

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas

**INCIDENCIA DE CANCER EN EL PACIENTE CON
TRASPLANTE RENAL**

Estudio descriptivo realizado con los expedientes clínicos de pacientes atendidos en la consulta externa de nefrología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social entre 1986 y 1999.

Tesis

*Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

Por

CARLOS ALBERTO RAMIREZ GUTIERREZ

En el acto de investidura de:

Médico y Cirujano

Guatemala, Agosto de 1999.

EL DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

HACE CONSTAR QUE:

El (la) **BACHILLER: CARLOS ALBERTO RAMIREZ**
GUTIERREZ

Carnet universitario No. **92-80016**

Ha presentado para su **EXAMEN GENERAL PUBLICO**, previo a optar al
título de Médico (a) y Cirujano (a), el trabajo de tesis titulado:

INCIDENCIA DE CANCER EN EL PACIENTE CON
TRASPLANTE RENAL.

Trabajo asesorado por: **DR. CARLOS HERRERA**

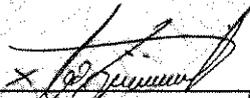
Y revisado por: **DR. ROLANDO BEBER**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, firman y sellan la
presente **ORDEN DE IMPRESIÓN.**

Guatemala,
19 de agosto de 1,999


Coordinador Unidad de Tesis
DR. ANTONIO E. PALACIOS LOPEZ




Director del C.I.C.S.
DR. JORGE MARIO ROSALES



IMPRIMASE:


Dr. Romeo A. Vasquez Vasquez
Decano
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
DR. ROMEO ARNALDO VASQUEZ VASQUEZ
DECANO 1998 - 2002



Guatemala, 24 de agosto de 1999.

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
Universidad Universitaria, Zona 12
Guatemala, Centroamérica

Señores:
Unidad de Tesis
Facultad de Ciencias Médicas
USAC.

Se les informa que El (la) BACHILLER:

CARLOS ALBERTO RAMIREZ GUTIERREZ

Carnet No.: 92-80016 ha presentado El Informe Final de su trabajo de tesis titulado:

CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL.

Del cual autor, asesor (es) y revisor nos hacemos responsables por El contenido, metodología, confiabilidad y validez de los datos y resultados obtenidos, así como de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones expuestas.


Firma del estudiante



Carlos F. Herrera N.
Médico y Cirujano
Colegiado No. 8144

Firma de Asesor
Nombre completo y sello profesional

Carlos Fernando Herrera Nájera



Firma del Revisor
Nombre completo y sello profesional
Registro Personal 9543

Rolando Beber D.
MEDICO Y CIRUJANO
C.M. No. 2284

Aprobación de Informe Final
Correlativo No 151/99



Guatemala,
19 de agosto de 1,999

UNIDAD DE CIENCIAS MEDICAS
de la Universidad de San Carlos,
Zona 12
Guatemala, Centroamérica

Estimado (a) estudiante
CARLOS ALBERTO RAMIREZ GUTIERREZ
Carnet No. 92-80016
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos

Hago de su conocimiento que EL INFORME FINAL DE
TESIS titulado:

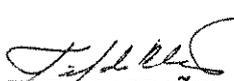
**INCIDENCIA DE CANCER EN EL PACIENTE CON
TRASPLANTE RENAL**

Ha sido REVISADO, al establecer que cumple con los requisitos, se
APRUEBA. Se autoriza realizar los trámites correspondientes para continuar el
trámite de graduación.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"


DRA. SILVIA CASTAÑEDA CEREZO
DOCENTE UNIDAD DE TESIS



Va. Bo.

Coordinador Unidad de Tesis

DR. ANTONIO E. PALACIOS LOPEZ

INDICE

	Pagina
I INTRODUCCION.....	3
II DEFINICION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
III JUSTIFICACION.....	6
IV OBJETIVOS.....	7
V MARCO TEORICO.....	8
VI METODOLOGIA.....	26
VII PRESENTACION DE RESULTADOS.....	30
VIII CONCLUSIONES.....	37
IX RECOMENDACIONES.....	38
X RESUMEN.....	39
XI REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
XII ANEXOS.....	45

I. INTRODUCCION

EL trasplante renal es el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia renal crónica en etapa terminal.

En Guatemala, a partir del 6 de mayo de 1986 se realizan trasplantes renales en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. A partir de esa fecha se han realizado 153 trasplantes. Al considerar la supervivencia de estos pacientes, se tiene que tomar en cuenta, las complicaciones a largo plazo, entre estas las lesiones malignas, como producto del tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Dentro de la etiología de las lesiones malignas en pacientes con trasplante renal se ha relacionado además de los fármacos inmunosupresores, la inmunosupresión prolongada, virus oncogénicos, sistema inmunológico de deprimido, uremia y predisposición genética.

Este estudio de tipo descriptivo, se basó en datos de los expedientes clínicos de los pacientes con trasplante renal en seguimiento durante el periodo comprendido entre mayo de 1986 a marzo de 1999 en la Consulta Externa de Nefrología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

El propósito del estudio es contribuir a definir mejor procedimiento de prevención y diagnóstico en este tipo de pacientes.

El objetivo principal del presente estudio es determinar la relación que existe entre trasplante renal y cáncer.

Se encontró que la incidencia de cáncer en pacientes con trasplante renal fue del 3.2%, siendo el Sarcoma de Kaposi el proceso neoplásico que se presentó mas frecuentemente. La edad promedio al diagnóstico fue de 43.5 años. El tiempo de aparición luego de haber sido trasplantado fue de 19 meses. Se encontró que existe una disminución del tiempo post trasplante del diagnóstico del proceso neoplásico en los pacientes con triple droga. Los pacientes que presentaron cáncer tuvieron una mortalidad a los 3 años del 80%. Es importante mencionar que los expedientes clínicos presentan datos incompletos con lo cual no se puede relacionar algunas variables importantes como lo son raza, color de piel y antecedentes familiares, tampoco se encuentran datos que permitan saber si se realizaron acciones de prevención respecto al cáncer en estos pacientes.

Se recomienda realizar a todo paciente una historia clínica completa, además de realizar una evaluación pre y post trasplante, dirigida a determinar tempranamente un proceso neoplásico.

II. DEFINICIÓN Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Desde el primer trasplante renal exitoso realizado entre gemelos idénticos hace aproximadamente 40 años, se han realizado cerca de 380000 a nivel mundial. En América Latina se inician con éxito desde 1965. En nuestro país, el primer trasplante se realiza el 6 de mayo de 1986 y desde entonces hasta el día de hoy se han realizado en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social 153 trasplantes. (5,22).

Según estudios realizados cerca del 75% de los pacientes trasplantados viven por lo menos 10 años; lo que se ha logrado gracias a la inmunosupresión la cual evita el rechazo del órgano trasplantado (22).

Teniendo en cuenta la supervivencia que se ha logrado en el paciente trasplantado, se tiene que tomar en consideración las complicaciones a largo plazo, entre éstas las lesiones malignas, las cuales se presentan con una frecuencia de 4 a 18%, con un promedio del 6% en la mayoría de las series, según lo describe Israel Penn en su artículo publicado en Surgery Clinic of North America en 1994. La inmunosupresión prolongada o intensa usada en los receptores de trasplante renal para mantener la integridad, funcionalidad y prevenir el rechazo se complica por la aparición cada vez mas frecuente de cáncer. (11,16,17,19,22,28,30).

Existen además otros mecanismos que contribuyen entre ellos los virus oncogénicos, la estimulación antigénica crónica en presencia de un sistema inmunológico deprimido, el efecto neoplásico directo de las drogas inmunosupresoras, uremia y predisposición genética. (9,22,23,26)

En este estudio se describió la relación existente entre cáncer y trasplante renal, además se determinó si se realizaron medidas de prevención y diagnóstico precoz, para lo cual se analizó los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de cáncer con trasplante renal efectuados entre 1986 a 1999.

III. JUSTIFICACION

El trasplante renal es el único tratamiento para los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal.

La complicación por apareamiento de cáncer en los pacientes trasplantados es una situación muy seria ya que viene a agravar una historia generalmente muy larga de grandes sufrimientos por los complejos procedimientos a los que han tenido que ser sometidos como son las hemodiálisis y diálisis peritoneales. A su vez para la institución significa grandes recursos por lo complejo que resulta tratar un paciente con esta condición.

