

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de las enfermedades neoplásicas en los pacientes con trasplante renal funcional

Dr. Osmany Antonio Hernández Pérez, Dra. Lisbel Pérez Delgado, Dr. Yuniesky Hernández González, Dra. Elizabeth Díaz Mederos

Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: el trasplante renal es la terapia de elección para la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal crónica. El tratamiento inmunosupresor muestra asociaciones con enfermedades neoplásicas. **Objetivo:** caracterizar las enfermedades neoplásicas en los pacientes con trasplante renal funcional. **Método:** se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal en el Hospital “Arnaldo Milián Castro”. Se seleccionó una muestra intencional de 16 pacientes con enfermedades neoplásicas. Se obtuvo la información de la pancarta de la Consulta de trasplante renal, del expediente clínico y de la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica. **Resultados:** predominaron el sexo masculino (81%), con edad media superior a la del femenino, y el color de piel blanca (93,7%). El tratamiento renal de reemplazo más utilizado fue la hemodiálisis (nueve, 56%). Prevalcieron el carcinoma espinocelular (seis) y el basocelular (tres). Se evidenció la frecuencia de enfermedades virales como hepatitis C y citomegalovirus. Recibieron tratamiento inmunosupresor con prednisona, inmurán y ciclosporina más de la mitad de los pacientes (62%) y por cada fallecido sobrevivieron siete a los tres años de tratamiento de la enfermedad neoplásica. **Conclusiones:** el carcinoma espinocelular y el basocelular fueron las enfermedades neoplásicas que más prevalcieron y la supervivencia, después del tratamiento recibido, fue la esperada.

Palabras clave: neoplasias; trasplante de riñón

ABSTRACT

Introduction: renal transplantation is the therapy of choice for the majority of patients with chronic renal failure. Immunosuppressive treatment shows associations with neoplastic diseases. **Objective:** to characterize neoplastic diseases in patients with functional renal transplantation. **Method:** an observational, descriptive, transverse study was carried out at “Arnaldo Milián Castro” Hospital. An intentional sample of 16 patients with neoplastic diseases was selected. Information was obtained from the renal transplant Consultation, from the clinical file and database of the Department of Pathological Anatomy. **Results:** male sex predominated (81%), mean age higher than female sex, and white skin color (93,7%). The most commonly used renal replacement therapy was hemodialysis (nine, 56%). Squamous cell carcinoma (six) and basal cell (three) prevailed. The frequency of viral diseases such as hepatitis C and cytomegalovirus was evidenced. Immunosuppressive treatment with prednisone, immuran, and cyclosporin was more than half of the patients (62%), and seven died after three years of neoplastic disease treatment for each patient. **Conclusions:** squamous cell carcinoma and basal cellular carcinoma were the most prevalent neoplastic diseases and after the treatment received, the survival was the expected.

Key words: neoplasms; kidney transplantation

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) representa una de las terapias sustitutivas disponibles para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes que sufren insuficiencia renal.¹ Las drogas inmunosupresoras actuales han mostrado, progresivamente, una disminución de la incidencia de rechazo, pero está demostrada su asociación con otras enfermedades como los procesos neoplásicos, que representan un 13% de las complicaciones en estos pacientes.²

La incidencia de cáncer después del trasplante renal varía, los tumores sólidos en la población trasplantada en España representan un 5,6% y son el 48% de las neoplasias diagnosticadas en los primeros tres años postrasplante. En Australia el cáncer de piel, asociado a la exposición a la luz solar, representa un 7% después de un año de inmunosupresión, un 45% después de 11 años y un 70% después de 20 años. En Japón el informe de pacientes trasplantados muestra que solo el 2,6% desarrollaron neoplasias. La frecuencia de neoplasias en trasplantados renales en un estudio mexicano es de 40 a 50% a los diez años.³⁻⁵ En Cuba la mortalidad por cáncer en la población en general ha aumentado su incidencia y se ubica entre las tres primeras causas de muerte;² en la Provincia de Villa Clara se comporta como la primera causa de muerte según el anuario de 2014. La incidencia del tipo histológico de cáncer en la población general se manifiesta diferente a la de la población trasplantada renal.³

En estos pacientes las neoplasias de piel son aproximadamente diez veces superior, con características específicas y diferente evolución del proceso neoplásico. La etiología es multifactorial, pero el tratamiento inmunosupresor probablemente desempeña un papel importante en la estirpe neoplásica y en la mayor agresividad del cáncer.⁶

En este hospital no se recogen antecedentes de las características epidemiológicas e histológicas de las enfermedades neoplásicas en los pacientes con un trasplante renal funcional, por lo que la realización de este estudio pretende dar respuesta a este problema científico y caracterizar las enfermedades neoplásicas en los pacientes con trasplante renal funcional en el Hospital "Arnaldo Milián Castro" desde junio de 2001 hasta junio de 2011.

MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal en el Servicio de Nefrología del Hospital Provincial Universitario "Arnaldo Milián Castro" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara, en el período comprendido desde septiembre de 2012 hasta septiembre de 2015. La población objeto de estudio estuvo conformada por los 282 pacientes que recibieron trasplante renal en la institución en el período comprendido desde junio de 2001 hasta junio de 2011.

La muestra de la investigación fue seleccionada de forma intencional, se utilizó un muestreo no probabilístico por criterios y estuvo constituida por 16 pacientes, que son la totalidad de los pacientes con trasplante renal funcional que presentan diagnóstico clínico e histopatológico de neoplasia a cualquier nivel en la evolución postoperatoria. Condición de inclusión:

-Pacientes con edades mayores de 18 años.

Para la realización del estudio se procedió a la obtención de la información mediante la revisión de la pancarta de la Consulta de trasplante renal, la revisión de los expedientes clínicos de cada paciente de la población objeto de estudio y la revisión de la base de datos del Departamento de Anatomía Patológica del hospital. Se identificaron los pacientes trasplantados con diagnóstico de enfermedades neoplásicas y se procedió a la recolección de datos de interés según un formulario diseñado para la recolección de la información.

Se organizó la información en un fichero de datos, para lo que se utilizó el paquete Microsoft Office Excel 2010. El procesamiento de la información se realizó mediante el empleo del software estadístico (SPSS), versión 15.0 para Windows. Se aplicaron técnicas de la estadística descriptiva y se confeccionaron tablas y gráficos en los que se determinaron frecuencias absolutas y relativas en las distribuciones de frecuencia conformadas, además, cálculo de media, desviación típica, valor máximo y mínimo, en algunas variables cuantitativas. Se realizó la prueba no paramétrica (Mann-Whitney) para la comparación de medias y se tomó la decisión estadística en función de la significación del estadígrafo. Se aceptó la diferencia significativa entre las medias cuando $p < 0,05$.

El protocolo de estudio de la investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital "Arnaldo Milián Castro".

RESULTADOS

En la investigación fueron incluidos 16 pacientes con enfermedad neoplásica posterior al TR. En cuanto a la distribución por la edad y el sexo se muestra que hay un predominio de los mayores o iguales a 66 años (ocho, 50%) y le siguen en frecuencia los pacientes entre 45 y 55 años (cuatro, 25%). La edad tuvo un rango de variabilidad desde una edad mínima de 35 años hasta la edad máxima de 85 años; la edad promedio fue de 61,8 años y la mediana de 65 años. Respecto al sexo del total de 16 pacientes 13 (81,25%) fueron masculinos y solo tres (18,75%) femeninos (tabla 1). La edad promedio de los hombres fue $65,08 \pm 13,55$ años y la edad promedio femenina fue de $47,33 \pm 5,13$ años. Al compararlas se evidencia que la edad promedio masculina fue significativamente mayor a la edad promedio femenina, $p = 0,04$.

Tabla 1. Pacientes con trasplante renal funcional y enfermedades neoplásicas según la edad y el sexo

