

## TUMORES MALIGNOS *DE NOVO* EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO EXPERIENCIA DE UN CENTRO EN LA ARGENTINA

FLORENCIA ANTINUCCI, MARGARITA ANDERS, FEDERICO OROZCO, JOSÉ MELLA, MANUEL COBOS,  
LUCAS MCCORMACK, RICARDO MASTAI

*Programa Trasplante Hepático, Unidad de Trasplante, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** El objetivo del presente trabajo ha sido evaluar la incidencia y las características clínicas de los tumores aparecidos *de novo* en los pacientes sometidos a trasplante hepático, como así también su supervivencia. Para ello, analizamos en forma retrospectiva los 168 trasplantes hepáticos realizados en 159 pacientes adultos en el período mayo 2006 hasta mayo 2014, encontrando una incidencia de neoplasia *de novo* de 7.5% (n = 12). La edad media en el momento del diagnóstico fue de 63 ± 7 años. Las neoplasias más frecuentes fueron las de piel no melanoma y adenocarcinomas. El 50% de las neoplasias se desarrollaron en el segundo y tercer año postrasplante. El tipo de inmunosupresión no influyó en el tipo de tumor; sin embargo, debemos destacar que la mayor parte de los pacientes recibieron tacrolimus, micofenolato y/o corticoides. El tiempo medio de seguimiento tras el diagnóstico del tumor fue 25 ± 29 meses (0-76), y la tasa de mortalidad fue de un 41% (5/12 pacientes IC95%, 15-72). La supervivencia global luego del trasplante a 1 y 5 años, calculada por análisis de Kaplan-Meier, fue de 83 y 55%, respectivamente. Los tumores *de novo* son frecuentes luego del trasplante hepático y presentan un patrón evolutivo diferente al de la población general. Teniendo en cuenta esta evolución más agresiva, es fundamental el seguimiento periódico en estos pacientes para realizar un diagnóstico lo más precoz posible.

**Palabras clave:** trasplante hepático, tumores *de novo*, neoplasias

**Abstract** *De novo malignant tumors following liver transplantation. A single-center experience in Argentina.* The aim of the present study was to evaluate the incidence and clinical features of *de novo* tumors in patients undergoing liver transplantation in our center as well as to assess survival. We retrospectively analyzed 168 liver transplantations (159 patients) performed from May 2006 to May 2014. The incidence of *de novo* tumors was 7.5% (n = 12). The mean age at diagnosis was 63 ± 7 years. The most frequent neoplasms were non melanoma skin tumors and adenocarcinomas. Fifty percent of the tumors developed in the second and third year after transplantation. Type of immunosuppression did not influence tumoral type, although most patients receive tacrolimus in combination with mycophenolate and/or corticoids. The mean duration of follow-up after diagnosis of the tumor was 25 ± 29 months (range 0-76) and the mortality was 41%. The actuarial probability of survival at 1 and 5 years was 83 and 55%, respectively. *De novo* tumors are frequent after liver transplantation and their clinical course differs from that in the general population. Because their clinical course is more aggressive, regular follow up of these patients is essential for early diagnosis.

**Key words:** liver transplantation, *de novo* tumors, neoplasm

Desde el primer trasplante hepático en la Argentina en 1988, realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires, el número de pacientes que han sido sometidos a un trasplante ha aumentado en forma progresiva<sup>1</sup>. Durante estos años, el mejor conocimiento de la historia natural de las diferentes hepatopatías, la aplicación de nuevas técnicas quirúrgicas y la introducción de mejores drogas inmunosupresoras han permitido aumentar la supervivencia de los pacientes que reciben un trasplante hepático, siendo,

en los diferentes centros de nuestro país, del 75-80% al año y de un 70% a los 5 años<sup>1</sup>. Es importante destacar que la mejoría en la supervivencia de estos pacientes ha acarreado un incremento en el desarrollo de tumores *de novo*, observándose una incidencia de un 3 a 26% en las diferentes series, siendo dos veces mayor que la observada en la población general de similar edad<sup>2-7</sup>. En la actualidad, se calcula que el riesgo anual de desarrollar un tumor maligno luego del trasplante de un órgano sólido es del 2%<sup>5</sup>. Diferentes factores han sido involucrados en el desarrollo de estos tumores, entre ellos el tipo y la duración de la inmunosupresión utilizada, la etiología de la enfermedad de base, el tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante y la incidencia local de cáncer.

