

Una vez recolectados los datos en hojas de concentración de información, se procedió a la obtención y análisis de los datos. Se utilizaron tablas para esquematizar en orden de frecuencia y tipo, las complicaciones cutáneas de efectos colaterales, infecciosas y malignas.

El análisis estadístico de esta revisión de casos se llevó a cabo con la determinación de límites de confianza y probabilidad calculada al 95%.

## R E S U L T A D O S

TOTAL DE TRASPLANTES REALIZADOS : 70

## TIPO DE TRASPLANTE :

De donador cadavérico	27 TR
De donador vivo relacionado	38 TR
De donador emocionalmente relacionado	5 TR

## TIEMPO DE TRASPLANTE RENAL TRANSCURRIDO EN MESES :

4 a 72 (promedio 26)

EDAD DE LOS PACIENTES : 7 a 62 años

(promedio 32)

SEXO : 39 Hombres, 26 Mujeres .

## DATOS DE LABORATORIO

A. cuenta total de leucocitos : 4,400 - 20,900/mm<sup>3</sup>  
(promedio 7,400/mm<sup>3</sup>)

B. creatinina sérica promedio 3.5 mg%

C. depuración creatinina promedio 46 ml/min.

D. infección de vías urinarias

Citomegalovirus	8	citologías urinarias
Candida spp.	2	urocultivos
Aspergillus spp.	1	"
Klebsiella spp.	1	"
Clamidia spp	1	"



E. Biopsias realizadas : 3

- Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt (ileon).
- Carcinoma epidermoide bien diferenciado en piel de -  
cuero cabelludo (Queratosis actínica previa, catalogada  
como lesión premaligna).
- Cáncer de mama canalicular en etapa IV.

En dos hombres y una mujer los trasplantes renales se -  
realizaron en otras instituciones.

TOTAL DE PACIENTES CON COMPLICACIONES CUTANEAS :

58 (100%)

En orden de frecuencia las complicaciones cutáneas por-  
el uso del triple esquema inmunosupresor fueron : efec\_  
tos colaterales (TABLA 1), infecciosas (TABLAS 2, 2A, -  
2B, 2C) y malignas (TABLA 3).

TABLA No. 1

COMPLICACIONES CUTANEAS POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR  
EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL DEL TIPO EFECTOS COLATERALES

Efectos Colaterales	No.	%	IC 95% *
	113		
	(1.94 EC/pte)		
1. Facie de Cushing	36	62	42.0-81.0
2. Hipertricosis	35	60	40.0-79.0
3. Hiperplasia gingival	18	31	17.0-44.0
4. Acné por esteroide	14	24	11.0-36.0
5. Xerosis	7	12	3.3-20.0
6. Equimosis	2	3.4	1.2-8.0
7. Dermatitis por medicamento	1	1.7	1.6-5.0

\* Intervalo de Confianza 95% .

TABLA No. 2

TOTAL DE COMPLICACIONES CUTANEAS DE TIPO INFECCIOSO  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

INFECCIONES	No.	%
	67	
(1.15 inf./pte)		
a. Virales	40	68.9
b. Micóticas	20	34.4
c. Bacterianas	5	8.6
d. Parasitarias	2	3.4

TABLA No. 2A

COMPLICACIONES CUTANEAS DE TIPO INFECCIOSO ( VIRAL )  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Infecciones Virales	No.	%	IC 95%
	40	68.9	
	(0.68 inf.vir./pte)		
1. HZ Intercostal	8	13.8	4.4-23.0
2. HS oral	7	12.0	3.3-20.0
3. CMV en orina	7	12.0	3.3-20.0
4. HS genital	5	8.6	1.2-16.0
5. VIH	2	3.4	1.2-8.0
6. Mucositis	2	3.4	1.2-8.0
7. Verrugas Vulgares	4	6.9	0.3-13.5
8. Condilomatosis	5	8.6	1.2-16.0

TABLA No. 2B

COMPLICACIONES CUTANEAS DE TIPO INFECCIOSO ( MICOTICO )  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Infecciones Micóticas	No.	%	IC 95%
	20	34.4	
(0.34 inf.mic/pte)			
1. Candidiasis oral	7	12.0	3.3-20.0
2. Candidiasis vulvovaginal	5	8.6	1.2-16.0
3. Onicomycosis	4	6.8	0.3-13.5
4. Micosis en otra localización (mama, pie)	3	5.2	0.5-10.9
5. Aspergilosis ( Orina )	1	1.7	1.6-5.0

