

Patología tumoral en nuestra serie de trasplante renal

J. L. Rocha, P. Pereira, G. Rodríguez-Algarra, M. A. Gentil, C. Ríos y J. Mateos

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

RESUMEN

En los últimos doce años han recibido en nuestro centro un injerto renal un total de 315 pacientes. Durante el seguimiento posterior se diagnosticaron una o más neoplasias en 15 de ellos (21 tumores en total), de los que cinco fallecieron. La mayor parte (16) fueron tumores de novo, aunque también se produjeron dos transferencias inadvertidas de neoplasia al receptor y se diagnosticaron tres cánceres preexistentes.

La edad media de los pacientes al diagnóstico de tumor fue de cuarenta y cuatro años, y el tiempo medio desde el trasplante fue de 59,6 meses en tumores de novo. El 61,9% fueron neoplasias dérmicas, con mayor frecuencia de la variedad de células escamosas; en una ocasión, de evolución letal. Dos pacientes presentaron tumores dérmicos de distinta estirpe celular simultánea o sucesivamente.

Cabe destacar la ausencia de linfomas en nuestra casuística y la presencia de un caso de coriocarcinoma transferido.

Mediante el análisis univariante de Kaplan-Meier se observó un aumento progresivo del riesgo de padecer neoplasia en esta población a medida que transcurre el tiempo postrasplante, riesgo que parece ser muy elevado a partir del décimo año, aunque en esta situación el número de pacientes es demasiado escaso para darle significación estadística.

Los exámenes sistemáticos se mostraron eficaces para el diagnóstico y exéresis precoz, tanto de neoplasias cutáneas como ginecológicas.

Palabras clave: **Tumores. Trasplante renal.**

CANCER IN OUR RENAL TRANSPLANT PATIENTS

SUMMARY

In the past 12 years, a total of 315 patients have received renal transplants in our hospital. During this period, one or more neoplasms were diagnosed in 15 patients (21 tumors in total), from which 5 of them died. The majority (16) were de novo tumors, although there were two inadvertent transplantations of cancers (a choriocarcinoma and a renal adenocarcinoma) and 3 preexisting cancers were diagnosed.

Recibido: 6-VIII-1990.
En versión definitiva: 13-II-1991.
Aceptado: 15-II-1991.

Correspondencia: Dr. José Luis Rocha Castilla.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avenida Manuel Siurot, s/n.
41013 Sevilla.

The average age of the patients diagnosed with tumours was 44 years, and the average time since the transplant was 59.6 months in de novo tumours; 61.9% were skin tumours, the squamous cell variety being most common; in one case the result was fatal. Two patients had skin tumours of two different cell types simultaneously or consecutively.

We emphasize the absence of lymphoma in our series and the transplantation of a choriocarcinoma.

By the univariate analysis of Kaplan-Meier, an increase in the risk of suffering from neoplasia in this group was observed during the postransplant period, a risk which appears to be very high by the 10th year after transplant, although at this time the number of patients is too low for statistical significance. Systematic tests proved efficient, in cutaneous neoplasias as with gynaecological ones, in diagnosis and early treatment.

Key words: Neoplasms. Kidney transplantation.

Introducción

Es conocido que algunos tipos de cáncer afectan a trasplantados renales y de otros órganos con una incidencia varias veces superior a la descrita en la población general o en grupos control de edad comparable¹⁻⁶.

La patología tumoral en estos sujetos se produce en tres supuestos diferentes: la transferencia inadvertida al receptor de un tumor del donante; la recidiva o persistencia de una neoplasia existente antes del trasplante y, mucho más frecuentemente, la aparición de un cáncer de novo algún tiempo después del trasplante y del tratamiento inmunosupresor.

En las series publicadas^{1,3}, también en nuestro país^{7,8}, se recogen como características comunes a estos casos la relativa juventud de los sujetos afectos (media de edad de cuarenta años al trasplante, con un promedio de sesenta meses entre el injerto y la aparición de la neoplasia) y la elevada frecuencia de ciertos tipos de tumores (cánceres de piel, melanomas, linfomas, sarcoma de Kaposi, cánceres de cérvix uterino, vulva y periné, etc.) frente a una incidencia no aumentada en la mayoría de los tipos de tumores más frecuentes en la población general (pulmón, colon y recto, mama, etc.).

Describimos los casos de neoplasias malignas diagnosticadas en nuestra serie de 315 trasplantes renales en adultos.