Como en cualquier proceso neoplásico, en los pacientes trasplantados que lo padecen es de suma importancia un diagnóstico precoz que muchas veces puede evitar la evolución a etapas complejas y por ende disminuir la mortalidad

Con este estudio se pretende descubrir cual es la situación de la relación trasplante renal-cáncer con el propósito de contribuir a que en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social se definan mejores procedimientos de prevención y diagnóstico en este tipo de pacientes. (3,9,11,16,19,23,28)

IV. OBJETIVOS

Generales:

1. Describir la relación entre trasplante renal y cáncer en los pacientes atendidos en la Consulta Externa de Nefrología del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante mayo de 1986 y marzo de 1999.

Específicos:

1. Describir los tipos de neoplasias que se presentan mas frecuentemente en paciente con trasplante renal.
2. Relacionar edad, sexo, raza, color de piel, ocupación y predisposición genética con el tipo de neoplasia encontrado.
3. Describir localización anatómica, estadio, métodos diagnósticos y tratamiento del proceso neoplásico encontrado.
4. Relacionar tipo de neoplasia, tipo y dosis de fármaco inmunosupresor y tiempo de aparición de cáncer luego de efectuado el trasplante.
5. Determinar la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de cáncer, luego de efectuado el trasplante.
6. Determinar si se realizan acciones de prevención y diagnóstico precoz de cáncer en pacientes con trasplante renal.

V. MARCO TEORICO

Los riñones efectúan dos funciones principales: en primer lugar excretan los productos terminales de metabolismo; en segundo lugar, controlan las concentraciones de la mayor parte de los constituyentes de los líquidos corporales. (10)

Los dos riñones juntos contienen alrededor de 2 400 000 nefronas. Cada nefrona es capaz de formar orina por sí misma. La nefrona está compuesta básicamente de: 1) un glomérulo a través del cual el líquido se filtra, y 2) un largo túbulo donde el líquido filtrado se convierte en orina cuando va camino de la pelvis del riñón. (10)

Por diferentes causas (cuadro No. 1) en las cuales la función renal se pierde, se decide someter al paciente a trasplante renal.(27)

El trasplante renal es considerado en la actualidad el tratamiento ideal para este tipo de pacientes, no sólo como medio de restaurar la función renal sino también para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, el trasplante no es aplicable en todos los pacientes por la falta de donadores, por lo que la diálisis peritoneal y la hemodiálisis constituyen una alternativa durante el tiempo de espera.

En América Latina el primer trasplante renal se realizó en 1957 en el Instituto de Investigaciones Médicas de Buenos Aires, Argentina, sin éxito; no fue sino en 1965 en Sao Paulo, Brasil que se realizó con éxito. En nuestro país se está realizando trasplante renal desde el 6 de mayo de 1986, realizándose hasta marzo de 1999 153 trasplantes; de estos 98 (64%) son pacientes del sexo masculino y 45 (36%) femenino; encontrándose entre las edades de 16 a 20 años 19%, 21 a 30 años 35%, 31 a 40 24%, 41 a 50 13% y de 51 a 60 años 9%.(5)

RECHAZO

Definición: es una respuesta inmunitaria compleja del huésped, posterior a la exposición a antígenos de histocompatibilidad del donador incompatibles, que puede dañar el tejido injertado. (3)

La reacción del rechazo depende del reconocimiento por parte delésped del tejido injertado como extraño. Los antígenos responsables de este rechazo son los del sistema principal de histocompatibilidad y otros sistemas como el sanguíneo. (3,27,34)

CUADRO No. 1 INDICACIONES PARA TRASPLANTE RENAL

Insuficiencia renal crónica e irreversible

Nefropatía diabética
 Glomerulonefritis crónica
 Síndrome de Goodpasture
 Pielonefritis crónica
 Nefritis con déficit de complemento
 Síndrome nefrótico resistente a esteroides
 Nefrosclerosis hipertensiva

Uropatías Obstructivas

Adquiridas
 Congénitas

Trastornos Congénitos

Aplasia
 Hipoplasia
 Riñón en hendidura

Trastornos Metabólicos

Hiperoxaluria
 Nefrocalcinosis
 Gota
 Oxalosis
 Amiloidosis
 Cistinosis

Insuficiencia aguda irreversible

Necrosis cortical
 Síndrome Urémico Hemolítico
 Glomerulonefritis aguda
 Púrpura anafilactoide
 Necrosis tubular aguda

Traumatismos que requieran nefrectomía

Mecanismo del rechazo:

El órgano trasplantado es rechazado por el huésped debido a mecanismos defensivos celulares y humorales. El fenómeno de rechazo puede dividirse en tres etapas sucesivas: 1) reconocimiento por células linfoides del huésped de antígenos extraños, expresado en el tejido del donador, 2) amplificación de la respuesta inmunitaria con liberación de factores de crecimiento, proliferación y activación subsecuente de las células sensibilizadas y 3) destrucción del injerto por células efectoras activadas por antígenos y anticuerpos.(3,1227,34,35)

Fase de Reconocimiento del Aloinjerto. Los antígenos clase 1 se encuentran en todas las células nucleadas, los antígenos clase 2 tienen una distribución tisular limitada y normalmente se expresan en las células dendríticas, monocitos, macrófagos, células B y células T activadas.

Los antígenos clase 1 se fijan específicamente al complejo antígeno-receptor, en los linfocitos T tóxicos y los sensibilizan, los antígenos clase 2 están relacionados principalmente con la sensibilización de los linfocitos T auxiliares.(3,34,35)

Fase de Amplificación. Los linfocitos T auxiliares desempeñan un papel fundamental en la segunda fase de la respuesta inmunitaria. En situaciones no modificadas el antígeno HLA clase 2 transformados se presenta en la célula T auxiliar, la cual luego de sensibilizar sufre una diferenciación y libera el factor estimulante del macrófago. (3,34,35)

Los macrófagos estimulados producen interleucina que promueve el crecimiento de las células T auxiliares, desarrolla receptores para IL-2 y comienza a producir péptidos activos, así como otros mediadores inflamatorios.(3,34,35)

Fase de Destrucción del Injerto. En ausencia de cualquier intervención terapéutica, las células T auxiliares activadas, las células T citotóxicas y los macrófagos, atacan a células blancas en el tejido donado y causan daño celular directo. Además el anticuerpo específico producido por células plasmáticas, se fija a los sitios antigénicos en las células blancas, atraen depósito local de complemento y causan lesiones del complejo inmunitario al injerto, además activan a los linfocitos T citotóxicos.(3,34,35)

Como consecuencia de todo lo anterior el órgano trasplantado deja de funcionar y puede ser necesario retirar el injerto del paciente.

Tipos de Rechazo, Sintomatología y Diagnóstico

El rechazo del aloinjerto renal se clasifica en cuatro categorías que pueden distinguirse con base en el momento de inicio, datos clínicos, patológicos y la respuesta a la terapéutica antirechazo.(3,18,35)

Los gammagramas son de utilidad para valorar la viabilidad del riñón anúrico y permite medir los índices de riego sanguíneo que cuando disminuye puede indicar rechazo. (3)

En lo que se refiere al método más efectivo para diagnosticar el rechazo del aloinjerto tenemos que la biopsia renal ha sido la prueba más útil, aunque es un procedimiento invasivo, las complicaciones observadas después del procedimiento son mínimas.(3,18,27,35)

El principal beneficio de la biopsia se basa en el hecho de que puede establecerse un diagnóstico histológico específico dentro de las primeras ocho horas después de tomada la muestra.(3,18,35)

Rechazo Hiperagudo. Se produce dentro del plazo de unos minutos a unas cuantas horas después de la reubicación del aloinjerto. Se observa en pacientes que tienen anticuerpos HLA clase I preformados dirigidos en contra de células donadoras, cuyo blanco principal es endotelio vascular del tejido injertado. Los datos clínicos incluyen anúria, hipertensión, hiperpotasemia, acidosis metabólica y edema pulmonar. Por ultrasonido observamos riñón aumentado de tamaño y pérdida de la relación corticomedular; histológicamente observamos infartos corticales extensos con glomérulos y túbulos acelulares.(3,18,27,34,35)

Rechazo Agudo Acelerado. Aparece entre el primero y quinto día a unas semanas después del trasplante, esto es debido a que el receptor ha sido sensibilizado previamente. El diagnóstico puede considerarse en todo paciente anúrico. El examen microscópico revela obliteración de luces vasculares y muestra el aspecto típico de piel de cebolla; son comunes la hemorragia intersticial masiva secundaria a la rotura de capilares y vénulas tubulares, edema intersticial e infiltración mononuclear.(3,18,35)

Rechazo Celular Agudo. Esta es la forma más común de rechazo y es mediado por linfocitos T. El rechazo se produce los primeros siete a diez días del trasplante.