Recibido: 1-X-2014

Acceptado: 19-XII-2014

**Dirección postal:** Dr. Ricardo Mastai, Unidad de Trasplante, Hospital Alemán, Av. Pueyrredón 1640, 1118 Buenos Aires, Argentina  
Fax: (54-11) 4827-7014 e-mail: rmastai@hospitalaleman.com

En la actualidad, existe un número importante de estudios realizados en pacientes sometidos a diferentes trasplantes de órgano sólido, entre ellos riñón e hígado; sin embargo, el riesgo de desarrollar estos tumores luego del trasplante hepático en la Argentina no ha sido comunicado. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio ha sido analizar las características clínicas de los tumores aparecidos *de novo* en pacientes que han recibido un trasplante hepático en un centro en la Argentina.

## Materiales y métodos

Desde mayo de 2006 hasta mayo de 2014 se realizaron 168 trasplantes en 159 receptores mayores de 18 años. Se evaluaron en forma retrospectiva las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados, seleccionando aquellos que desarrollaron un tumor *de novo* y, posteriormente, seguidos hasta la muerte o hasta la finalización del estudio en mayo de 2014. Fue considerado tumor *de novo* luego del trasplante a toda neoplasia maligna aparecida después del trasplante que no estuviera presente previo al mismo, ni transmitida por el injerto. No se consideró tumor *de novo* la recidiva de tumores hepatobiliares (fundamentalmente carcinoma hepatocelular o colangiocarcinoma) en aquellos trasplantados por esta indicación. Las variables analizadas han estado en relación con las características demográficas del receptor, inmunosupresión recibida, factores de riesgo asociados (tabaco y alcohol), enfermedades asociadas (colangitis esclerosante primaria), antecedentes de rechazo agudo, tipo de tumor *de novo* desarrollado, tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico del tumor, tiempo de seguimiento desde el diagnóstico del tumor, tratamiento recibido, respuesta a dicho tratamiento, estado del paciente al final del seguimiento (vivo o muerto) y fecha y causa de muerte. El diagnóstico del tumor se llevó a cabo mediante el estudio anátomo-patológico, siendo el día de la biopsia la fecha considerada como la de inicio del diagnóstico del tumor *de novo*. El régimen de inmunosupresión utilizado en 9 de los 12 pacientes (75%) fue el triple esquema con tacrolimus, micofenolato y corticoides; en uno de ellos se asoció a sirolimus y en otro a sotrastaurin. En los tres restantes, uno recibió ciclosporina y los otros dos comenzaron con sirolimus desde el momento del trasplante.

Luego del alta hospitalaria fueron seguidos en las consultas externas, estando la periodicidad de las mismas en

relación al tiempo desde la realización del trasplante. En nuestro centro, hasta el momento de realizar este estudio, no se realizaba ningún seguimiento específico para el cribado de tumores *de novo* en este grupo de pacientes.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desvío estándar (DE) para las variables continuas y como porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza 95% (IC95%) para las variables normales. Para el análisis de la supervivencia se ha empleado el método de Kaplan-Meier. Se utilizó el programa estadístico SPSS en su versión 18 para Windows.

## Resultados

De los 159 pacientes sometidos a un trasplante hepático se detectaron tumores *de novo* en 12 de ellos (7.5%, IC 95%) (Tabla 1). La edad media en el momento del trasplante fue  $63 \pm 7$  años (rango 47-70 años), siendo el 75% ( $n = 9$ ) varones. La etiología de la enfermedad de base fue cirrosis alcohólica en 5, un caso asociado a hepatitis autoinmune; cirrosis por virus C en 3, falla hepática fulminante por HBV en otro, cirrosis criptogénica en uno y colangitis esclerosante en uno. Dentro del grupo de estos 12 pacientes, 4 presentaban hepatocarcinoma: en dos casos asociado a HCV, en un caso a cirrosis alcohólica y el último a una cirrosis de etiología criptogénica.

Al momento de detectarse el tumor la edad media fue de  $65 \pm 8$  años (rango 48-75). La mediana de tiempo transcurrido entre la realización del trasplante y el diagnóstico del tumor *de novo* fue de 18 meses, con unos valores extremos de 2 a 102 meses. El 50% eran ex tabaquistas al momento de presentar el tumor (ninguno persistió con el hábito tabáquico postrasplante) y el 41% ex bebedores.