TABLA No. 2C

COMPLICACIONES CUTANEAS DE TIPO INFECCIOSO ( BACTERIANAS Y PARASITARIAS )  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Infecciones Bacterianas	No.	%	IC 95%
	5	8.6	
	(0.08 inf.bac/pte)		
1.Impétigo buloso ambas piernas	1	1.7	1.6-5.0
2.Furunculosis Facial	1	1.7	1.6-5.0
3.Foliculitis en Nariz	1	1.7	1.6-5.0
4.Erisipela	1	1.7	1.6-5.0
5.Anitis por Saprófito	1	1.7	1.6-5.0
Infecciones Parasitarias	2	3.4	
	(0.03 inf.par/pte)		
1.Clamidia vaginal	1	1.7	1.6-5.0
2.Escabiasis	1	1.7	1.6-5.0

TABLA No. 3

COMPLICACIONES CUTANEAS DE TIPO MALIGNO  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Complicaciones Malignas	No.	%	IC 95%
	3	5.2	
	(0.05 CM/pte)		
1. Ca epidermoide de piel cabelluda (queratosis actínica previa) .	1	1.7	1.6-5.0
2. Cáncer de mama canalicular	1	1.7	1.6-5.0
3. Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt ( ileon)	1	1.7	1.6-5.0

TABLA No. 4

COMPLICACIONES CUTANEAS ( VARIAS )  
 POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

---

Dermatitis por contacto	3
Ulceras en lengua	2
Dermatosis seborreica	2
Granuloma cuerpo extraño	1
Urticaria papulosa por <u>a</u> limentos	1
Alopecia difusa	1
Prúrigo	3
Quiste epidermoide de <u>in</u> clusión	1
Leucoplaquia en lengua	1
Púrpura senil	1
Hemangioma cavernoso	1
Vasculitis linfocítica - superficial	1
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>

---



## D I S C U S I O N

El presente estudio confirma una alta frecuencia de manifestaciones cutáneas en los pacientes con trasplante renal que reciben triple esquema inmunosupresor (CyA, PDN y AZA) (3).

En su mayoría las complicaciones cutáneas catalogadas como efectos colaterales, estuvieron condicionadas por el uso del esteroide, y fueron en orden de frecuencia : facie de Cushing y acné esteroideo, este último tendiendo a desaparecer después del primer año, al reducirse la dosis del medicamento. Por otro lado, las altas dosis utilizadas en los primeros meses y el uso del esteroide a dosis bajas por vía oral a largo plazo, tiene el efecto adicional de mantener el aspecto Cushinoide (4,40).

La hipertricosis está condicionada fundamentalmente por la combinación del esteroide y la ciclosporina A, se distribuye característicamente en las regiones de la cara, hombros, brazos y dorso. Se ha informado que hasta el 50% de los pacientes con TR la desarrolla y es comparable con el resultado de este estudio en el que se registró en el 60% de ellos (33).

La hiperplasia gingival principalmente atribuida al uso de ciclosporina A se ha informado en la literatura que se presenta con una frecuencia del 20%, sin embargo en los casos revisados en este estudio se registró en un 31%. Una disminución en la producción de las colagenasas por los fibroblastos, secundaria al bloqueo de interleucina-2, la actividad de la CyA como bloqueador de los canales de calcio y una susceptibilidad genéticamente de--

terminada, se han propuesto como teorías posibles en la patogenia del sobrecrecimiento gingival (33).

Respecto a las infecciones, las más importantes y potencialmente mortales ocurren en los primeros tres o cuatro meses - después del TR. Es en este período cuando todos los factores de riesgo para la infección pueden ser operativos totalmente, entre los más importantes están la ausencia de inmunidad específica, la colonización previa, infección previa latente e inmunosupresión - profiláctica, etc. (17).

En este estudio, dentro de las lesiones cutáneas de tipo infeccioso, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron las virales, que ocuparon un 68.9% del total, y de estas el 48%, - causadas principalmente por virus del herpes simple (HS), virus - de varicella herpes-zoster (HZ), citomegalovirus (CMV) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) resultan potencialmente mortales - sino se realiza el diagnóstico y tratamiento oportuno. Este resultado difiere del reportado en la literatura, en el que las infecciones virales ocupan un 35.5% (2,17).