Material y métodos

Entre abril de 1978 y junio de 1990 recibieron un injerto renal en nuestro Centro un total de 315 pacientes adultos, 308 de donante cadáver y siete de donante vivo.

En este período se han diagnosticado un total de 21 neoplasias en 15 receptores de trasplante renal; 16 de ellas eran cánceres de novo, dos tumores transferidos y tres neoplasias preexistentes. Seis de los tumores diagnosticados eran multicéntricos, siendo los restantes de localización única. Nueve casos fueron en varones y los seis restantes en mujeres. El tiempo medio de estancia en diálisis

previo al trasplante era de 58,6 meses (rango, 20-114 meses). La edad media de los sujetos en el momento del diagnóstico de la neoplasia fue de cuarenta y cuatro años (rango, 26-64), con un tiempo medio entre la realización del trasplante renal y la aparición del tumor de 46,7 meses (rango, 0-152 meses) con marcadas diferencias entre los distintos tipos: 59,6 meses para los tumores de novo (rango, 14-152 meses), 10,0 meses para los transferidos (rango, 7-13 meses) y 2,6 meses para los preexistentes (rango, 0-8 meses).

Todos los pacientes en los que se diagnosticó un tumor de novo habían recibido tratamiento inmunosupresor de mantenimiento con azatioprina y prednisona; a seis se les había administrado además ciclosporina A y uno de ellos recibió también ciclofosfamida durante un breve período. El tratamiento de inducción y/o de las crisis de rechazo incluyó esteroides en los 11 casos, de los cuales siete recibieron también sueros antilinfocíticos policlonales (cinco, globulina antilinfocito; uno, globulina antitimo-cito, y uno, ambas).

Trece (61,9 %) de los tumores fueron de piel o labios y los ocho restantes (38,1 %) afectaron a otros órganos o sistemas. La histología y localización de cada uno de los casos se detallan en la tabla I. Todos, excepto uno, de los pacientes con cánceres de piel presentaron previa o concomitantemente lesiones dérmicas consideradas preneoplásicas. Dos de los siete pacientes afectos por tumores dérmicos tuvieron más de una neoplasia, y en ambos casos coexistieron dos tipos histológicos distintos (espinocelular y basocelular).

En el seguimiento posterior, cinco de los pacientes fallecieron; uno de ellos (caso 13) por complicaciones anestésicas en el postrasplante inmediato, siendo hallazgo de autopsia la presencia de un adenocarcinoma renal en riñón propio y de un carcinoma papilar de tiroides; los otros cuatro fallecieron a consecuencias de sus neoplasias respectivas: un sarcoma de Kaposi diseminado (caso 1), un adenocarcinoma renal transferido (caso 7), un coriocarcinoma transferido (caso 11) y un carcinoma epidermoide de piel con metástasis ganglionares múltiples (caso 12).

Tabla I. Histología y localización de las 21 neoplasias diagnosticadas en nuestra serie de 315 trasplantados renales

Caso N.º	Localización	Histología
1	Multicéntrico	Sarcoma de Kaposi
2	Piel	Carcinoma basocelular
	Piel	Cá. de células escamosas
	Piel	Cá. de células escamosas
3	Vejiga urinaria	Cá. papilar de urotelio
4	Piel	Carcinoma basocelular
5	Piel	Cá. de células escamosas
6	Tiroides	Carcinoma papilar
7	Riñón trasplantado	Adenocarcinoma
8	Cérvix uterino	Cá. epidermoide <i>in situ</i>
9	Piel	Carcinoma basocelular
10	Piel	Cá. de células escamosas
11	Riñón trasplantado	Coriocarcinoma
12	Piel	Cá. de células escamosas
	Piel	Carcinoma basocelular
	Piel	Cá. de células escamosas
	Piel	Cá. de células escamosas
13	Riñón propio	Adenocarcinoma
	Tiroides	Microcarcinoma papilar
14	Piel	Cá. basocelular perlado
15	Piel	Carcinoma basocelular

Hemos analizado los datos mediante las curvas actuariales de supervivencia según el método univariante de Kaplan-Meier (fig. 1), calculando el riesgo de padecer neoplasia maligna en nuestra serie de trasplantados, siendo éste del 1,0 % al año del trasplante, del 2,8 % a los dos años, del 3,2 % a los tres años, del 3,9 % a los cinco años, del 6,2 % a los siete años, del 10,2 % a los diez años, 25,2 % a los once años y del 50,2 % a los doce años, aunque los resultados a partir del décimo año no son valora- bles por ser el número de pacientes en riesgo menor de 25.