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una disfunción renal leve asintomática hasta una insuficiencia renal oligúrica, hipertensión y edema pulmonar, así como malestar general, fiebre, anorexia, mialgias, artralgias, aumento de peso y edema de miembros inferiores.

Microscópicamente hay infiltración mononuclear perivascular dentro del intersticio, las células acumuladas son polimorfas y están constituidas por linfocitos, inmunoblastos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos. Los glomérulos y los vasos presentan ya sea un aspecto normal o alteraciones mínimas.(3,18,34,35)

Rechazo Crónico. Este tipo de rechazo puede presentarse de meses hasta años después. Frecuentemente se atribuye la triada clásica de hipertensión, proteinuria y declinación progresiva de la función renal. No se conoce con certeza el mecanismo por qué ocurre este tipo de rechazo, pero al parecer intervienen los anticuerpos humorales.

Aquí las manifestaciones clínicas conllevan una declinación lenta pero progresiva de la función renal que puede llegar a convertirse en una insuficiencia renal en fase terminal.

Al microscopio la lesión principal afecta a los vasos de tamaño mediano y grande que muestran engrosamiento progresivo de la pared vascular, así como oclusión de la luz.(3,18,35)

INMUNOSUPRESION Y CANCER

La inmunosupresión prolongada o intensa usada en los receptores de trasplante renal para mantener la integridad, funcionalidad y prevenir el rechazo se complica por la aparición cada vez más frecuente de cáncer.

La prevalencia de diversas grandes series de receptores de aloinjerto renales ha variado de región a región, desde la más baja observada en Europa con

na incidencia del 1.6% a la más alta en Australia donde la incidencia fue del 4%, con un promedio de 6%. El riesgo de desarrollo de un proceso maligno en el paciente post trasplante renal está aumentado para todos los tipos de cáncer aparte del cáncer de mama y ovario.(9,16,17,19,23,30,33)

Los tumores se produjeron en paciente relativamente joven, cuya edad promedio en el momento del trasplante fue de 42 años. Eran menores de 40 años en el momento del trasplante el 43%. La edad promedio de los pacientes en el momento del diagnóstico del proceso neoplásico fue de 47 años. El 66% eran varones y 34% mujeres lo que conserva la tasa de 2:1 de las que se sometieron a trasplante renal, según el artículo publicado en 1994 en *Surgery Clinic of North America* por el Dr. Israel Penn.(23)

ETIOLOGIA

Diferentes mecanismos contribuyen a la aparición de cáncer en los pacientes post trasplante renal entre los cuales está el deterioro de la vigilancia inmunológica, virus oncogénicos, estimulación antigénica crónica en presencia de un sistema inmunológico deprimido, efecto neoplásico directo de las drogas inmunosupresoras, uremia y predisposición genética.(22,26,28,30)

Deterioro de la Vigilancia Inmunológica. La pérdida o deterioro de los mecanismos de vigilancia inmunológica para la célula mutante neoplásica ha sido postulado como causa de cáncer.(30)

Virus Oncogénicos. Los receptores de trasplante son susceptibles a infecciones virales algunas de las cuales son potencialmente oncogénicas en el humano como lo son Epstein-Barr, herpes simple, citomegalovirus, herpes zoster, papilomavirus y virus de la hepatitis B.(9,22,23,26,30)

Estimulación Antigénica Crónica en Presencia de un Sistema Inmunológico Deprimido. La presencia continua de antígenos extraños del aloinjerto en el receptor puede ser importante en la aparición de cáncer. Muchos autores han demostrado que la estimulación linfoidea crónica resulta en una alta incidencia de linfomas malignos. En situaciones de una inmunosupresión parcial, como la que ocurre en todos los receptores de aloinjerto un incompleto desarrollo de la respuesta inmunológica fracasa para estimular la inhibición linforeticular. La continua estimulación del sistema linfoideo puede llevar a la hiperplasia y por último a neoplasia. La importancia de la presencia de un antígeno viable

en la aparición de neoplasia en receptores humanos de aloinjertos fue sugerida por McEwan y Peetty (1972) y Kinlen et al. (1979), quienes encontraron una incidencia menor de cáncer en pacientes tratados con inmunosupresores en desordenes diferentes a trasplantes.(30)

Efecto Neoplásico Directo de las Drogas Inmunosupresoras. Los agentes más usados para la inmunosupresión en los pacientes trasplantados son: ciclosporina, azatioprina, esteroides, OKT3, FK506, rapamicina, anticuerpos monoclonales y otros.(6,26,30)

Ciclosporina.

Pertenece a una familia de péptidos cíclicos producidos por un hongo el *Tolypocladium inflatum* Gams. Fue aprobada por la FDA en 1983 para el uso en la profilaxis del rechazo en los pacientes sometidos a trasplante de riñón, hígado y corazón.

Mecanismo de Acción: suprime la inmunidad celular, bloquea la activación de las células T-Helper y T-Citotóxicas, inhibe la producción de IL-2.

Efectos secundarios: nefrotoxicidad es el principal efecto adverso. Reduce la filtración glomerular, vasoconstricción arteriolar aferente, disminuye la absorción de Mg, disminuye la secreción de K y aumenta el nivel de ácido úrico sanguíneo. Además produce hipertensión arterial que responde al tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio. Otros efectos son hiperplasia gingival, hipertrichosis, hepatotoxicidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, tremor, neuropatía y desórdenes linfoproliferativos.

Dosis: el esquema después del trasplante es el siguiente: 6mg/kg/día durante la primera semana, 5mg/kg/día durante la segunda semana y 4mg/kg/día como dosis de mantenimiento.(3,9,12,31)

Azatioprina:

Es un nitroimidazole derivado de la 6-mercaptopurina, es metabolizado en el hígado a su forma activa, ácido 6-tioinosínico.

Mecanismo de Acción tiene efectos difusos en la síntesis de DNA y RNA.

Efectos Secundarios: leucopenia, anemia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, pancreatitis, predisposición a cáncer de piel.

Dosis: el tratamiento profiláctico generalmente se inicia con dosis diarias de 3 a 10 mg/kg. antes del trasplante o en el día de la operación; la dosis diaria usual para mantenimiento es de 1 a 3 mg/kg.(3,9,12,31)

FK506 (Tacrolimus):

Es un agente muy potente y fue identificado por primera vez en muestras de aceite de Tsukuba en Japón en 1984. El organismo que produce la droga es *Streptomyces tsukubaensis*. Es un antibiótico macrólido cuya molécula tiene estructura similar a rapamicina.

Mecanismo de acción: suprime la inmunidad celular, bloquea la activación de las células T-Helper y T-Citotóxicas e inhibe la producción de IL-2.

Efectos secundarios: nefrotoxicidad, hipertensión, cefalea y desórdenes linfoproliferativos.

Dosis: 0.075 a 0.10 mg/kg. cada 12 horas.(9,12,31)

Esteroides:

Los más utilizados son la prednisona y la metilprednisolona.

Mecanismo de Acción: manifiestan su efecto al evitar la proliferación de linfocitos T activados derivados de antígeno. Inhiben la transcripción del mensaje para IL-6, de tal manera que los linfocitos mencionados se vuelven insensibles a la IL-2 y disminuyen la proliferación y diferenciación de los tipo T y B.

Efectos secundarios: reacciones cushignoides, psicosis, intolerancia a la glucosa, infecciones, hipertensión, cataratas, fragilidad de la piel, autolisis ósea y retardo del crecimiento en los niños.

Dosis: la prednisona se administra durante unos cuatro días como una medida profiláctica para prevenir el rechazo, en dosis de 0.5 a 2 mg/kg; luego la dosis se disminuye para mantenimiento a 5 a 10 mg /día.(3,12,31)

OKT3 (Anticuerpos Monoclonales):

Diversos preparados de anticuerpos han sido aprobados como agentes inmunosupresores.

Mecanismo de acción: se liga a la región épsilon del receptor T3 de la superficie de las células, inhibe el sitio de reconocimiento antigénico de los linfocitos T, bloqueando el receptor, y reviste los linfocitos T circulantes.

Efectos secundarios: entre los más comunes están: fiebre, cefalea, diarrea, rash, taquicardia, mialgias; menos frecuentes: edema pulmonar, linfoma, encefalopatía y meningitis aséptica.

Dosis: inducción 2 mg/IV/día para un total de 12 dosis; rechazo 5 mg/IV/día por 10 a 14 días.