El período inmediato al TR (3 a 4 meses) cubre generalmente el tiempo de incubación de los herpesvirus (CMV, HS, HZ y - VEB), lo mismo que los tiempos de incubación para Pneumocistis y - toxoplasma, los que pueden ser transmitidos por el órgano donado, - productos de la sangre transfundida durante el tiempo del tras -- plante renal o ser activados de fuentes endógenas por el inicio - del triple esquema inmunosupresor. Después del tiempo referido -- previamente, aquellas infecciones que están relacionadas a la ci-

rugía resultan menos importantes. Aunque el riesgo de infecciones graves nunca desaparece, la mortalidad disminuye a niveles aceptables en el período tardío postrasplante renal, es decir a partir de 6 meses después de la cirugía (2,3,17).

La infección latente de órganos donados, la transfusión de sangre contaminada, la infección primaria causada por CMV, VEB, VHB, VHS, VHZ, VIH y posiblemente toxoplasma pueden ser prevenidos. Las pruebas para determinar contaminación de sangre y órganos a donar por virus de la hepatitis B y del virus de inmunodeficiencia humana se realizan ampliamente y en forma rutinaria.

El diagnóstico oportuno y exacto de algunas infecciones puede sustancialmente apoyarse si existe suero disponible para determinar el estado serológico en etapa pretrasplante. Una muestra de suero colectada antes del trasplante es suficiente para determinar la inmunidad adquirida del receptor del órgano de cualquier patógeno específico y estipular una línea de base para comprobaciones después del TR.

Pacientes quienes son seronegativos o inmunológicamente íntegros con respecto a los virus antes referidos previo al TR no han sido previamente expuestos y son susceptibles a una infección primaria o una infección de novo cerca de la fecha del trasplante. Bajo estas condiciones, una muestra seropositiva después del TR es diagnóstica de infección primaria. Dichas infecciones son clínicamente más severas que la infección secundaria o reactivación de la infección.

Sí el paciente es seropositivo antes del TR, posee una-

inmunidad específica contra el microorganismo y no puede desarrollar una infección primaria. Además, la seropositividad es también un signo de infección latente en este caso de herpesvirus y toxoplasma. En consecuencia, será de primordial importancia realizar estudios serológicos antes y después del TR, estos incluirán-determinación de anticuerpo IgG vs CMV, VEB, anticuerpos vs HS -- (tipo I y II), Ac IgG vs VHZ, Ac IgG vs toxoplasma, Ac vs Legionella, prueba de VHB y VIH (17).

En segundo orden de frecuencia se presentaron las lesiones causadas por hongos, con el 20% de ellas ocasionadas por *Candida* spp. que resulta potencialmente mortal, en este caso la literatura reporta un 49.5% de infecciones micóticas en pacientes con TR. En tercer lugar se obtuvo un 12% de frecuencia para las lesiones cutáneas producidas por bacterias y parásitos, lo que casi concuerda con el 14.9% documentado.

La gran variedad de organismos que causan infección en el paciente inmunosuprimido es mucho mayor que en los pacientes sin esta característica. La respuesta inflamatoria a la invasión microbiana está importantemente alterada por lo que en un momento dado, la evaluación diagnóstica de la apariencia morfológica de las lesiones de la piel puede ser limitada. Por estas dos razones, uno puede esperar que el diagnóstico diferencial de cualquier lesión en piel pueda ser muy amplio por lo que la biopsia será útil para establecer el diagnóstico. Dos consideraciones son importantes cuando se realiza la biopsia por sospecha de una lesión infecciosa de la piel. Primero, los medios más sensibles y rápidos para detectar organismos inmunológica e histológicamente deberán --

utilizarse por completo. Segundo, apropiadas tinciones y cultivos deberán obtenerse para maximizar la oportunidad de identificar el gérmen invasor. La técnica preferida para la realización de la -- biopsia es una generosa excisión en cuña, de la cual la mitad se-- enviará a Patología para su proceso de rutina y tinciones especia-- les (para hongos, micobacteria y bacterias). La otra mitad será -- enviada a Microbiología para cultivos de bacterias aerobias y a-- anaerobias, hongos, micobacterias, la realización de tinciones de Gram, Ziehl-Neelsen, etc. La presencia de cualquier lesión de piel en el paciente con trasplante renal que reciba triple esquema in-- munosupresor deberá generar una investigación completa para deter-- minar el agente patógeno (2).