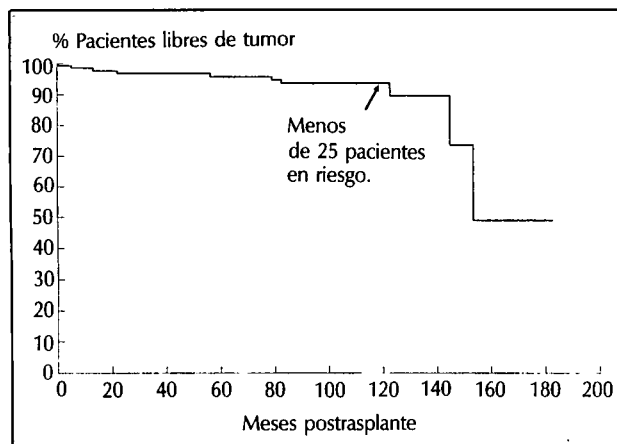


Fig. 1.—Probabilidad de no padecer algún tipo de neoplasia en nuestra serie de 315 trasplantados renales. Análisis univariante de Kaplan-Meier.

Discusión

La generalización del trasplante renal como terapéutica para la insuficiencia renal crónica terminal ha producido en los últimos años un incremento importante de población sometida a inmunosupresión a largo plazo. Esta se invoca como el factor más importante en el aumento de la incidencia de neoplasias diversas, que varios autores han documentado en los últimos años en este grupo de riesgo^{1,2,4,6}. La inmunosupresión causaría una disminución marcada de la capacidad de destruir células cancerosas inducidas por diversos carcinógenos^{9,10}.

Sin embargo, esto no explicaría completamente por qué sólo aumentan algunos tipos concretos de tumores malignos y no otros. La mayoría de los investigadores han recogido incidencias elevadas de neoplasias de piel y labios, linfomas no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas de cérvix uterino, vulva, periné, escroto, pene, ano y piel perianal, y otros tipos de tumores, alcanzando en algunas series cifras hasta 500 veces superiores a las de la población general¹.

Además, algunos agentes citotóxicos son directamente cancerígenos. Estudios recientes^{5,11} muestran diferencias en el tiempo de aparición y las frecuencias relativas de los diferentes tumores mencionados según se haya realizado inmunosupresión con ciclosporina o con la pauta clásica (azatioprina y prednisona). Así, las neoplasias aparecen más precozmente en los pacientes tratados con ciclosporina, en los que son más frecuentes los linfomas, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma renal, mientras que los cánceres de piel, vulva y cérvix se observan con mayor frecuencia en los pacientes sometidos a la inmunosupresión clásica.

Otros factores posiblemente implicados son:

1) Las infecciones víricas, tanto en relación con linfomas no Hodgkin (EBV) como con algunos tipos de tumores de piel, vulva, cérvix uterino, ano y periné (papiloma y herpes simplex), sarcoma de Kaposi (CMV), hepatocarcinoma (VHB), y otros, existiendo fuertes evidencias que apoyan un mecanismo de activación de oncogenes.

2) La exposición a agentes ambientales, como la luz solar, las radiaciones ionizantes, agentes químicos, etc., que podrían verse potenciados por el efecto de las drogas inmunosupresoras.

Algunos autores³ sostienen que la estimulación antigénica crónica causada por el injerto podría contribuir al desarrollo de neoplasias. La prolongada estimulación del sistema linforreticular en pacientes inmunosuprimidos causaría una respuesta inmune inadecuada que no activaría completamente los mecanismos de retroalimentación, lo que llevaría a una proliferación linfoide que, a su vez, permitiría la activación viral y su multiplicación en los linfocitos transformados. También se ha sugerido⁶ que el incremento de los síndromes linfoproliferativos observado desde la introducción de la ciclosporina A¹² se debería a que la inhibición por ésta de la respuesta celular mediada por

linfocitos T frente a las infecciones víricas causaría una proliferación predominante de células B como resultado de una infección vírica primaria o de una reactivación de un virus latente, particularmente del virus de Epstein-Barr (EBV)^{13,14}. La proliferación policlonal de células B, finalmente, podría llevar al desarrollo de un linfoma monoclonal.

Por otra parte, factores genéticos y alteraciones inmunitarias inducidas por la uremia podrían también jugar un papel en la carcinogénesis.