Premedicación: solumedrol/prednisona una hora antes de OKT3; acetaminofén 650 mg PO 30 minutos antes y cada cuatro PRN.(9,31)

ATGAM (Inmunoglobulina antitímocítica):

Es un inmunosupresor linfocítico selectivo el cual es un concentrado estéril purificado de IgG de suero hiperinmune de caballos inmunizados con linfocitos tímicos humanos.

Mecanismo de acción: reduce el número de linfocitos circulantes, altera la función de los linfocitos T y contiene pequeñas cantidades de anticuerpos contra otros elementos formados de la sangre.

Efectos secundarios: fiebre, escalofrío, trombocitopenia, leucopenia; menos comunes están: dolor de pecho, dolor de espalda, disnea y linfadenopatía.

Dosis: inducción 15 a 20 mg/kg/día por 7 a 10 días; *premedicación:* solumedrol/prednisona una hora antes de ATGAM, acetaminofén 650 mg PO 30 minutos antes de ATGAM y cada cuatro horas PRN; difenidramina 25-50 mg /IV/PO 30 minutos antes y cada cuatro horas PRN.(9,31)

Mofetil Micofenolato (MMF, Cellcept):

Es la más reciente droga inmunosupresora en tener licencia para ser usada en el ser humano post-transplantado. Su incidencia de rechazo fue del 19% en comparación con la azatioprina que fue del 38%.

Mecanismo de acción: inhibe la síntesis de DNA bloqueando la síntesis de purina. Inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa.

Efectos secundarios: similares a otras drogas mielosupresoras.

Dosis: 2 a 3 mg/día, la cual debe modificarse si el recuento total de glóbulos blancos es menor de 3000. (3,9,31)

Mizorbina (Bredinin):

Es un antimetabolito, el cual inhibe el metabolismo de las purinas. Es aislado del *Eupenicillium brefeldianum*. Ha sido usado más extensamente en Japón que en los Estados Unidos de América y Europa. Es un inhibidor competitivo de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa.(9)

Brequinar (BQR):

Actúa sobre los nucleótidos de pirimidina; inhibe la enzima ácido dihidro-otico deshidrogenasa (DHODH) esencial en la síntesis de pirimidina en la mitocondria. Sus efectos tóxicos incluyen severa ulceración mucosa, dermatitis, náusea, vómitos, anorexia, diarrea y trombocitopenia. La droga es activa contra las células B y T.(9)

Leflunomida:

Es metabolizada a su forma activa A77 1726; se ha descubierto que también inhibe la DHODH, inhibiendo la síntesis de nucleótidos de purina. Tiene efectos potentes sobre células B y T.(9)

Rapamicina (RAPA):

Es un macrólido, que fue descubierto en el caldo de fermentación de *Streptomyces hygroscopicus*. Estructuralmente similar a FK506. Esta previene la formación de IL-2. En contraste, la rapamicina no interfiere con la producción o transcripción de IL-2, pero antagoniza su acción de IL-2 en sus receptores.(9)

DSG(15-Deoxisperqualino):

Posiblemente actúa sobre las células presentadoras de antígenos, también inhibe la translocación de NF-Kappa B, necesaria para transferir el antígeno procesado a través del citoplasma hasta el núcleo en la célula presentadora de antígeno. Sus efectos tóxicos incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia y trastornos gastrointestinales.(9)

Uremia. Pacientes urémicos y paciente en diálisis tienen deficiente su sistema de inmunidad celular e inmunidad humoral. Estos efectos han sido implicados en el incremento del riesgo de cáncer en los pacientes post trasplantados.(30)

Predisposición genética y factores ambientales. El hecho que muchos pacientes en los cuales se halla realizado un trasplante no han desarrollado cáncer, implica que debe haber influencias genéticas que determinen su susceptibilidad individual. Además, los rayos ultravioleta desempeñan un papel importante en la etiología de los cánceres de piel por su efecto directo a nivel del DNA.(9,23,30)

TIPOS DE CANCER

Los tipos de neoplasia que se encuentran en los pacientes a los cuales se les ha sometido a trasplante renal varía, por ejemplo en Australia el tipo más frecuente es el cáncer de piel; al contrario de Japón que según los estudios reportan al cáncer renal como el más frecuente. En general se sabe que el cáncer de piel es el que ocurre con más frecuencia, seguido por los desórdenes linfoproliferativos, genitourinario, tracto alimenticio, Sarcoma de Kaposi y otros.(9,11,13,16,23,26)

Cánceres de Piel y Labios

Los más frecuentes procesos neoplásicos en los receptores de aloinjerto son los que involucran la piel, constituyendo el 37%, variando su incidencia según el grado de exposición a luz solar. En las regiones con exposición limitada se observo un incremento de cuatro a siete veces, pero en las localidades con

bastante luz solar el incremento fue de casi 21 veces sobre la incidencia alta en ese momento en la población local.

Las lesiones malignas y premalignas de la piel en los receptores de trasplante incluyen: queratoacantomas, enfermedad de Bowen, carcinomas de células escamosas (SCC), carcinomas de células basales (BCC). De estos, el más común fue el carcinoma de células escamosas, según lo menciona Sheil, AGR, en su artículo publicado en *Kidney Transplantation, Principles and Practice*. El SCC tiende a ocurrir en áreas expuestas a la luz solar, pero esto no ocurre siempre, ya que algunos pacientes han presentado lesiones extensas las cuales han necesitado varias cirugías para resección en áreas no expuestas a la luz. En algunos pacientes trasplantados, el SCC involucró vulva, vagina y ano; algunas de estas lesiones tuvo un origen de verrugas virales, la mayoría no. El SCC tiene una tendencia a ser múltiple, agresivo y con inclinación a recurrir y metástasis.

Los pacientes con cáncer de piel están propensos a desarrollar otros tipos fulminantes de cáncer que los otros receptores de aloinjertos sin cáncer de piel. En los receptores de trasplante, los cánceres cutáneos manifiestan diversos aspectos poco frecuentes en comparación con sus contrapartes de la población general. Los carcinomas de células basales superan a los carcinomas de células escamosas en la población general en una proporción de cinco a una, pero sucede lo contrario en los receptores de trasplantes, en los cuales los SCC superaron a los BCC en una proporción de 1.8 a 1. En la población global, los cánceres cutáneos que no son melanomas se producen sobre todo en personas que se encuentran en el séptimo y el octavo decenios de la vida, en tanto que las edades promedio de pacientes de trasplante afectados son 30 años menores. La incidencia de neoplasias cutáneas múltiples es notablemente alta, y es comparable a la observada solo en las personas de la población general que viven en regiones en las que abunda la luz del sol.

Con cáncer de piel, la desproporción aumentada en SCC sugiere que hay otros factores aparte de la disminución de la vigilancia inmunológica. Los factores parecen múltiples. El factor de riesgo primario parece ser la susceptibilidad genética y la exposición a la luz solar. Dentro de las influencias genéticas la tez blanca y ojos azules; sin embargo, son los rayos ultravioleta los causan daño al DNA. Otro factor que parece estar relacionado con la aparición de cáncer de piel es que hay un número reducido de células de Langerhans en estos pacientes. También se ha

relacionado al papiloma virus con la aparición de algún cáncer de piel.(6,7,8,9,11,13,19,20,22,23,26,28,30)

Linfomas

Los linfomas ocupan el segundo lugar y comprenden al 16% de los tumores malignos postrasplante informados en el CTTR (Cincinnati Transplant Tumor Registry). Con mucho, los linfomas postrasplante son linfomas no Hodgkin y comprenden 94% de los linfomas comparados con solo 67% en la población general. Estos ocurren 50 a 100 veces mas frecuente en los pacientes postrasplantados que en la población general. Cerca del 84% se origina de las células B y el 12% de las células T.

Desde el punto de vista morfológico, la mayor parte los linfomas no Hodgkin se clasificaron como sarcomas inmunoblásticos, sarcomas de células reticulares, microgliomas o linfomas de grandes células. El linfoma Hodgkin comprende solo el 2% en los pacientes postrasplantados, en comparación al 34% de la población general, según Israel Penn en su Surgery Clinic of North America de 1994..

Aproximadamente el 40% de los linfomas en los receptores de aloinjerto se localizan en el sistema nervioso central y el cordón espinal, comparado con solo el 2% en la población general. Ocurre afección del injerto en el 23% de los pacientes y puede mal diagnosticarse como rechazo agudo.