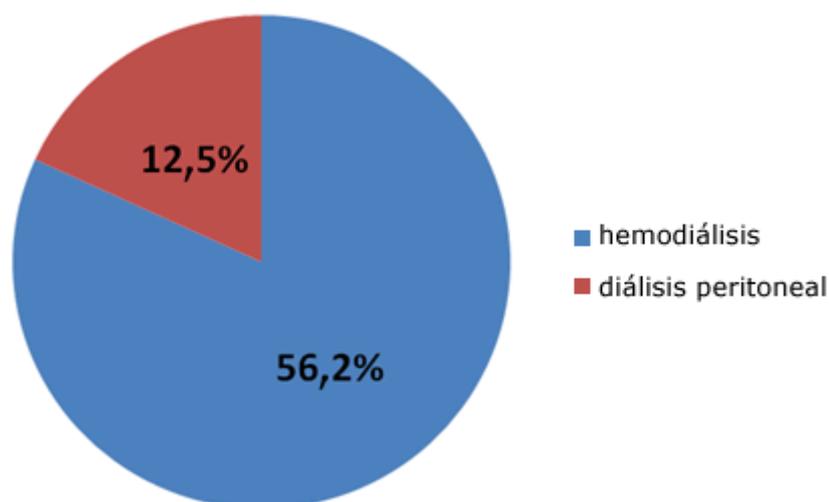
| Edad (años) | Femenino | | Masculino | | Total | |
|---------------|----------|--------------|-----------|--------------|-----------|------------|
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| Menos de 44 | 1 | 6,25 | 1 | 6,25 | 2 | 12,5 |
| 45-55 | 2 | 12,5 | 2 | 12,5 | 4 | 25,0 |
| 56-65 | 0 | 0,00 | 2 | 12,5 | 2 | 12,5 |
| 66 o más años | 0 | 0,00 | 8 | 50,0 | 8 | 50,0 |
| Total | 3 | 18,75 | 13 | 81,25 | 16 | 100 |

Fuente: historias clínicas

Mínimo: 35 años Desv. típica.: 14,2 años
Máximo: 85 años Edad media masculino: 65,08 años, Desv. típica: 13,55 años
Media: 61,8 años Edad media femenino: 47,33 años, Desv. típica: 5,13 años
Mediana: 65 años U de Mann-Whitney: $p = 0,04$

Algunas características epidemiológicas que describen a los pacientes con enfermedad neoplásica posterior al TR muestran que el color de la piel predominante fue el blanco (15, 93,75%). Los antecedentes de neoplasia solo se identificaron en un paciente (6,25%), en el resto (15, 93,75%) no se presentaron antecedentes familiares. La totalidad de los pacientes no presentaron antecedentes patológicos personales de neoplasias. En el tipo de tratamiento renal de reemplazo aplicado previo al TR la mayor parte de los pacientes (nueve) recibieron hemodiálisis, lo que constituyó el 56,26% del total, y solo dos casos tuvieron tratamiento de diálisis peritoneal (gráfico 1).

Gráfico 1. Pacientes con trasplante renal funcional y enfermedades neoplásicas según el tipo de tratamiento renal de reemplazo



Según el tipo histológico del tumor en seis casos (37,5%) se diagnosticó carcinoma espinocelular y en tres (18,75%) carcinoma basocelular (tabla 2); estos fueron los dos tipos histológicos más frecuentes. Se presentaron otros en un solo paciente cada uno: adenocarcinoma perineural, adenocarcinoma gástrico, linfoma no Hodking, neoplasia intracervical III, sarcoma de Kaposi, carcinoma metatípico y carcinoma verrucoso.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con enfermedades neoplásicas según el tipo histológico

| Histología de la tumoración | No. | % |
|-----------------------------|-----------|------------|
| Carcinoma espinocelular | 6 | 37,5 |
| Carcinoma basocelular | 3 | 18,75 |
| Adenocarcinoma perineural | 1 | 6,25 |
| Adenocarcinoma gástrico | 1 | 6,25 |
| Linfoma no Hodking | 1 | 6,25 |
| Neoplasia intracervical III | 1 | 6,25 |
| Sarcoma de Kaposi | 1 | 6,25 |
| Carcinoma metatípico | 1 | 6,25 |
| Carcinoma verrucoso | 1 | 6,25 |
| Total | 16 | 100 |

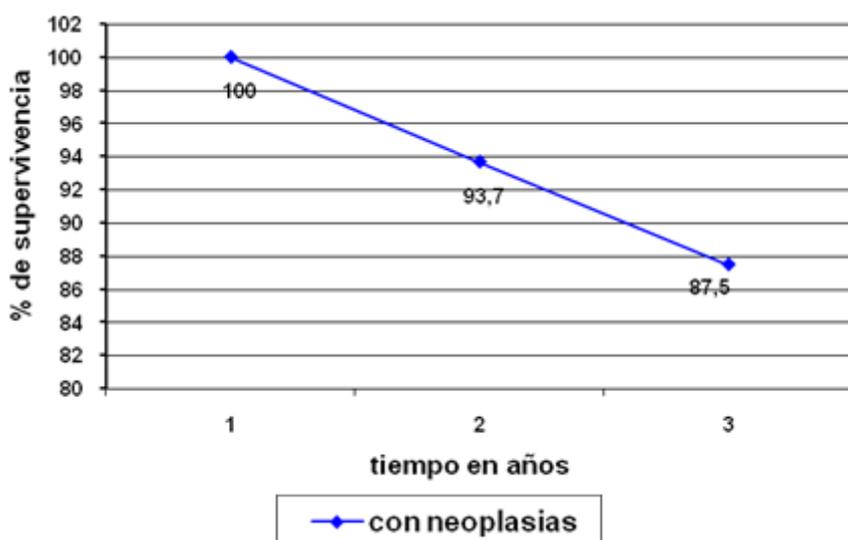
El 31,25% de los pacientes (cinco) no presentaron enfermedades virales, cinco (31,25%) padecieron el virus de la hepatitis C, en cuatro enfermos (25%) se evidenció infección por citomegalovirus y en dos (12,50%) el virus de la hepatitis C.