En nuestros pacientes, la incidencia de neoplasias, la edad de aparición, el intervalo trasplante-neoplasia y la histología de las mismas son similares a las comunicadas en series más amplias, con algunas particularidades destacables, como son la ausencia de casos de linfoma y la existencia de un caso de coriocarcinoma transferido, tipo de tumor del que existen escasas observaciones recogidas en la literatura¹⁵⁻¹⁸. Como en otros trabajos^{1,19,20}, las neoplasias de piel fueron con frecuencia múltiples o recidivantes y más agresivas que las de igual histología en la población general (uno de nuestros pacientes falleció a consecuencia de un tumor de células escamosas con metástasis linfáticas, lo que es excepcional en sujetos normales).

El riesgo de padecer una neoplasias aumenta a medida que se prolonga la supervivencia del injerto, existiendo un período de riesgo que podríamos denominar precoz y que abarcaría el primer año postrasplante, en el cual se diagnostican fundamentalmente las neoplasias transferidas y las preexistentes, mientras que las neoplasias *de novo* aparecen en épocas más tardías, fundamentalmente a partir del tercer año y con un incremento muy llamativo a partir del décimo año de inmunosupresión.

El examen físico meticuloso y la extirpación de cualquier lesión dérmica sospechosa permiten un diagnóstico y tratamiento precoz de los tumores de piel, debiendo sistemáticamente recomendarse a los pacientes la protección de la radiación solar y el uso de cremas o lociones protectoras. La revisión ginecológica con citología y colposcopia debe formar parte de los exámenes rutinarios de las mujeres trasplantadas, con una periodicidad al menos anual. Asimismo, la revisión de ano, periné, genitales y próstata en varones debe ser especialmente rigurosa y sistemática dada la alta incidencia de neoplasias en estas localizaciones.

En nuestra serie, el carcinoma de cérvix uterino, el tumor urotelial y la mayoría de los tumores de piel se diagnosticaron en exámenes rutinarios.

Bibliografía

1. Penn I: Tumors of the immunocompromised patient. *Ann Rev Med*, 39:63-73, 1988.
2. Penn I: Development of cancer as complication of clinical transplantation. *Transplant Proc*, IX:1121-1127, 1977.
3. Birkeland SA: Malignant tumors in renal transplant patients: The Scandia transplant material. *Cancer*, 51: 1571-1575, 1983.
4. Andreu J y Vilardell J: Tumores malignos y trasplante renal. *Nefrología*, 3:225-226, 1987.
5. Braun WE: Nephrology forum: Long-term complications of renal transplantation. *Kidney Int*, 37:1363-1378, 1990.
6. Sheil AGR: Cancer in organ transplant recipients: part of induced immune deficiency syndrome. *Br Med J*, 288:659-662, 1984.
7. González López A, Plaza JJ, Oliva H y Hernando L: Incidencia de tumores en una población de 390 trasplantados. *Nefrología*, 3:291-296, 1987.
8. Brulles A, Hernández J, Caralps A, Masramón J, Lloveras J y Audreu J: Cáncer después del trasplante renal. *Rev Clin Esp*, 150:109-110, 1978.
9. Bumett FM: Immunological aspects of malignant disease. *Lancet*, I:1171-1174, 1967.
10. Keast D: Immunosurveillance and cancer. *Lancet*, II:710-712, 1970.
11. Penn I: Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc*, 20:276-279, 1988.
12. Calne RY, Rolles K, White DJG y cols.: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in the 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*, II:1033-1036, 1979.
13. Crawford DH, Thomas JA, Janossy G y cols.: Epstein Barr virus nuclear antigen positive lymphoma after cyclosporin A treatment in patient with renal allograft. *Lancet*, I:1355-1356, 1980.
14. Bird AG y McLachlan SM: Cyclosporin A and Epstein Barr virus. *Lancet*, II:418, 1980.
15. Gokel JM, Rjosk HK, Meister P, Stelter WJ y Witte J: Metastatic choriocarcinoma transplanted with cadaveric kidney. *Cancer*, 39:1317-1321, 1977.
16. Baquero A, Foote J, y Kottle: Inadvertent transplantation of Choriocarcinoma into four recipients. *Transplant Proc*, XX:98-100, 1988.
17. Baquero A, Penn I, Bannet A, Werner DJ y Kim P: Misdiagnosis of metastatic cerebral choriocarcinoma in female cadaver donors. *Transplant Proc*, XX:776-777, 1988.
18. Marsh JW: Accidental transplantation of malignant tumor from a donor to multiple recipients. *Transplantation*, 44:449-450, 1987.
19. Brown JH, Hutchison T, Kelly AMT y McGeown MC: Dermatologic lesions in a transplant population. *Transplantation*, 46:530-532, 1988.
20. Marshall V: Premalignant and malignant skin tumors in immunosuppressed patients. *Transplantation*, 17:272, 1974.

cuarto y quinto, y en la primera y segunda falanges del primer dedo.