En todos los casos la estrategia de tratamiento se basó en la resolución quirúrgica, si era posible (excepto en las neoplasias hematológicas) y en la reducción de la dosis de inmunosupresores o conversión a inhibidores del mTOR, en caso de que no estuvieran recibiendo el mismo previo al diagnóstico y no tuvieran contraindicaciones. En los cuatro pacientes con tumor de piel el tratamiento

TABLA 1.– Tipo y frecuencia de 12 tumores de novo en 159 pacientes con trasplante hepático

Tipo de tumor	N	N/12 (%)	N/159 (%)
Cutáneo basocelular	2	16.7	1.3
espinocelular	2	16.7	1.3
Adenocarcinoma de colon	1	8.3	0.6
Carcinoma de pulmón poco diferenciado	1	8.3	0.6
Urotelioma de vejiga	1	8.3	0.6
Adenocarcinoma de próstata poco diferenciado	1	8.3	0.6
Adenocarcinoma de endometrio bien diferenciado	1	8.3	0.6
MTS de adenocarc de origen desconocido	1	8.3	0.6
PTLD	1	8.3	0.6
Leucemia promielocítica aguda M3	1	8.3	0.6

MTS: metástasis; PTLT: enfermedad linfoproliferativa postrasplante

indicado fue la cirugía, obteniendo excelentes resultados y estando los cuatro en la actualidad en seguimiento. El paciente con urotelioma de vejiga recibió tratamiento combinado, cirugía más radioterapia y conversión a sirolimus, requiriendo nefrostomía bilateral, evolucionando con progresión del tumor y muerte por sepsis de foco urinario 22 meses después del diagnóstico. En el caso del adenocarcinoma de endometrio el tratamiento fue quirúrgico y, dado el estadio de la enfermedad, no requirió tratamiento adyuvante, realizando la conversión a sirolimus y continuando su seguimiento habitual en la Unidad. La receptora de trasplante hepático que desarrolló un adenocarcinoma de pulmón falleció pocos días luego del diagnóstico debido a compromiso del estado general por la neoplasia, sin lograr iniciar el tratamiento; al igual que el paciente con adenocarcinoma pobremente diferenciado de origen desconocido, que falleció por la neoplasia sin haberse llegado a estudiar el tumor primario. En el caso del adenocarcinoma de colon se llevó a cabo la hemicolectomía y la reducción de dosis de tacrolimus. Es de destacar que esta paciente, que presentaba una colangitis esclerosante primaria, nunca desarrolló una colitis ulcerosa durante todo el seguimiento. El paciente con adenocarcinoma de próstata recibió tratamiento quirúrgico, evolucionó con sangrado y múltiples abscesos prostáticos falleciendo luego de 3 meses de haber sido diagnosticado, recibiendo sirolimus por deterioro de la función renal en forma previa al diagnóstico del tumor. La enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) se presentó en un receptor que desarrolló una recidiva grave de su enfermedad viral (HVC) a los 7 años del trasplante; por presentar una marcada proteinuria no se realizó la conversión a inhibidores mTOR, disminuyendo la dosis de tacrolimus y quedando con tratamiento paliativo. El

paciente con leucemia promielocítica M3 inició tratamiento con ATRA evolucionando rápidamente a un fallo multiorgánico y muerte a la semana de iniciado el tratamiento.

De los 12 pacientes que presentaron un tumor *de novo* luego del trasplante, tan solo uno presentó un episodio de rechazo que fue tratado con bolus de corticoides e incremento de los niveles de tacrolimus. La mediana de seguimiento luego del diagnóstico del tumor fue de 19 meses (rango 0-76).

Durante este período fallecieron 5 de los 12 (41%), y el tumor fue la causa principal en 3 de ellos (25%). La probabilidad global de supervivencia se observa en la Fig. 1. La probabilidad de supervivencia media luego del trasplante en este grupo con cáncer *de novo* fue del 83% al año, 74 % a los 3 años y 55% a 5 años (Fig. 1a).

La supervivencia media luego del diagnóstico del tumor fue de 72% al año y 43% a los 3 años (Fig. 1b). Es de destacar que la estirpe del tumor fue un factor que influyó en la supervivencia, ya que 3 de los 5 con adenocarcinomas habían fallecido al final del estudio, mientras que ninguno falleció como consecuencia directa de la neoplasia cutánea. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. De los 7 vivos al momento de culminar el estudio, 6 están aparentemente libres de tumor.