Se han documentado en la literatura, linfomas de cólu-- las B (como lo es el linfoma no Hodgkin tipo Burkitt) en un perío-- do de seis meses en pacientes con TR inmunosuprimidos con triple-- esquema a base de CyA, PDN y AZA, con el respectivo incremento en la significancia estadística de dichos tumores de lo revisado an-- tiguamente. Sólo dos linfomas ocurrieron en 669 TRDC y 29 TRDVR -- tratados con AZA y PDN (0.3%). En 160 TRDC tratados con CyA y PDN no existieron linfomas. De manera similar en 14 TRDVR que fueron-- trasplantados desde la introducción del triple esquema para injer-- tos de cadáver, pero que continuaron solamente con AZA y PDN, no-- se presentaron linfomas. El triple esquema inmunosupresor ha veni-- do ha ser utilizado por muchos centros para reducir el nivel de -- toxicidad de la CyA, pero se debe tener precaución ya que esto -- puede resultar en un aumento en la frecuencia de linfomas postrag-- plante, principalmente por la sobreinmunosupresión (41).

También se ha hipotetizado que además de la sobreinmunosupresión, otros factores tales como la estimulación antigénica - crónica del aloinjerto y la reactivación de una infección latente al virus de Epstein-Barr (VEB) pueden ser los responsables en el aumento de la incidencia de linfomas malignos en los pacientes -- con TR. En el caso informado de linfoma no Hodgkin tipo Burkitt, la asociación que existió fue la inmunosupresión con el triple esquema y seropositividad para el virus de inmunodeficiencia humana, aquí no existió determinación de anticuerpos específicos para VEB (IgG), tampoco del antígeno nuclear de Epstein-Barr (antiEBNA), - etc. Con un intervalo de confianza con probabilidad del 95%, de -- que la población de casos informados exista la posibilidad de la presencia de linfoma no hodgkin hasta el 5.0% (límite superior de confianza). La reducción en la dosis del triple esquema inmunosupresor condiciona la regresión del tumor (14,41).

La combinación de la información de varios centros indica que el cáncer de piel es un cuadro propio del paciente con TR. Los tumores ocurren en las zonas de piel expuestas a los rayos -- de luz ultravioleta del sol, la gran mayoría son carcinomas de células escamosas y menos frecuentemente de células basales. El -- riesgo de desarrollar cáncer de piel se relaciona con la dura -- duración prolongada del tratamiento inmunosupresivo. Tres factores identificables en el caso que informamos de cáncer de células epidermoides bien diferenciado de piel de cuero cabelludo son : por lo menos 48 meses de triple esquema inmunosupresor y una zona expuesta a la luz solar. Este tipo de cáncer se origina más frecuente mente en zonas de keratosis solares, de estas sólo el 10% evolucio nan hacia cáncer de células escamosas. Los mismos medicamentos inmunosupresores pueden actuar como carcinogénicos junto con los-

rayos ultravioleta para la inducción de cáncer de piel. Cabe mencionar que el carcinoma de células basales se origina de novo más que de queratosis premalignas. También se ha informado en la literatura que el cáncer de células escamosas se origina de zonas de piel en la que existía previamente una infección herpética, por lo que se puede proponer que la oncogénesis viral por inmunosupresión es otro factor de cáncer de piel en el paciente transplantado (6,7).

Se ha notado un aumento en la incidencia de diferentes tipos de malignidades con el uso de la ciclosporina y se ha acortado el tiempo de aparición de estos en el período de postrasplante. Tal vez las diferencias antes mencionadas sean manifestaciones de sobreinmunosupresión, ya sea por la CyA, o más probablemente por medio del uso asociado y prolongado de los otros medicamentos como la AZA y PDN (14). Es probable que el cáncer canalicular bien diferenciado en estadio IV informado en este estudio de revisión de casos, estuviera latente y como se refirió previamente la sobreinmunosupresión pudo haber desencadenado el desarrollo de dicho tumor. Por lo anterior, deberá ser imprescindible descartar los factores que condicionan la posibilidad de desarrollar cáncer de mama y otros tumores (42).

## CONCLUSIONES

1. El triple esquema inmunosupresor se ha utilizado para reducir los niveles nefrotóxicos de la CyA, pero en consecuencia se ha producido un aumento de otro tipo de complicaciones, como lo son las dermatológicas.
2. En orden de frecuencia las complicaciones cutáneas se presentaron como sigue : efectos colaterales, infecciosas y malignas.
3. Los efectos colaterales por el uso de esteroide fueron los más comunes y frecuentes.
4. De las lesiones cutáneas de tipo infeccioso se presentaron en orden de frecuencia como sigue : virales, micóticas, bacterianas y parasitarias.
5. Las complicaciones cutáneas infecciosas pueden ser el primer indicio clínico de afección sistémica y/o diseminada, potencialmente mortales.
6. Los herpesvirus se presentaron con mayor frecuencia (48%) y representan una causa significativa de morbimortalidad.
7. Las infecciones cutáneas micóticas fueron condicionadas hasta el 20% por *Candida* spp., resultando potencialmente mortal.
8. Se registró una baja frecuencia de lesiones cutáneas por bacterias y parásitos.