En la figura 2, las epífisis en cono se observan en la primera y segunda falanges de todos los dedos del pie.

Caso 2. Las manos (fig. 3) presentan epífisis en cono en segunda falange de primer dedo y segunda y tercera falanges de tercero, cuarto y quinto dedos.

En los pies, (fig. 4) existen epífisis en cono, en primera falange de segundo, tercero, cuarto y quinto dedos.

Estudios hormonales de la HTA

El estudio hormonal de los valores de renina y aldosterona en sangre se realizó con ambos pacientes en reposo, y sin recibir tratamiento farmacológico antihipertensivo, aunque sí estaban sometidos a una dieta alimenticia hiposódica. Se obtuvieron los siguientes valores por RIA:

Caso 1:

Renina, 16,7 ng/ml/h (VN: 0,8-4,2). Aldosterona, 0,86 nmol/l (VN: 0,02-0,41).

Caso 2:

Renina, 10,2 ng/ml/h. Aldosterona, 0,65 nmol/l.

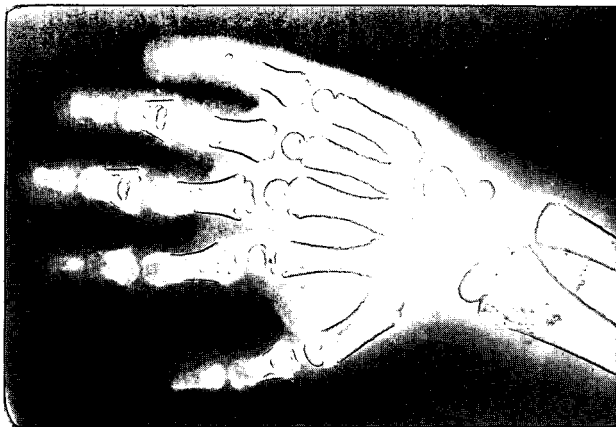


Fig. 2.—Mano del caso 1.

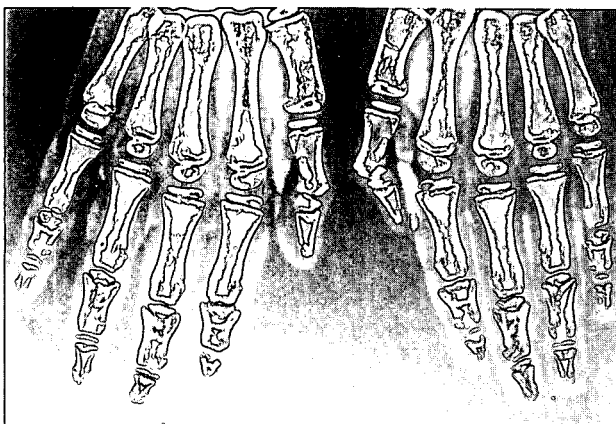


Fig. 3.—Manos del caso 2.

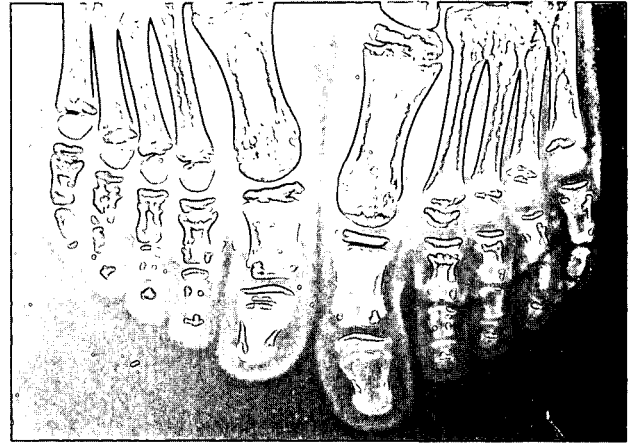


Fig. 4.—Pies del caso 2.

Estudio histológico

El estudio anatomopatológico del caso 1 mostraba una atrofia cortical y medular intensa, con morfología papilar conservada, apreciándose la existencia de numerosos quistes medulares, aunque la pelvis renal no presentaba alteraciones morfológicas valorables. La arquitectura glomerular se mantenía conservada en uno de cada diez glomerulos, aunque se aprecia discreta hiperplasia y aumento de la matriz mesangial. El 25 % de glomerulos presentaba lesiones focales de esclerosis y adherencias interfloculocapsulares, el 75 % restante se encontraba totalmente esclerosado. Algunos glomerulos en vías de esclerosis recordaban glomerulos inmaduros. Los vasos presentaban una hipertrofia de la media, con imágenes de oclusión de la luz vascular. En el intersticio se apreciaba una gran trabeculación fibrosa e infiltración por células redondas. La inmunofluorescencia fue positiva para IgM y C₃.