## Discusión

Es un hecho bien conocido que el desarrollo de tumores *de novo* es una complicación frecuente en los pacientes que son sometidos tanto a un trasplante de órgano sólido, renal, hepático, cardíaco, como de médula ósea<sup>8-10</sup>. Ha existido una tendencia a pensar que el factor más importante en la patogenia de este tipo de tumores es la

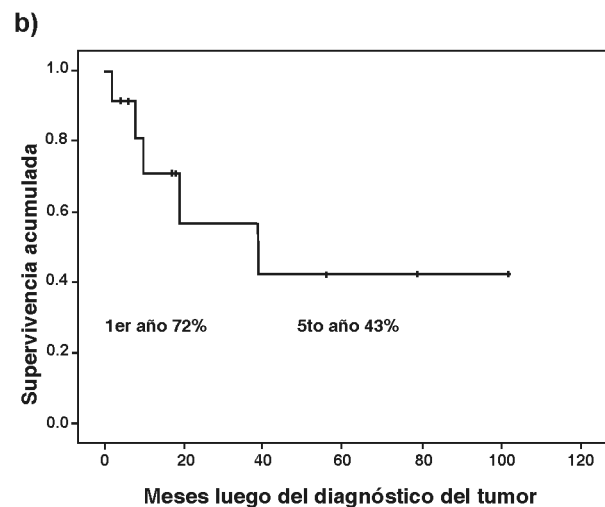
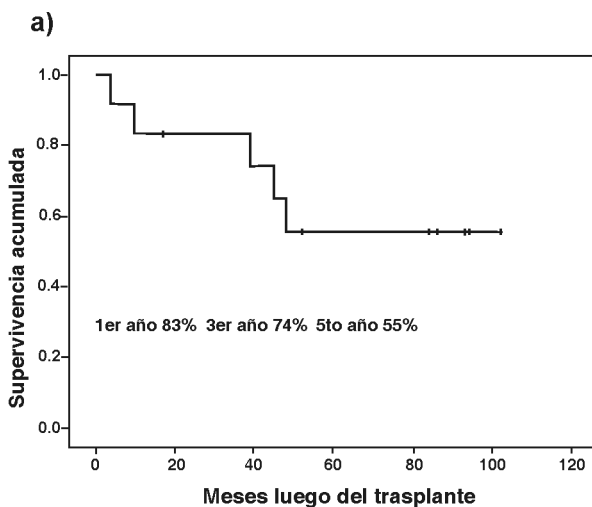


Fig. 1a. Probabilidad de supervivencia en pacientes sometidos a trasplante hepático con tumor *de novo*. Fig. 1b. Probabilidad de supervivencia luego del trasplante en pacientes con tumores.

inmunosupresión a la cual son sometidos; sin embargo, probablemente jueguen un papel importante factores ambientales, genéticos, la situación inmunológica propia, la edad, factores virales oncológicos, entre otros.

Los resultados de nuestro estudio demuestran la relativamente alta incidencia de neoplasias en los trasplantados luego de varios años de seguimiento, siendo entre un 3 y un 26% en las distintas series publicadas hasta la actualidad, con una razón de riesgo (RR) entre 1.98 y 4 de desarrollar cualquier tipo de tumor en pacientes con trasplante de órgano sólido.

Esta incidencia es mayor a la registrada en la Argentina en la población general, en especial en la edad comprendida entre 45 y 65 años, que es el grupo habitual que recibe un trasplante hepático. Sin embargo, debemos destacar que es muy difícil realizar una comparación adecuada entre la población general y los pacientes que son sometidos a un trasplante hepático, ya que existe una serie importante de consideraciones como la edad, sexo, factores tóxicos, como alcohol y tabaco, enfermedades predisponentes como la colitis ulcerosa y la colangitis esclerosante, infecciones virales como VEB, papiloma virus, CMV, que hacen que existan divergencias significativas entre las diferentes series, y que la incidencia y las características de los tumores puedan variar en los distintos países.