Dentro de su etiología se les ha asociado con infección por el virus Epstein-Barr; además ciclosporina y agentes anticelulas T juegan un papel muy importante.(4,9,11,19,22,23,26,30)

Carcinoma del Pulmón y Leucemia

Otros dos procesos neoplásicos que ocurren con una mayor frecuencia son los del pulmón y leucemia. Estos cánceres constituyen el 9% y el 5% de las neoplasias, respectivamente.(30)

Sarcoma de Kaposi (KS)

Afecta con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres en una proporción 3:1; cifra bastante menor que de 9:1 a 15:1 observada en el caso de KS en la población general. Según el CTTR el KS fue más frecuente en los pacientes trasplantados de origen árabe, judío, negro o mediterráneo. De estos individuos 60% tuvo KS no visceral confinado a la piel, conjuntiva o mucosa bucofaringea, y 40% presentó enfermedad visceral que afectó principalmente tubo digestivo, pulmones y ganglios linfático, pero también otros órganos; aproximadamente 24% de los pacientes con enfermedad visceral no tuvieron lesiones en piel, según datos del CTTR hasta diciembre de 1993.

El KS se presenta como un espectro de lesiones que consisten en máculas, pápulas y placas coalescentes de color eritematoso purpúrico. Las lesiones iniciales pueden parecer petequias o tratarse de un papulonódulo eritematoso. Cuando las lesiones crecen aparecen tumores nodulares esponjosos, que miden 7 cm o más de diámetro. En caso de afectación de mucosas, ganglios linfáticos, glándulas salivares y vísceras, una complicación grave y frecuente es la hemorragia por afectación del tubo digestivo. El diagnóstico histológico de las lesiones incipientes de sarcoma de Kaposi puede ser extremadamente difícil. No obstante, la información de espacios irregulares y alargados en la vecindad de vasos normales de dermis superficial y el tejido conectivo perianexial es un hallazgo diagnóstico importante. En las lesiones totalmente desarrolladas se observan abundantes células fusiformes que infiltran entre los haces de colágeno. En algunas zonas estas células forman los bordes, proliferación vasculares anormales infiltran y separan los haces de colágeno que rodean al tumor. Son frecuente las mitosis, hay depósitos focales de hemosiderina en el seno del tumor, posiblemente como consecuencia de la rotura de canales vasculares mal formados. Las células endoteliales pueden contener pequeños gránulos citoplasmáticos redondeados rosados. En la periferia del tumor es característico observar algunas células plásmaticas.

KS es asociado con HIV; virus oncogénicos del tipo herpes han sido implicados en la etiología.(9,11,23,29,30)

Neoplasia del Tracto Alimenticio

Procesos malignos que involucran los órganos digestivos son un grupo grande y se dan mas frecuentemente en la población de trasplantados de Japón. La mitad afectan el intestino delgado, pero todo el tracto digestivo puede afectarse en especial el esófago y el hígado.(16,23,30)

Neoplasia del Tracto urinario

Constituyen el 4.8% de los cánceres en los receptores de trasplante en 1993 en el CTTR comparado con el 2% de la población general. El 74% se describieron como carcinomas de células renales, el 12% carcinomas de células transicionales o carcinomas uroteliales, y el 13% carcinomas diversos.

Dentro de las causas están asociadas anormalidades del tracto urinario, abuso de analgésicos y ciclosporina.(9,15,23,28,30)

Carcinoma de Vulva y Perineo

Neoplasias de vulva, perineo, escroto, pene, región perianal o ano estan incrementadas 100 veces en receptores de trasplante, y representa el 3.6% de los cánceres post trasplante, comparado con el 0.6% de la población general. Se ha relacionado al HPV (Human Papiloma Virus) como factor etiológico.

Carcinomas Uterinos

Los datos del CTTR no ponen de manifiesto diferencias en la incidencia del carcinoma cervicouterino in situ con la observada en la población general. Es sorprendente lo anterior en vista de dos estudios epidemiológicos que señalaron un incremento de la incidencia de 14 a 16 veces en las pacientes de trasplante. Esto sugiere que están pasando inadvertidas muchas de ellas.(2,9,23,30)

CANCER EN EL PACIENTE PEDIATRICO POST TRASPLANTADO

El patrón de los procesos neoplásicos que se presenta en el paciente pediátrico post trasplante es diferente al observado en el adulto. En los niños

el 50% de los tumores son linfomas, comparado con el 12-23% en los adultos. El segundo más frecuente es el cáncer de piel con el 20%, pero comparado con la población adulta este se presenta con menos frecuencia. Los melanomas malignos se presentan más frecuentemente en la población pediátrica que la adulta. La tercera causa más frecuente son los carcinomas de vulva, perine y ano con un promedio de 142 meses después del trasplante. (9)

TIEMPO DE APARICION

Los procesos neoplásicos aparecen a intervalos muy definidos después del trasplante. En la población general pasan cinco a 20 años o incluso más entre la exposición a muchos carcinógenos y la aparición de los tumores. En contraste, muchas neoplasias surgen en un tiempo relativamente breve después del trasplante. Según Hoshida en un estudio realizado por el departamento de Patología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Osaka, Japón en 6 hospitales diferentes durante 1975 a 1995, el tiempo de aparición desde que se realizó el trasplante fue de 58 meses en promedio, siendo menor en los pacientes tratados con ciclosporina. Según CTTR el KS fue el primero con un promedio de 21 meses; los linfomas en promedio de 12 meses, pero se ha reportado casos en los cuales han aparecido desórdenes linfoproliferativos 3 meses después del trasplante; sistema respiratorio fue más prolongado con un promedio de 6.5 años; para el desarrollo de leucemia y el cáncer del tracto gastrointestinal fue en promedio de 8 a 8.5 años respectivamente.

Los carcinomas de vulva y perieno aparecieron transcurridos un intervalo más prolongado subsecuente al trasplante, un promedio de 112 meses. (4,9,14,16,23,30)

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES MALIGNAS SUBSECUENTE AL TRASPLANTE

Cuando se tratan cánceres en los receptores de aloinjerto de órganos, se debe recordar que estos tumores tienen a menudo una conducta más agresiva que los tumores similares de pacientes que no son trasplantados. Los tumores incipientes son curables mediante el tratamiento local en tanto su crecimiento no les halla brindado acceso vascular suficiente. Una vez obtenido este se cree que el sistema inmunitario deprimido del huésped permite una

supervivencia de células tumorales mayores de lo normal en la sangre. El resultado es una diseminación maligna y una pérdida del huésped más rápida que lo que cabría esperar en casos de inmunosuficiencia.

En el tratamiento de los pacientes que experimentan lesiones cutáneas premalignas o cánceres incipientes el tratamiento adecuado es el ciclo de seis semanas con crema de 5-fluoruracilo local aplicada dos veces al día. Esta sustancia destruye muchas lesiones premalignas e incluso los carcinomas superficiales. Este tratamiento está siendo restituido con rapidez por la crema de tetrinoína local (retinoide) al 0.05%. Es eficaz para tratar verrugas y la queratosis de los receptores de aloinjertos y quizá puede inhibir la carcinogénesis cutánea. El tratamiento de los cánceres cutáneos consiste en resección quirúrgica.

Los carcinomas in situ del cuello uterino reaccionan bien a la histerectomía simple, la conización cervical o la crioterapia.

Los linfomas localizados se pueden extirpar o tratar con buenos resultados mediante radioterapia. Una proporción importante de las lesiones más extensas ha experimentado regresión parcial o total después de reducirse o debe suspenderse por completo la inmunosupresión en los receptores que experimentan linfomas generalizados o extensos o que ponen en peligro la vida, salvo en lo que respecta la dosis mínima de prednisona de 5 a 10mg al día hasta que haya desaparecido toda prueba de linfoma. Quizá no ocurra rechazo del aloinjerto o se produzca con lentitud de manera crónica puesto que muchos de estos pacientes se han sometido a inmunosupresión intensa y puede requerirse mucho tiempo para que recupere su inmunosuficiencia. Una vez que ha experimentado regresión el linfoma, se reanudará el tratamiento inmunosupresor a dosis pequeñas, y se incrementará a continuación de manera gradual hasta los niveles de sostén.

A menudo los linfomas reaccionan al tratamiento multimodal, que puede consistir en resección, radioterapia, reducción de la inmunosupresión, administración de aciclovir o ganciclovir. La quimioterapia se reserva para los sujetos intensamente inmunosuprimidos, puesto que por sí misma la quimioterapia es inmunosupresora. El linfoma puede desvanecerse después de la quimioterapia, pero quizá el paciente muera por una infección grave.

El sarcoma de KS reacciona bien a resección, radioterapia o inyección intralesional de quimioterapéutica, como bleomicina. Las lesiones más

extensas pueden reaccionar a la reducción o la interrupción del tratamiento inmunosupresor. El interferon alfa es otro agente terapéutico de utilidad en algunos individuos con sarcoma de Kaposi diseminado. Este último reacciona también con la quimioterapia con agentes como vincristina, vinblastina o bleomicina.