En el caso 2, la biopsia renal mostraba 40 glomerulos de arquitectura mejor conservada que en el caso anterior, rodeados por una cápsula de Bowman esclerosada. El 50 % de los glomerulos presentan una esclerosis difusa y el 20 % esclerosis focal, mostrando zonas de isquemia. El intersticio presentaba focos de infiltración masiva de células redondas, con fibrosis y edema. Se apreciaban alteraciones importantes vasculares con hipertrofia de la media y reducción de la luz arteriolar. La inmunofluorescencia fue negativa.

Discusión

La NJF es una causa importante de insuficiencia renal crónica en la infancia, representando un 19 % del total de casos tratados en este centro. La forma de presentación clínica es insidiosa, siendo las manifestaciones iniciales poliuria, polidipsia, anemia y retraso de crecimiento. La

presencia de una historia familiar o de consanguinidad es un dato de apoyo diagnóstico.

De un total de 39 casos de NJF vistos en nuestro servicio desde el año 1963, dos de ellos han presentado la asociación de dos rasgos: HTA severa y epífisis en cono, hecho no constatado en ningún otro trabajo relacionado con este tipo de patología. En ambos casos existía consanguinidad al ser los padres primos hermanos. Los dos pacientes presentaron otra característica común: la rápida evolución a una situación de IRCT que alcanzan a las edades de tres y seis años, respectivamente, hecho este que viene seguramente propiciado por la severa HTA que padecían. El cuadro histológico observado en nuestros dos pacientes estaba caracterizado por las consecuencias del importante grado de deterioro de la función renal en el momento en que se practicó la biopsia y que se traducía en las graves lesiones de esclerosis glomerular y por las alteraciones vasculares en forma de hipertrofia de la íntima y de la media, con el resultado de grandes reducciones de las luces arteriales, atribuibles a la grave HTA que padecían. Como aspectos morfológicos característicos de la NJF existía una importante afectación intersticial con gran infiltración celular, y en el caso 1, la presencia de quistes medulares.

La existencia de una importante pérdida renal de sodio es un hecho característico de esta nefropatía, y es, muy posiblemente, la causa de la normotensión que presentan la inmensa mayoría de estos pacientes y que llega a mantenerse, incluso, en situación de IRCT.

Los dos pacientes objetos de este estudio, en la fase de insuficiencia renal avanzada en que llegaron a nuestro centro, no presentaban pérdida renal de sodio y es de suponer que no la habían presentado antes.

El estudio hormonal de la HTA en los dos pacientes puso de manifiesto una hiperactividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con unos valores plasmáticos de 16,7 y 10,2 ng/ml/h de renina y de 0,86 y 0,65 nmol/l de aldosterona, respectivamente, en los casos 1 y 2. Estos resultados, aunque determinados bajo el efecto de una dieta hiposódica que no se pudo modificar debido a la severidad de la HTA, son sugestivos dada la gravedad de la insuficiencia renal crónica de una hiperactividad autónoma del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La presencia de anomalías esqueléticas en pacientes con NJF descrita en numerosas publicaciones¹⁻¹³, debe, no obstante, considerarse poco frecuente dada la facilidad en su detección, ya que todos los pacientes con IRCT son sometidos a un estudio esquelético para valorar el posible grado de osteodistrofia renal.

En nuestros dos casos se presenta la asociación de una forma mínima de disostosis periférica, limitada a la presencia de epífisis en cono en ambas manos y pies, y una HTA severa, anomalías ambas no constatadas en ningún otro paciente de nuestra serie. Desde el punto de vista evolutivo, las imágenes radiológicas de «epífisis en cono» no han experimentado ningún cambio a los dos y tres años, respectivamente, transcurridos desde el trasplante

renal. En cuanto a las cifras de tensión arterial, se normalizaron en el caso 1 tras la binefrectomía y se controlaron a niveles aceptables en el caso 2 bajo severo tratamiento antihipertensivo.