Un hecho importante es que no todos los tumores aumentan su frecuencia en la población de trasplantados. Los tumores más frecuentes en la población general, como el cáncer de mama, próstata, colon (excepto en aquellos con colangitis esclerosante primaria y/o colitis ulcerosa) y pulmón no tienen una mayor incidencia en los pacientes trasplantados<sup>11-14</sup>. Por el contrario, el cáncer de piel y labio, los linfomas, el sarcoma de Kaposi, el carcinoma de cuello uterino, de vulva y periné tienen una incidencia significativamente superior en la población trasplantada que la observada en la población general<sup>15</sup>. En nuestro estudio, y a pesar del número reducido de pacientes con neoplasia, los tumores más frecuentes han sido los cutáneos no melanomas, dos epitelomas basocelulares y dos carcinomas espinocelulares (33% del total de los tumores desarrollados), al igual que lo observado en la mayoría de las series publicadas, con una incidencia global de un 30 al 70%<sup>16,17</sup>.

El sitio de localización en todos estos casos fue en zonas expuestas. La incidencia de los tumores cutáneos puede ser considerada como baja dadas las condiciones climatológicas de la Argentina, lo que puede estar vinculado tanto a las recomendaciones realizadas a todos los pacientes en relación a la exposición solar y al uso de protección específica, como así también al fototipo cutáneo<sup>18</sup>. El pronóstico de estos tumores fue favorable, no observándose mortalidad en relación a los mismos. Otro hecho a destacar es que los tumores de piel se presentaron en forma más tardía en el seguimiento postrasplante

con respecto a los tumores de órgano sólido no cutáneo. Esto coincide con lo descrito en la bibliografía, donde la media de presentación de estos tumores es entre los 2-3 años luego del trasplante<sup>15</sup>. Debido a su frecuencia, y a la descripción de otros autores sobre el hecho que estos tumores pueden ser multicéntricos, es importante realizar evaluaciones dermatológicas durante todo el seguimiento, probablemente en forma más frecuente cuanto más tiempo transcurre desde el trasplante.

En nuestra serie, y a diferencia de lo comunicado por otros autores, la incidencia de trastornos linfoproliferativos fue muy baja: solo 1 de 12 pacientes<sup>4,19</sup>. Ello puede relacionarse con las edades de los pacientes incluidos en este estudio: mayores de 18 años, la falta de requerimiento en el manejo de aquellos con potentes esquemas inmunosupresores, como el caso de la timoglobulina u otros, y el hecho de que la mayor parte de nuestros pacientes presentaban serología para VEB y CMV positivas.

Un aspecto a destacar del presente estudio es la mayor incidencia de tumores *de novo* en pacientes cuya etiología de la hepatopatía crónica fue el alcohol (5/12) (42%). Este hallazgo coincide con estudios previos que demuestran que la incidencia de tumores de órganos sólidos es mayor en quienes han sido sometidos a un trasplante hepático por una cirrosis alcohólica que en los trasplantados por otras razones<sup>11</sup>. Estudios experimentales han demostrado que el alcohol ocasiona alteraciones en el cariotipo de los cromosomas, y que por su efecto sobre la inmunidad puede favorecer la aparición de infecciones y neoplasias<sup>20,21</sup>. Por otra parte, un 30% de los que desarrollaron un tumor *de novo* luego del trasplante eran fumadores, un tóxico relacionado con el aumento de riesgo de tumores en la población general<sup>22-24</sup>. En la actualidad, no es claro si la abstinencia de alcohol y tabaco puede revertir esta mayor susceptibilidad en la población trasplantada, hecho que ha sido demostrado en la población no trasplantada<sup>22-24</sup>.

En la actualidad se conoce que los pacientes con inmunosupresión crónica (como en el caso de trasplantados), con inmunodeficiencia primaria, los tratados con corticoides más azatioprina (como los pacientes con enfermedades autoinmunes) y aquellos con HIV/sida, presentan una tasa mayor de tumores que la población general. Este conocimiento define de alguna manera la historia natural de los que reciben un trasplante, donde se ha observado que presentan una evolución más agresiva y menor respuesta al tratamiento citostático<sup>25,26</sup>. Asimismo, es frecuente que en el momento del diagnóstico estos tumores se encuentren en un estadio más avanzado<sup>25,26</sup>.

Teniendo en cuenta los diferentes aspectos involucrados en la patogenia de los tumores *de novo* en los que han sido sometidos a un trasplante, se pueden tomar algunas medidas para intentar reducir su incidencia. Entre ellas, utilizar la mínima inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo, uso de micofenolato de mofetilo durante el primer año postrasplante, realizar profilaxis de infecciones

potencialmente oncogénicas como CMV y VEB, evitar el consumo de alcohol y el tabaco luego del trasplante, lograr una adecuada educación dirigida a evitar la exposición solar prolongada y fomentar el uso de protectores solares en forma diaria.