Las lesiones malignas distintas a las comentadas deben tratarse mediante modalidades quirúrgicas o radioterapéuticas, quimioterapéuticas o disminución de la inmunosupresión. (9,23,30)

MORTALIDAD

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de Ribeirao Preto, Brasil; en el cual se revisaron las causas de muerte de pacientes con trasplante renal de 1968 a 1999, se observó que el 2% de las defunciones tuvo una causa tumoral. (11)

VI. METODOLOGIA

Tipo de estudio:

De acuerdo con la profundidad: Descriptiva

De acuerdo con el diseño: No experimental

De acuerdo con la forma como se recoge la información: Transversal

De acuerdo con la ubicación de los datos en el tiempo: Retrospectiva

De acuerdo con el propósito: Aplicada, constructiva o utilitaria.

Objeto de estudio: expedientes clínicos de pacientes que recibieron trasplante renal en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en el periodo de mayo de 1986 a marzo de 1999.

Población: los cinco expedientes clínicos de pacientes sometidos a trasplante renal que desarrollaron un proceso neoplásico durante su seguimiento en la consulta externa de nefrología.

Variables: ver cuadro.

Criterios de exclusión:

Exclusión: Pacientes a los cuales hayan sido trasplantados en otros países.

Pacientes a los cuales se les halla trasplantado algún otro órgano que no sea riñón.

Expedientes clínicos sin informe de patología

Expedientes clínicos en los cuales se encontró que presentaron algún tipo de cáncer antes de ser trasplantados.

Expedientes clínicos de pacientes con trasplante de riñón después de marzo de 1999.

Ejecución de la investigación: la investigación se realizó en el archivo del Hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social en donde se analizó todos los expedientes que han recibido trasplante renal durante mayo de 1986 a marzo de 1999, de éstos se tomó los 5 expedientes de los pacientes con trasplante renal y cáncer; utilizando una boleta se recabaron los datos necesarios, luego se tabularon y se formularon las conclusiones de los resultados encontrados.

Análisis estadístico: no se hizo análisis estadístico ya que la población es pequeña, solo se trabajó basándose en porcentajes.

Aspectos éticos: los datos recopilados se darán a conocer al gremio médico pero se mantendrá la identidad del paciente en el anonimato.

Recursos: Humanos: Personal de archivo médico

Asesor

Revisor

Estudiante de medicina

Físicos: Establecimiento del archivo médico

Equipo de computación

Papelería

Expedientes clínicos

Boleta de recolección de datos

Económicos:	Impresión de boleta.....	9.00
	Fotocopias.....	50.00
	Impresión de tesis.....	1000.00
	Equipo de oficina.....	250.00

Total: 1309.99

VARIABLES

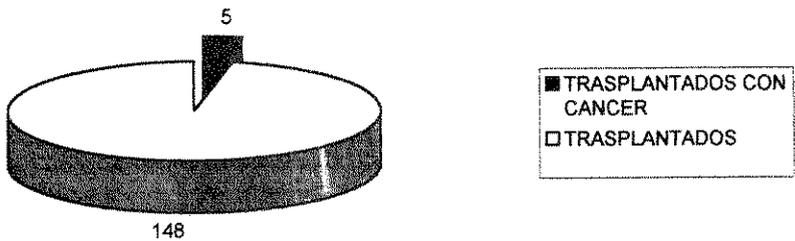
VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDIDA
Edad	Edad de un individuo expresada como el periodo de tiempo que ha pasado desde el nacimiento	Edad calculada con la fecha de nacimiento al momento de hacer el estudio, según el expediente clínico	Númerica	Años
Sexo	Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta numerosos criterios, entre ellos las características.	Sexo que se encuentra registrado en el expediente clínico	Nominal	Femenino Masculino
Raza	Casta o calidad de origen o linaje	Raza del paciente encontrada en el expediente clínico	Nominal	Indígena Blanca Negra Oriental
Color de piel	Cantidad de pigmento que presenta la piel	Color de piel registrado en el expediente clínico	Nominal	Blanca Morena Negra
Antecedentes Familiares	Patología de los parientes de un paciente	Antecedentes familiares registrados en el expediente clínico	Nominal	Antecedente familiar
Ocupación	Acción o efecto de ocupar Trabajo o cuidado que impide emplear el tiempo en otra cosa. Empleo, oficio o dignidad.	Trabajo desempeñado por el paciente registrado en el expediente clínico	Nominal	Agricultor Electricista Albañil Carpintero Etc.
Tiempo post trasplante	Tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante	Tiempo calculado desde que se realizó el trasplante hasta el momento del diagnóstico del proceso neoplásico	Númerica	Meses o años
Fármaco Inmunosupresor	Administración de fármacos que interfieren de forma importante con la capacidad del sistema inmunitario para responder a la estimulación antigénica, inhibiendo la inmunidad celular y humoral	Terapia inmunosupresora de mantenimiento (dosis y fármaco) registrada en el expediente clínico de paciente	Nominal	Fármacos inmunosupresores, Ej.: ciclosporina Azatioprina Etc.
Dosis	Cantidad que debe administrarse en un momento dado, como un cantidad especificada de medicamento	Dosis de mantenimiento de fármaco inmunosupresor registrado en el expediente clínico	Númerica	Mg/kg.

Tipo de cáncer	Neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas que tienden a invadir tejido circulante y metastatizar a lugares diferentes en el organismo	Informe patológico encontrado en el expediente clínico	Nominal	Según informe de patología
Estadio	Extensión del cáncer en el paciente	Estadio del proceso neoplásico registrado en el expediente clínico	Nominal	Estadio dependiendo del proceso neoplásico encontrado
Localización anatómica	Región anatómica donde se ha desarrollado el proceso neoplásico	Región anatómica donde se encuentra el proceso neoplásico registrada en el expediente clínico y confirmado como tal por un informe patológico	Nominal	Según informe patológico
Acciones de prevención y diagnóstico	Toda medida destinada a detectar los factores predisponentes y de riesgo que pueden llevar al paciente a desarrollar un proceso neoplásico	Laboratorios, citologías, interconsultas, antecedentes familiares destinado a la prevención y diagnóstico precoz registrado en el expediente clínico	Nominal	Laboratorios Interconsultas Citologías Antecedentes
Diagnóstico	Arte de diferenciar una enfermedad de otra. Determinar la naturaleza de un caso de enfermedad fundado en signos, síntomas y datos de laboratorios.	Método por el cual se diagnóstico del proceso neoplásico	Nominal	Clinico Laboratorio Patológico
Tratamiento	Asistencia y cuidado de un paciente, con la finalidad de combatir las enfermedades o los trastornos	Tratamiento registrado en el expediente clínico con el cual se combatió el proceso neoplásico	Nominal	Cirugía Radiación Quimioterapia Supresión de la inmunosupresión
Mortalidad	Número de muerte por unidad de población en cualquier región, grupo de edad o enfermedad específica	Muerte ocasionada por el proceso neoplásico registrada en el expediente clínico	Nominal	Falleció Si o no

VII. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS



**CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL 1986-1999
GRAFICA No. 1 INCIDENCIA DE CANCER**



FUENTE: Boleta de recolección de datos.

En la Consulta Externa de Nefrología se encontraron 153 pacientes trasplantados en el período de 1986 a 1999 determinando que 5 de ellos que representa el 3.2% desarrollaron un proceso neoplásico. Este resultado es menor que el 6% reportado en la literatura, además hay que tener presente que el programa de trasplante renal en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social inició hace 13 años, y el número de trasplantes por año ha aumentado a partir de 1992, con un promedio de 14 trasplantes por año por lo que en un futuro esta cifra podría aumentar.

**CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL 1986-1999
CUADRO No. 1
DISTRIBUCION POR TIPO DE NEOPLASIA, EDAD Y SEXO**

CASO	NEOPLASIA	EDAD años	SEXO	
			F	M
Caso No.1	Kaposi	47		m
Caso No. 2	Kaposi	43		m
Caso No. 3	Kaposi	33		m
Caso No. 4	Gástrico	51		m
Caso No. 5	Basocelular	42		f

FUENTE: Boleta de recolección de datos

Podemos observar que el proceso neoplásico que se presentó más frecuentemente fue el Sarcoma de Kaposi, seguido del carcinoma gástrico y el basocelular de lengua. Esto difiere de lo reportado en la literatura en la que menciona que los cánceres de piel ocupan el primer lugar. Habrá que realizar un seguimiento a futuros casos para determinar la presencia de virus oncogénicos (Epstein-Barr) en los pacientes con diagnóstico de Sarcoma de Kaposi ya que este factor y el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida se relacionan con la etiología de este proceso neoplásico. El Sarcoma de Kaposi afectó solamente al sexo masculino, similar a lo reportado, ya que la proporción de hombres respecto a las mujeres es de 3:1. El 80% de los pacientes que desarrollaron un proceso neoplásico fueron del sexo masculino, esto guarda relación con la proporción de hombres que han sido trasplantados que es aproximadamente del 60%. La edad al momento del proceso neoplásico fue en promedio de 43.2 años, menor que lo reportado por el Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) en 1993 de 47 años, esto posiblemente se debe a que casi el 37% de la población trasplantada al momento del trasplante tenía entre de 41 a 50 años.

CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL 1986-1999
CUADRO No 2
DISTRIBUCION POR TIPO DE NEOPLASIA, RAZA, COLOR DE
PIEL, OCUPACION Y ANTECEDENTES FAMILIARES

CASO	NEOPLASIA	RAZA	COLOR DE PIEL	OCUPACION	ANTECEDENTES FAMILIARES
Caso No.1	Kaposi	No hubo datos	No hubo datos	Médico	No hubo datos
Caso No. 2	Kaposi	No hubo datos	No hubo datos	Mensajero	No hubo datos
Caso No. 3	Kaposi	No hubo datos	No hubo datos	Conserje	No hubo datos
Caso No. 4	Gástrico	No hubo datos	No hubo datos	Maestro	No hubo datos
Caso No. 5	Basocelular	No hubo datos	No hubo datos	Costurera	No hubo datos

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

Este cuadro nos muestra que a pesar que los pacientes trasplantados son evaluados por especialista presentan historias clínicas deficientes e incompletas, lo que no permite relacionar variables importantes en la etiología del proceso neoplásico como raza, color de piel y antecedentes familiares. Basándose en la profesión no podemos relacionar una ocupación en particular con el desarrollo de un proceso neoplásico ya que las ocupaciones de los pacientes son distintas en cada caso y la serie estudiada es muy pequeña.

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL 1986-1999
CUADRO No. 3
DISTRIBUCION POR TIPO DE NEOPLASIA, LOCALIZACION ANATOMICA,
ESTADIO, METASTASIS, TIEMPO DE APARICION Y TRATAMIENTO
INMUNOSUPRESOR

CASO	NEOPLASIA	LOCALIZACION	ESTADIO	METASTASIS	TIEMPO DE APARICION	TX INMUNOSUPRESOR
CASO No.1	KAPOSI	NARIZ	--	NO	27 MESES	CICLOSPORINA 4mg/Kg PREDNISONA 0.4mg/Kg AZATIOPRINA 2mg/Kg
CASO No. 2	KAPOSI	PIE	--	ENF VISCERAL	3 MESES	CICLOSPORINA 4mg/Kg REDNISONA 0.4 mg/Kg AZATIOPRINA 2 mg/Kg
CASO No. 3	KAPOSI	ESPALDA	--	ENF VISCERAL	15 MESES	CICLOSPORINA 4mg/Kg PREDNISONA 0.4mg/Kg AZATIOPRINA 2mg/Kg
CASO No. 4	CA GASTRICO	ESTOMAGO	III A	NO	14 MESES	PREDNISONA 0.4mg/Kg AZATIOPRINA 2mg/Kg
CASO No. 5	BASOCELULAR	LENGUA	--	SI	36 MESES	CICLOSPORINA 4mg/Kg PREDNISONA 0.4mg/Kg AZATIOPRINA 2mg/Kg

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

Se puede observar que la localización del S. K. (Sarcoma de Kaposi) fue variada, tuvo afectación no visceral en el 33% de los pacientes, menor que lo reportado por Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) en 1993 que registró 60%. En esta serie 40% tuvo afectación visceral, menor que la encontrada en este estudio que fue del 66%.

Respecto al estadio el Sarcoma de Kaposi y Basocelular no se reporta una clasificación por estadio, el carcinoma gástrico se presentó como un estadio III A el cual corresponde a T3, N1 y M0. En 4 de los 5 pacientes su enfermedad neoplásica se encontraba en una etapa muy avanzada; es interesante observar que el médico fue el único que no presentaba diseminación, lo cual puede deberse a su nivel cultural y las acciones que se hayan tomado al respecto.

El tiempo de aparición del proceso neoplásico fue en promedio de 19 meses, menor que lo reportado por CTTR en 1993 (61 meses) y por Hoshida en mayo de 1997 en Int. J. Cancer (58 meses). El S. K tuvo un tiempo de aparición en promedio de 15 meses, el carcinoma gástrico 14 meses y el basocelular de lengua de 36 meses.

En lo que respecta al tratamiento inmunosupresor el 80% se basó en régimen de triple droga el que incluye ciclosporina, azatioprina y prednisona. Es interesante mencionar que a partir de 1991 se introdujo la ciclosporina al régimen inmunosupresor (únicamente el caso No. 4 es previo a éste año). Es difícil relacionar el tratamiento inmunosupresor con el tiempo de aparición del proceso neoplásico. La literatura menciona que dosis menores de ciclosporina disminuyen la incidencia de neoplasias pero aumentan la incidencia de rechazo

**CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL 1986-1999
CUADRO No. 4
DISTRIBUCION POR TIPO DE NEOPLASIA, PREVENCION,
DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO, MORTALIDAD.**

CASO	NEOPLASIA	PREVENCION	DIAGNOSTICO	TRATAMIENTO	FALLECIO SI NO
CASO No. 1	KAPOSI	NO HUBO	CITOPATOLOGICO	OMISION DE INMUNOSUPRESION BX. INCISIONAL RADIOTERAPIA	NO
CASO No. 2	KAPOSI	NO HUBO	CITOPATOLOGICO	OMISION DE AZATIOPRINA INTERFERON RADIOTERAPIA BX. INCISIONAL	SI
CASO No. 3	KAPOSI	NO HUBO	CITOPATOLOGICO	BX INCISIONAL RADIOTERAPIA OMISION DE CICLOSPORINA Y AZATIOPRINA	SI
CASO No. 4	CA GASTRICO	HO HUBO	CITOPATOLOGICO	OMISION DE AZATIOPRINA DERIVACION	SI
CASO No. 5	BASOCELULAR	NO HUBO	CITOPATOLOGICO	BX INCISIONAL	SI

FUENTE: Boleta de recolección de datos.

A pesar de estar descrito en la literatura que la incidencia de cáncer en pacientes con trasplante renal es mayor que en la población en general, en ninguno de los casos se realizaron acciones de prevención o diagnóstico oportuno. Como en todo proceso neoplásico el diagnóstico se basó en el estudio citológico de una biopsia. En lo que respecta al tratamiento observamos que solo al paciente al que se le omitió la inmunosupresión sin importar si ocurría rechazo sobrevivió. En todos los demás casos se tomaron las acciones terapéuticas adecuadas, pero como se menciona en el cuadro anterior, en los cuatro pacientes que fallecieron, el proceso neoplásico al momento del diagnóstico estaba en una etapa muy avanzada.

VIII. CONCLUSIONES

La incidencia de cáncer en pacientes con trasplante renal en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es menor que lo reportado en la literatura.

El proceso neoplásico que se presentó con mas frecuencia fue el Sarcoma de Kaposi.

A pesar que estos pacientes están bajo tratamiento especial y en seguimiento por nefrología, presentan historias clinicas deficientes e incompletas las cuales no permiten determinar la relación de ciertas variables que influyen en la aparición del proceso neoplásico.

Aunque la literatura reporta que la incidencia de cáncer en pacientes con trasplante renal es alta, no se realizaron acciones especiales de prevención o diagnóstico precoz.

IX. RECOMENDACIONES

1. Insistir en la importancia de elaborar historias clínicas que permitan el análisis posterior del comportamiento epidemiológico y clínico de las diversas entidades.
2. Implementar acciones de prevención pre trasplante que incluyan: examen físico e historia clínica completa, dosificación de anticuerpos ANT-EPSTEIN-BARR VIRUS-VCA (IFA) y laboratorios de rutina; para la mujer tipificación de HPV (virus del papiloma humano) y Papanicolaou. En el seguimiento post trasplante renal: cita bimensual, examen físico e historia clínica completa en cada visita, evaluación dermatológica cada 3 meses, evaluación estomatológica semestral; en el hombre antígeno prostático específico semestral, en la mujer Papanicolaou semestral y si este es positivo realizar colposcopia más biopsia.
3. Mejorar el archivo médico del Hospital General del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, creando un acceso fácil y rápido a los expedientes clínicos.