9. La frecuencia de lesiones malignas en esta serie de pacientes fue del 5.2% coincidiendo con lo esperado y reportado en la literatura.
10. La simple observación clínica, exámenes de laboratorio y biopsias, son suficientes para el diagnóstico y tratamiento oportuno de las complicaciones cutáneas por el uso del triple esquema inmunosupresor.
11. Por la presencia de una elevada frecuencia de complicaciones dermatológicas, algunas de ellas potencialmente mortales, el control del paciente con trasplante renal deberá realizarse rigurosamente en conjunto con los servicios de Nefrología, Dermatología y otros, los que se integrarán en el protocolo del paciente con TR del HCSCN de Petróleos Mexicanos, además de una revisión médica continua por los servicios o departamentos antes referidos.

## B I B L I O G R A F I A

1. ABEL EA et al: Cutaneous manifestations of immunosuppression in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 21:167, - 1989.
2. RAO KV et al: Status of Renal Transplantation. A clinical - perspective. *Med Clin NA* 68;2:427, 1984.
3. BENCINI PL et al: Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients. *Nephron* 34:79, 1983.
4. WOLFSON JS et al: Dermatologic Manifestations of Infections- in Immunocompromised Patients. *Medicine* 64;2:115, 1985.
5. KORANDA FC et al: Cutaneous Complications in Immunosuppress- ed Renal Homograft Recipients. *JAMA* 229;4:419, 1974.
6. HANTO DW et al: The Epstein-Barr virus in the pathogenesis - of posttransplant lymphoproliferative disorders. *Surgery* 90; 2:204, 1981.
7. HERNANDEZ LG: Experiencia con Terapia Triple como Inmunosu-- presión estándar en el Trasplante Renal. HCSCN, México, 1990.
8. HALL BM et al: Comparison of Ththree immunosuppressive regi-- mens in Cadaver Renal Transplantation: Long-term Cyclosporine short-term Cyclosporine Followed by Azathioprine and Predniso- lone, and Azathioprine and Prednisolone without Cyclosporine. *N Engl J Med* 318:1499, 1988.
9. TILNEY NL et al: Experience with Cyclosporine and Steroides- in Clinical Renal Transplantation. *Ann Surg* 200;5:605, 1984.
10. LORBER MI et al: Management of Immunosuppressive Problems in - Renal Allograft Recipients. *Transp Proc* XIX;1:1951, 1987.
11. ROSE BD et al: Manual of Clinical Problems in Nephrology. A- Little Brown, U.S.A., 1988.
12. LEVINE HJ et al: Cardiac Transplantation. Update 1987. *JAMA-* 258;21:3142, 1987.
13. DUMMER JS et al: Early Infections in Kidney, Heart, and Li-- ver Transplant Recipients on Cyclosporine. *Transplantation* - 36;3:259, 1983.
14. SIMMONS RL et al: Management and Prevention of Cyclosporine- Nephrotoxicity after Renal Transplantation: Use of Low Doses of Cyclosporine, Azathioprine, and Prednisone. *Transp Proc* - XVII;4 suppl 1:266, 1985.