Dada la relativa vaguedad del concepto actual de NJF, entidad en la que el elemento básico de apoyo diagnóstico es la existencia de antecedentes familiares, y con un diagnóstico generalmente basado en un cuadro clínico e histológico muy genérico, el enfoque de nuestros dos pacientes plantea dos posibilidades diagnósticas:

1. Que se trate de dos casos de NJF, con ausencia de antecedentes familiares, pero existiendo consanguinidad en los padres, en los que no se pudo poner en evidencia la existencia de una pérdida salina, y en los que se asociaba una disostosis periférica mínima. En ambos casos, la posible actuación de algún tipo de noxa a una edad muy temprana habría condicionado la aparición de una HTA severa, la cual sería la responsable de la aceleración evolutiva, abocando al paciente, a una situación de IRCT a una edad no usual en este tipo de nefropatía. La edad media de inicio de tratamiento sustitutivo en nuestra serie de pacientes afectados de NJF es de catorce años y cinco meses. En el caso 1 esta hipótesis se vería apoyada por el tratamiento a que fue sometido con dosis repetidas de vitamina D vía intramuscular a partir de la edad de seis meses, el cual podría haber producido una toxicidad y agravación de la nefropatía. En el caso 2 no existe evidencia de administración de ningún fármaco nefrotóxico.

2. Que nos hallemos ante una asociación distinta en la que los elementos fundamentales del diagnóstico serían nefropatía tubulointersticial con manifestaciones clínicas muy precoces y severas, HTA grave, disostosis periférica y rápida evolución a la insuficiencia renal crónica. La existencia de un factor hereditario se vería fuertemente apoyada por el hecho de que en ambos casos existía una consanguinidad en los padres.

Agradecimiento

Señorita Magdalena Auli Bassagañas, diplomada en Enfermería, por su colaboración en la recopilación de datos que ha hecho posible la elaboración de este trabajo.

Bibliografía

1. Fanconi G, Hanhart E, Albertini AV, Uhlinger E, Dolivo G y Prader A: Die Familiare juvenile nephronophthuse. *Helv Paediatr Acta*, 6:1-49, 1951.
2. Herdman RC y Langer LO: The thoracic asphyxiant dystrophy and renal disease. *Am J Dis Child*, 116:192-201, 1968.
3. Shan KJ: Renal lesion in Jeune's syndrome. *Br J Radiol*, 53:432-436, 1980.
4. Bodaghi E, Zaman T y Kherardpir MH: Familial nephropathy associated with congenital liver fibrosis, degenerative retinitis and cone-shaped epiphysis. *Int J Pediatr Nephrol*, 1:153-156, 1980.
5. Donaldson MDC, Warner AA, Trompeter RS, Haycock GB y Chan-

adicto a drogas vía parenteral (ex heroínmano y actualmente cocainómano) y hepatitis hace cuatro años. Es llevado al Servicio de Urgencias en estado de agitación psicomotriz tras la inyección endovenosa de cocaína unas horas antes del ingreso. No había presentado convulsiones aparentes ni un decúbito prolongado. Tras sedación, presenta cuadro de depresión respiratoria, hipotensión y midriasis bilateral. Mejora parcialmente con el aporte de glucosa parenteral, naloxona y dopamina. Analíticamente destaca una función renal deteriorada, con urea de 20 mmol/l; creatinina, 292 µmol/l; CK, 10.230; GOT, 263. Permanece en oliguria durante siete horas, consiguiéndose diuresis correctas tras aporte de líquidos, diuréticos de asa, manitol y alcalinización de la orina. Biológicamente, destaca un patrón de rabdomiólisis con pico de CK de 89.500 y GOT de 4.220, con deterioro de la función renal (urea, 43,9 mmol/l, y creatinina de 629 µmol/l). El resto de la analítica es correcta. Desde el punto de vista neurológico, el paciente permanece, durante su estancia en el Servicio de Urgencias en estado confusional, con ideas delirantes.

La exploración a su ingreso en sala, tres días después de acudir a Urgencias, muestra paciente consciente, confuso, normohidratado, normocoloreado, sin adenopatías, tatuajes múltiples, lesiones de venopuntura, hiperemia faríngea, auscultación respiratoria con murmullo vesicular conservado, auscultación cardíaca con tonos rítmicos sin soplos, abdomen blando, depresible, sin visceromegalias ni masas, pulsos presentes y simétricos, no edemas ni signos de flebitis. Neurológico: no rigidez de nuca, destacando únicamente paresia e hipoalgesia crural izquierda.