De acuerdo a estos resultados podemos afirmar que los tumores *de novo* son una complicación infrecuente luego del trasplante en la población adulta de nuestro centro, siendo su incidencia similar a la informada en otros países, Sin embargo, debido a que su evolución es más rápida y agresiva, es relevante realizar un seguimiento periódico para lograr un diagnóstico precoz y un mejor tratamiento.

**Agradecimientos:** A la Fundación Argentina de Cáncer de Hígado que subsidió la realización del presente trabajo.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Cejas NG, Villamil FG, Lendoire JC, et al. Improved waiting-list outcomes in Argentina after the adoption of a model for end-stage liver disease-based liver allocation policy. *Liver Transpl* 2013; 19: 711-20.
- Levy M, Backman L, Husberg B, et al. De novo malignancy following liver transplantation: a single-center study. *Transplant Proc* 1993; 25: 1397-9.
- Frezza EE, Fung JJ, van Thiel DH. Non-lymphoid cancer after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1172-81.
- Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl* 2008; 14: 1588-97.
- Hiesse C, Rieu P, Kriaa F, et al. Malignancy after renal transplantation: analysis of incidence and risk factors in 1700 patients followed during a 25-year period. *Transplant Proc* 1997; 29: 831-3.
- Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J, et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl* 2005; 11: 89-97.
- Yao FY, Gautam M, Palese C, et al. De novo malignancies following liver transplantation: a case-control study with long-term follow-up. *Clin Transplant* 2006; 20: 617-23.
- Penn I. Why do immunosuppressed patients develop cancer? *Crit Rev Oncog* 1989; 1: 27-52.
- Penn I. The changing pattern of post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23: 1101-3.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336: 897-904.
- Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl* 2012; 18: 1277-89.
- Desai R, Neuberger J. Donor transmitted and de novo cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6170-9.
- Piselli P, Busnach G, Fratino L, et al. De novo malignancies after organ transplantation: focus on viral infections. *Curr Mol Med* 2013; 13: 1217-27.
- Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl* 2009; 15: Suppl 2: S90-4.
- Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int* 2010; 30: 1247-58.
- Penn I. Occurrence of cancers in immuno suppressed organ transplant recipients. *ClinTranspl* 1998; 147-58.
- Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996; 2: 52-9.
- Di Giovanna JJ. Posttransplantation skin cancer: scope of the problem, management and role for systemic retinoid chemoprevention. *Transplant Proc* 1998; 30: 2771-5.
- Aberg F, Pukkala E, Hockerstedt K, Sankila R, Isoniemi H. Risk of malignant neoplasms after liver transplantation: A population-based study. *Liver Transplant* 2008; 14: 1428-36.
- Huttner E, Mathies U, Nikolova T, Ehrenreich H. A follow-up study on chromosomal aberrations in lymphocytes of alcoholics during early, medium and long-term abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 344-8.
- Jerrels TR, Saad AJ, Domiati-Saad R. Effects of ethanol on parameters of immunity and host defense mechanisms to infections agents. *Alcohol* 1992; 9: 459-63.
- Castellsague X, Muñoz N, De Stefani E, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 813-8.
- Jiménez-Romero C, Manrique Municio A, Marqués Medina E, et al. Incidence of de novo nonmelanoma skin tumors after liver transplantation for alcoholic and nonalcoholic liver diseases. *Transplant Proc* 2006; 38: 2505-7.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 599-612.
- Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992; 327: 1649-52.
- Barret W, First RM, Aron BS, Penn I. Clinical course of malignancies in renal transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 2186-9.

-----

*Inodoro* - Estar solo no es nada, lo malo es darse cuenta.

*Mendieta* - Que lo parió...

*Inodoro* - Estoy comprometido con mi tierra, casado con sus problemas y divorciado de sus riquezas.

*Mendieta* - ¿Y usted cómo se gana la vida?

*Inodoro* - ¿Ganar? De casualidad estoy sacando un empate.

Roberto Fontanarrosa (1944-2007)

Inodoro Pereyra (Frases célebres).

En: [http://es.wikipedia.org/wiki/Inodoro\\_Pereyra](http://es.wikipedia.org/wiki/Inodoro_Pereyra); consultado: 8/1/2015