En los esquemas de tratamiento inmunosupresor aplicados a los pacientes diez (62,50%) recibieron tratamiento con prednisona/inmurán/ciclosporina y seis (37,5%) con prednisona/cell cept/ciclosporina.

La distribución de los pacientes según el tiempo en años transcurrido desde el TR hasta el diagnóstico de la enfermedad neoplásica muestra que a nueve (56,25%) se les realizó el diagnóstico de la neoplasia después de los cinco años de trasplantados.

La supervivencia a los tres años permite observar que 14 pacientes (87,50%) permanecían vivos después del diagnóstico y el tratamiento del cáncer y dos (12,50%) habían fallecido, para una razón vivos/fallecidos igual a 7:1 (gráfico 2).

Gráfico 2. Pacientes con trasplante renal funcional y enfermedades neoplásicas según la supervivencia a los tres años



DISCUSIÓN

Entre los factores de riesgo no modificables de padecer cáncer después de un TR se citan la edad al momento del trasplante, el sexo, el color de la piel, los antecedentes patológicos personales, el tiempo durante el que el paciente ha permanecido con una enfermedad renal crónica en fase terminal antes del trasplante, el tiempo de trasplante, el tipo y el tiempo de esquema inmunosupresor utilizado y la infección por virus oncogénicos.^{5,6}

En el presente estudio se muestra un predominio masculino, con una razón de cuatro hombres por cada mujer y una edad por encima de los 66 años; en este aspecto existe coincidencia con la literatura, en la que se refiere que tienen más riesgo de cáncer de piel los hombres añosos.^{2,3,7} En relación con el sexo también los resultados son similares a los informes en los que se plantea que el cáncer en el postrasplante renal es más frecuente en el sexo masculino.

Al explorar otras variables epidemiológicas puede observarse que casi la totalidad de los pacientes tenían color de piel blanco, lo que constituye un factor de riesgo en relación con el cáncer de piel, que fue el de mayor frecuencia. Se plantea que el aumento de la incidencia de cáncer de piel no melanoma (CPNM) es paralelo a la sobrevida postrasplante, por lo que representa un reto particular para los Especialistas en Dermatología de todo el mundo. Se cree que la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) es uno de

los factores de riesgo ambiental más importante al interferir con las células de Langerhans en la presentación de antígenos; la radiación ultravioleta induce tolerancia a las células fotodañadas y, por lo tanto, una reducción en la respuesta inmune hacia las células tumorales. Altas dosis de RUV (2kJ/m^2) pueden alterar la respuesta inmune a distancia y afectar sitios no fotoexpuestos, lo que se traduce en una inmunosupresión sistémica.^{5,8-12}

La baja frecuencia de antecedentes patológicos de cáncer encontrados en los pacientes se debe a la evaluación que se hace del paciente antes de su inclusión en la lista de espera para TR, de la que son excluidos los que padecen cáncer en estadios avanzados con corta esperanza de vida. Los pacientes que padecen cáncer en estadios iniciales o en quiescencia pueden ser receptores de un TR (en este estudio no hubo ninguno).