X. RESUMEN

El trasplante renal es el único tratamiento para los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal.

En Guatemala, específicamente en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, se han realizado 153 trasplantes a partir del 6 de mayo de 1986 a marzo de 1999. La literatura reporta una supervivencia a los 10 años del 75%, gracias a los fármacos inmunosupresores sin embargo, estos últimos también se asocian al apareamiento de cáncer en éste tipo de pacientes.

El presente estudio se basó en información obtenida de 5 expedientes clínicos de pacientes trasplantados que desarrollaron algún tipo de neoplasia durante su seguimiento en la consulta externa de Nefrología.

Se encontró que la incidencia de cáncer es del 3.2%, con una edad promedio al momento del diagnóstico de 43.2 años, afectando más a los varones (80%). El tipo de estudio no permitió encontrar ninguna relación entre la ocupación y el tipo de neoplasia; además se encontró que los expedientes clínicos son deficientes e incompletos por lo que no contienen los datos necesarios para correlacionar raza, color de piel y antecedentes familiares con el proceso neoplásico. El tipo de cáncer que se presentó con más frecuencia fue el Sarcoma de Kaposi. El tiempo de aparición fue de 19 meses. No hubo relación entre el régimen inmunosupresor y el tipo de neoplasia. En los pacientes trasplantados la mortalidad fue de 2.6% y en los pacientes afectados por cáncer el 80%.

Se recomienda realizar a todo paciente una historia clínica completa, además de realizar una evaluación pre y post trasplante, dirigida a determinar tempranamente un proceso neoplásico.



XI. BIBLIOGRAFIA

1. Barker, Clyde F. Et al. Trasplante Renal. En: Sabiston, D. Tratado de patología Quirúrgica. 14ª Edición. Mexico DF: Interamericana, 1995, Vol. No. I (p.426-448).
2. Brunner FP. Et al. Malignancies after renal transplantation. The EDTA-ERA registry experience. European Dialysis and Transplantation Association-European Renal Association. Nephrol Dial Transplant 1995; 10 Suppl 1:74-80.
3. Chamo Hernández, José Roberto. Rechazo agudo y crónico al Transplante Renal. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1998. 46p.
4. Ciancio G, et al. Post-transplant lymphoproliferative disease in kidney transplant patients in the new immunosuppressive era. Clin Transplant 1997 Jun; 11(3):243-9.
5. Contreras Castellanos, José Raúl. Transplante Renal su evaluación quirúrgica y sus complicaciones; estudio retrospectivo de trasplante renal, efectuado en adultos y niños...1985-1996. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médica. Guatemala, 1997. 49p.
6. Dantal J, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. Lancet 1998 Feb 28;351 (9103):623-8
7. DiGiovanna JJ. Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management, and role fo systemic retinoid chemoprevention. Transplant Proc 1998 Sep; 30(6): 2771-5; discussion2776-8.
8. Euvrard S, et al. Skin cancers in organ transplant recipients. Ann Transplant 1997;2(4):28-32
9. Forsythe, J. Transplantation Surgery. London. W.B. Saunders Company, 1997.p.334
10. Guyton, A. Formación de la orina en el riñón: I. Flujo sanguíneo renal, filtración glomerular y su regulación. En su: Tratado de Fisiología Médica. 8ª ed. Mexico D.F.: Interamericana, 1992. (p296-307)

11. Gómez dos Santos V, et al. Prevalencia de neoplasias en trasplante renal. Arch Esp Urol 1997 abril; 50(3):267-73:discusión 273-4.
12. Handschumcher, R. Agentes Inmunosupresores. En: Goddman, A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. México D. F: Panamericana, 1991. (p.1223-1235).
13. Hermida Gutiérrez JF, et al. Incidence of tumors in renal transplant patients. Is there a changing tumor patter in these patients? Arch Esp Urol 1998.
14. Hoshida Y, et al. Cancer risk after renal trasplantation in Japan. Int J Cancer 1997 May 16; 71 (4): 517-20.
15. Khauli RB Genitorinary malignancies in organ transplant recipients. Semi Urol 1994 Aug; 12(3):224-32.
16. Kishikawa H, et al. Malignant neoplasm in kidney transplantation. Int J Urol 1998 Nov; 5 (6): 521-5.
17. Martínez Jabaloyas JM, et al. Neoplasias en el paciente post trasplante renal. Actas Urol Esp 1994 May; 18(5): 562-8
18. Martínez Zamora, Mario Efrain. Transplante Renal; evaluación de la selección del paciente receptor y del donante en 50 casos de trasplante renal...1986-1993. Tesis. (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala, 1993. P.99.
19. Mihalov ML. Et al. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ-transplant recipients at a single center. Clin Transplant 1996 Jun; 10(3):248-55.
20. Montanes Medina P. Et al. Cancer y trasplante renal Actas Uron Esp 1994 Oct; 18(9): 865-70.
21. Murphy, G et al. La Piel. En: Patología Estructural y Funcional 4ª edición. Madrid: Interamericana, 1990, Vol. II (p1345-1382).

- Peddi, V. R. Et al. Cuidado primario de pacientes con trasplante renal. Clinicas de Norte América 1997. Volumen No. 3. P. 749-765.
- . Penn I. Malignancy. Surg. Clin North Am 1994;74
- . Ponticelli C. Et al Randomized study with cyclosporine in kidney transplantation: 10-year follow-up. J AM Soc Nephrol 1996 May; 7 (5): 792-7
- . Reis M, et al. Causes of death in renal transplant recipients: a study of 102 autopsies from 1968 to 1991. J R Soc med 1995 Jan; 88 (1) L24-7.
- . Schrier, R et al Diseases of the Kidney. 4th edition. 1998
- . Schuarts, et al. PRINCIPIOS DE CIRUGIA 6^a ed. México DF: Interamericana, 1995.P. 450-462
- . Serrallach N, et al Neoplasias malignas y trasplante renal Actas Urol Esp 1994 Sep; 18(8):801-7
- . Shaheen FA, et al. Kaposi sarcoma in renal transplant recipients. Ann Transplant 1997;2(4): 49-58.
- . Sheil, A.G.R. Cancer in dialysis and transplant patients. In: Morris, P. Kidney transplantation, Principles and practice. W.B. Saunder Company, 1994 (p.390-400)
- . Short Courses in the Clinical Practice of Nephrology. 30th Annual Meeting and Scientific Expositions: 1997: San Antonio, Texas. Clinical Pharmacology of Immunosuppressive Drugs. American Society of Nephrology. 1997
- . Sillman FH, et al. Ano-genital neoplasia in renal transplant patients. Ann Transplant 1997;2(4): 59-66
- . Stewart T. Et al. Incidence of de-novo breast cancer in women chronically immunosuppressed after organ transplantation. Lancet 1995 Sep 23, 346(8978): 796-8

34. Suthanthiran, Manikkam. Acute rejection of renal allograft mechanistic insights and therapeutic options Kidney international. Vol. 51 1997 (1289-1304)
35. Venkateswara Rao, K. Mecanismo, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del rechazo del transplante renal. Clinicas Médicas de Norte América. Vol 4 1990.P.1059-1074

XII. ANEXOS

ANEXO**CANCER EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**

Responsable: Bachiller Carlos Ramírez
 Asesor: Dr. Carlos Herrera
 Revisor: Dr. Beber

DATOS GENERALES:

NOMBRE: _____
 EDAD: _____
 SEXO: _____
 RAZA: _____
 COLOR DE PIEL: _____
 OCUPACION: _____
 ANTECEDENTES FAMILIARES: _____

DATOS DEL TRASPLANTE

FECHA DE TRASPLANTE: _____
 TIEMPO DE HABER SIDO TRASPLANTADO: _____
 FARMACOS INMUNOSUPRESORES: _____
 DOSIS DE FARMACOS INMUNOSUPRESORES: _____

DATOS DEL CANCER

TIPO DE CANCER: _____
 LOCALIZACION ANATOMICA: _____
 ESTADIO: _____
 ACCIONES DE PREVENCION Y DIAGNOSTICO PRECOZ: _____
 Laboratorios: _____
 Estudios Citológicos: _____
 Interconsultas: _____
 Antecedentes: _____
 FECHA DE DIAGNOSTICO POST TRASPLANTE: _____
 TIPO DE DIAGNOSTICO: _____
 TRATAMIENTO: _____
 INFORME PATOLOGICO PRESENTE: _____
 FALLECIO: _____