15. LAND W et al: Cyclosporin in Renal Transplantation. *Prog Allergy* 38:293, 1986.
16. HALASZ NA et al: Kidney Transplantation in the Cyclosporine-Era. *Arch Surg* 122:1001, 1987.
17. KAHAN BD et al: Clinical and experimental studies with cyclosporine in renal transplantation. *Surgery* 97;2:125, 1985.
18. BOREL JF et al: Pharmacology of cyclosporine. *Pharmacol Rev-* 41:5, 1989.
19. KAHAN BD et al: Optimization of cyclosporine Therapy in Renal Transplantation by a Pharmacokinetic Strategy. *Transplantation* 46;5:631, 1988.
20. BACIEWICZ AM et al: Cyclosporine Pharmacokinetic Drug Interactions. *The Am J of Surg* 157:264, 1989.
21. SHOWSTACK J et al: The effect of cyclosporine on the use of hospital resources for Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 321;16:1086, 1989.
22. KAHAN BD et al: Drug Therapy. Cyclosporine. *N Engl J Med* 321 25:1725, 1989.
23. WEIDLE PJ et al: Systemic Hypertension Associated with Cyclosporine: A Review. *Drug Intell Clin Pharm* 22:443, 1988.
24. RYFFEL B et al: Cyclosporine-Relationship of Side effects to mode of action. *Transplantation* 46; suppl:90S, 1988.
25. PENN I : Cancers Following Cyclosporine Therapy. *Transplantation* 43;1:32, 1987.
26. KAHAN BD et al: Complications of Cyclosporine-Prednisone Immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 43;2:197, 1987.
27. WIESNER RH et al: Risk Factors and Approaches to Infections in transplant recipients. *Transplantation* 45:570, 1988.
28. RADENTZ WH et al: Opportunistic fungal infections in immunocompromised hosts. *J Am Acad Dermatol* 20:989, 1989.
29. McNAMARA MP et al: Exogenous Reinfection with Varicella-Zoster virus. *N Engl J Med* 317;8:511, 1987.
30. KAPLAN CS et al: Gastrointestinal Cytomegalovirus Infection in heart and Heart-Lung Transplant Recipients. *Arch Intern Med* 149:2095, 1989.
31. COTTON DWK et al: Severe atypical molluscum contagiosum infection in an immunocompromised-host. *British J Dermatol* 116:871, 1987.

32. BUNNEY MH et al: Human Papillomavirus type 5 and skin cancer in renal allograft recipients. *The Lancet* i:152, 1987.
33. NOBLE WC et al: Immunosuppression and Skin Infection. *British J Dermatol* 93:115, 1975.
34. MACLEAN AB et al: Colposcopic assessment of the lower genital tract in female renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 26 1:45, 1986.
35. HAIM S et al: Skin complications in immunosuppressed patient follow-up of kidney recipients. *British J Dermatol* 89:169, - 1973.
36. SHUTTLEWORTH D et al: Cutaneous fungal infections following renal transplantation: a case control study. *British J Dermatol* 117:585, 1987.
37. STARZL TE et al: Reversibility of Lymphomas and Lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy. *The Lancet* i:583, 1984.
38. NALESNIK MA et al: Clonal Characteristics of Posttransplant-Lymphoproliferative Disorders. *Transp Proc XX;suppl 1:280, - 1988.*
39. RIEGLER P et al: Kaposi's Sarcoma in a Renal Allograft Recipient under Cyclosporin A. *Nephron* 53:171, 1989.
40. MAIZE JC et al: Skin Cancer in Immunosuppressed Patients. *JA MA* 237;17:1857, 1977.
41. BOYLE J et al: Cancer, Warts, and Sunshine in renal Transplant Patients. *The Lancet* ii:702, 1984.
42. SHUMACK SP et al: Disseminated superficial actinic porokeratosis: A clinical study. *J Am Acad Dermatol* 20:1015, 1989.
43. GREENE MH et al: Malignant Melanoma in Renal Transplant Recipients. *The Lancet* i:1196, 1981.
44. PENN I : Cancers of the Anogenital Region in Renal Transplants Recipients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 58:611, 1986.
45. RESNIK VM et al: Changes in Facial appearance during Cyclosporin treatment. *The Lancet* i:1405, 1987.
46. PENN I : Cancers Following Cyclosporine Therapy. *Transp Proc XIX;1:2211, 1987.*
47. WILKINSON AH et al: Increased Frequency of Posttransplant -- Lymphomas in patients treated with Cyclosporine, Azathioprine and Prednisone. *Transplantation* 47;2:293, 1989.

48. HALL BM et al: Effect of Transplantation on the Medicare end stage renal disease program. *N Engl J Med* 318;4:223, 1988.
49. GIBSON LE et al: Cutaneous Vasculitis: Approach to Diagnosis and Systemic Associations. *Mayo Clin Proc* 65:221, 1990.
50. HOMATAS J et al: Kaposi's Sarcoma in organ Transplant Recipients: Report of Four Cases. *Transp Proc XX;1 suppl* 1:284, 1988.
51. MUELLER N et al: Hodgkin's Disease and Epstein-Barr Virus. - Altered Antibody Pattern before Diagnosis. *N Engl J Med* 320; 11:689, 1989.
52. STEEL RGD et al: *Bioestadística: Principios y Procedimientos*. Mac Graw Hill, México, 1988.
53. CAÑEDO L : *Investigación Clínica*. Interamericana, México, - 1987.