El tipo de tratamiento renal de reemplazo realizado a los pacientes en la serie estudiada se corresponde a lo planteado en la literatura pues un 87% de los pacientes estudiados llevó una terapia renal de reemplazo previa al trasplante; más de la mitad era de tipo hemodialítico y el resto de tipo diálisis peritoneal. La literatura revisada plantea que pudiera estar en relación con los procesos inflamatorios crónicos y la inmunodepresión que padecen los pacientes en hemodialisis.^{5,8}

En este estudio la incidencia de cáncer, en general, representó un 5,1% y predominaron las neoplasias de piel. La incidencia de cáncer después del trasplante renal varía entre países y períodos de estudio. Los carcinomas de piel suelen asociarse a queratosis actínica y a verrugas o a lesiones premalignas de acantosis, a enfermedad de Bowen y a queratoacantomas. La mayoría de los pacientes desarrollan lesiones múltiples y en el 40-80% se localizan en áreas de exposición solar. El carcinoma espinocelular es el cáncer de piel más frecuente en los pacientes inmunodeprimidos, presenta una recurrencia del 12% y causa metástasis en un 8%; la mayoría aparece dentro de los seis primeros meses de la escisión quirúrgica. En la mayoría de las series es el cáncer más frecuente de los enfermos trasplantados, con un predominio de espinocelular/basocelular de 2/1 o 3/1 y, en algunas, incluso es hasta 10/1. El carcinoma basocelular es el segundo cáncer más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, seguido por las enfermedades linfoproliferativas.^{5,10-12}

El uso de fármacos inmunosupresores favorece un mayor riesgo de infecciones bacterianas, virales por citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein Barr (VEB) y el virus BK (BKV), con variabilidad entre 3% y 57% según las series revisadas;^{6,7} estas infecciones son más frecuentes en pacientes que reciben terapia inmunosupresora con timoglobulina. En el presente estudio se identificó que aproximadamente un tercio de los pacientes presentó enfermedades virales, las más comunes fueron la hepatitis C, el citomegalovirus y la hepatitis B, lo que coincide con la literatura consultada. El CMV es un virus modulador de la respuesta inmune y tiene efecto oncogénico por su relación con la aparición de neoplasias en el postrasplante. El predominio de la hepatitis en los pacientes estudiados se encuentra en relación a la mayor incidencia de este virus en los que llevaron tratamiento hemodialítico (56%) previo. Se describe en la literatura consultada la asociación de las infecciones por virus de Epstein Barr con el desarrollo de neoplasias hemolinfopoyéticas; no se encontró en este estudio ningún paciente con estas características.^{8,11}

El tiempo que el paciente está sometido a la terapia inmunosupresora influye en el riesgo de desarrollar una neoplasia; dentro de los medicamentos descritos más oncogénicos se encuentra la azatioprina, que fue utilizada como protocolo de tratamiento en el centro y que, posteriormente, fue sustituida en la mayoría de los pacientes por algún derivado del ácido micofenólico. Hernández D. y colaboradores exponen que el agente inmunosupresor rapamicina pudiera tener tanto efecto inmunosupresor como efecto antitumoral. En un estudio experimental Guba y colaboradores mostraron en modelos murinos que la rapamicina podía inhibir experimentalmente el crecimiento tumoral y la angiogénesis, al disminuir la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular e inhibir la respuesta celular al mismo, lo que en teoría permitiría la reducción de la incidencia de neoplasias y de la frecuencia de recurrencias tumorales en pacientes trasplantados.^{7,13-15}

En el estudio se tuvo presente el tiempo que lleva el centro realizando trasplantes renales y se evaluaron los primeros 10 años. En cuanto a la supervivencia a los tres años posteriores al diagnóstico de la neoplasia se encontraban vivos casi la totalidad de los pacientes, solo habían fallecido dos. En la literatura se plantea que la supervivencia de los pacientes ha mejorado notablemente en las últimas décadas debido a la incorporación de la ciclosporina, la que ha elevado la supervivencia en un 10-15% anual y ha influido en que la mayoría de las neoplasias que padecen los pacientes trasplantados sean de piel, con escaso riesgo de metastización.¹⁶