Exploraciones complementarias

Analítica: Hb., 13,9 g/l; leucocitos, 7.010/mm³; Na, 144 mmol/l; K, 3,7 mmol/l; urea, 13,97 mmol/l; creatinina, 129,06 µmol/l; urato, 5,3 mg %; colesterol, 136 mg %; triglicéridos, 139 mg %; proteínas totales, 5,70 g/l; albúmina, 3,17 g/l (alfa-1, 0,21; alfa-2, 0,39; beta, 0,71; gamma, 1,21); bilirubina total, 1,78 mg %; AST, 146; ALT, 1.139; fosfatasa alcalina, 85; LDH, 1.425; GGT, 99; CK, 1.562; Ca, 8,5 mg %; P, 2,1 mg %.

El estudio básico de anemia mostró un trastorno de la fibrinóformación y de la polimerización de la fibrina con déficit de antitrombina III (64 %). La orina era de color oscuro y el sedimento mostró 10-15 hematíes por campo, isomórficos (el sedimento se practicó postsondaje vesical).

El ECG mostró taquicardia sinusal; la radiografía de tórax y la TAC craneal fueron normales. La determinación de tóxicos en orina fue positiva para cocaína y benzodiazepinas.

El paciente evolucionó favorablemente con mejoría de su nivel de consciencia y restitución *ad integrum* de su déficit neurológico y de su función renal en diez días, con normalización de las pruebas de función hepática.

Discusión

Tradicionalmente se ha considerado que el efecto tóxico producido por la cocaína es debido a una vasoconstricción, la cual se produciría al potenciar el efecto de la norepinefrina mediante la inhibición de su reentrada en los compartimentos de depósito de las terminaciones nerviosas. En los últimos dos años se ha demostrado un efecto directo de la cocaína sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, que puede bloquearse con la administración previa de diltiazem, por lo que parece que el efecto directo es debido a un incremento en la entrada de calcio a través de la membrana celular¹⁰. Asimismo, se ha sugerido un efecto procoagulante de la cocaína al encontrar un descenso en la proteína C y antitrombina III¹⁰.

El efecto tóxico sobre los vasos sanguíneos musculares provocará rabdomiólisis con liberación de mioglobina, la cual puede provocar afectación renal. Roth y cols.¹¹, en su artículo sobre 33 pacientes con intoxicación por cocaína y rabdomiólisis, revisan el papel que puede jugar en el pronóstico la presencia de insuficiencia renal aguda, disfunción hepática severa y CID. Observan, en los pacientes que presentan estas complicaciones, una elevada mortalidad. Nuestro paciente presentó dichas alteraciones, así como trastornos de la hemostasia, sin presentar cuadro de CID, siguiendo una evolución favorable.

Dado el actual incremento del consumo de cocaína, creemos importante la necesidad de conocer por parte de los profesionales que trabajan en los servicios de urgencias y salas de hospitalización, las complicaciones ya descritas desde hace tiempo y de éstas que últimamente se están relacionando.

Bibliografía

1. Cregler LL y Mark H: Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med*, 315:1495-1499, 1986.
2. Rello J y Net A: Complicaciones médicas por consumo de cocaína. *Med Clí (Barc)*, 89:694-697, 1987.
3. Jonsson S, O'Meara M y Young JB: Acute cocaine poisoning. Importance of treating Seizures and acidosis. *Am J Med*, 75:1061-1064, 1983.
4. Gabow PA, Kaehny WD y Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)*, 61:141-152, 1982.
5. Krohn KD, Slowman-Koracs S y Leapman SB: Cocaine and Rhabdomyolysis. *Ann Intern Med*, 108:639-640, 1988.
6. Herzlich BC, Asura EL, Pagala M y Grob D: rhabdomyolysis related to cocaine abuse. *Ann Intern Med*, 109:335-336, 1988.
7. Pogue VA y Nurse HM: Cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Am J Med*, 86:183-186, 1989.
8. Shingal P, Horowitz B, Quinones MC, Sommer M, Faulkner M y Grosser M: Acute renal Failure Following cocaine abuse. *Nephron*, 52:76-78, 1989.
9. García-Román JM, García-Castaño J, Sánchez-Sánchez E y Gilsanz-Fernández C: Intoxicación por cocaína y rabdomiólisis. *Med Clí (Barc)*, 93:357, 1989.
10. Isner JM y Chokshi SK: Cocaine and Vasospasm. *N Engl J Med*, 321:1604-1606, 1989.
11. Roth D, Alarcón FJ, Fernández JA y Preston RA: Acute rhabdomyolysis associated with cocaine intoxication. *N Engl J Med*, 319:673-677, 1988.