En los pacientes trasplantados renales se presentó la enfermedad neoplásica asociada a varios factores, con un predominio del sexo masculino y con edad media significativamente superior, fue más frecuente el color de piel blanco y la ausencia de antecedentes personales y familiares de enfermedades neoplásicas. El tratamiento renal de reemplazo previo al trasplante renal más utilizado fue la hemodiálisis. El tipo histológico de la neoplasia que prevaleció fue el carcinoma espinocelular y el basocelular y se evidenció la presencia de antecedentes de enfermedades virales como hepatitis C y citomegalovirus. Más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con prednisona, inmurán y ciclosporina. Por cada paciente fallecido sobrevivieron siete a los tres años de diagnóstico de la enfermedad neoplásica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-García G, Harden P, Chapman J. El papel global del trasplante renal. Nefrología (Madr) [Internet]. 2012 [citado 15 May 2015]; 32(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000100001
2. Rivas R, Martínez Torres A, Mármol A, Vilá MP. Influencia del modelo español en la organización del Programa Cubano de Trasplante Renal. Nefrología (Madr) [Internet]. 2001 [citado 15 May 2015]; 21 Supl 4: 148-50. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-influencia-del-modelo-espanol-organizacion-del-programa-cubano-trasplante-renal-X0211699501027002>
3. Pascual J, Cruzado JM, Alonso Á, Diekman F, Gallego RJ, Gutiérrez-Dalmau Á, et al. El Grupo de Trasplante Renal de la Sociedad Española de Nefrología. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2013 [citado 4 Mar 2015]; 33(2): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952013000200002&lng=es

4. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 [citado 15 Nov 2015]; 65(2):253-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763561>
5. Rodríguez-Acosta ED, Calva-Mercado JJ, Alberú Gómez J, Vilatobá Chapa M, Domínguez Cherit J. Pacientes con trasplante de órgano sólido y cáncer de piel: determinación de factores de riesgo con énfasis en la fotoexposición y el esquema inmunosupresor. Experiencia de un hospital de tercer nivel. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2015 [citado 20 May 2015]; 151(1):20-6. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5090343>
6. Moreso F, Hernández D. ¿Ha mejorado la supervivencia del injerto tras el trasplante renal en la era de la moderna inmunosupresión? *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2013 [citado 4 Mar 2015]; 33(1):14-26. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-ha-mejorado-supervivencia-del-injerto-tras-el-trasplante-renal-era-X0211699513002692>
7. Hardinger K, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int* [Internet]. 2013 [citado 15 May 2015]; 26(7):662-672. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279211>
8. Ruiz Díaz MJ, Fernández Castillo RI, Esteban RJ, Fernández Gallegos R, Esteban MA, Bravo Soto J. Epidemiología de la patología tumoral en el trasplante renal. *Rev Nefrol Diálisis Transpl* [Internet]. 2012 [citado 15 May 2015]; 32(4):214-212. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/289529942_Epidemiologia_de_la_patologia_tumoral_en_el_trasplante_renal
9. Otley CC, Berg D, Ulrich C, Stasco T, Murphy GM, Salasche SJ, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* [Internet]. 2006 [citado 15 May 2015]; 154(3):395-400. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16445766>
10. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2012 [citado 15 May 2015]; 32(1):14(4):338-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22316356>
11. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2002 [citado 15 May 2015]; 47(1):1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12077575>
12. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A, Pallardo L, Crespo J. Papel de los nuevos agentes inmunosupresores en el cáncer cutáneo no melanoma en pacientes trasplantados renales. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [Internet]. 2014 [citado 20 May 2015]; 105(10):940-946. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001731014003147>
13. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P. et al. Evidencias clínicas sobre el uso de los fármacos anti-mTOR en el trasplante renal. *Nefrología (Madr.)* [Internet]. 2011 [citado 20 May 2015]; 31(1):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952011000100005
14. Araki K, Turner AP, Oliva Shaffer V, Gangappa S, Keller SA, Bachmann MF, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation. *Nature* [Internet]. 2009 [citado 15 May 2015]; 460:108-112. Disponible en: <http://www.nature.com/nature/journal/v460/n7251/full/nature08155.html>
15. Bansal SB, Saxena V, Pokhariyal S, Gupta P, Kher V, Ahlawat R, et al. Comparison of azathioprine with mycophenolate mofetil in a living donor kidney transplant

programme. Indian J Nephrol [Internet]. 2011 [citado 15 Abr 2016]; 32(1): 21(4): 258-263. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3193669/>

16. Ojo AO, Morales JM, González-Molina M, Steffick DE, Luan FL, Merion RM, et al. Comparison of the long-term outcomes of kidney transplantation: USA versus Spain. Nephrol Dial Transplant [Internet]. 2013 [citado 15 May 2016]; 28(1): 213-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22759384>

Recibido: 1-11-2016

Aprobado: 5-1-2017

Osmany Antonio Hernández Pérez. Hospital Clínico Quirúrgico "Arnaldo Milián Castro". Avenida Hospital Nuevo e/ Doble Vía y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50200 Teléfono: (53)42270000
osmanyhp@infomed.sld.cu