



MEDIKUNTZA
ETA ERIZAJINTZA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Análisis de las neoplasias en una consulta de Trasplante Renal

Autora:

Mireia Lacunza Artola

Directora:

M. Teresa Rodrigo de Tomas

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	1
2. OBJETIVOS	2
3. INTRODUCCIÓN	2-6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6-8
5. RESULTADOS	9-17
5.1 ANÁLISIS DE DATOS DEMOGRÁFICOS	9
5.2 TIPO DE TRASPLANTE	10
5.3 TIEMPO EN DIÁLISIS O LISTA DE ESPERA	10
5.4 ESTUDIO DE LAS NEOPLASIAS	10-14
5.4.1 Tipos de neoplasias por sistemas/órganos y subtipos	10-11
5.4.2 Análisis del número de neoplasias/ paciente	11-14
5.5 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE	14-16
5.6 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES INMEDIATAS DEL POST- TRASPLANTE RENAL	15
5.7 VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	17
6. DISCUSIÓN	18-23
7. CONCLUSIONES	24
8. BIBLIOGRAFÍA	24-27
9. ANEXO: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	27

1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Para poder optar al título de medicina, el último año de carrera todo alumno/a debe realizar el Trabajo de Fin de Grado. Cada alumno/a escoge la especialidad y el tema que le interese y el tutor o la tutora con quien le gustaría trabajar.

En mi caso, escogí la Nefrología como especialidad y he realizado el trabajo sobre “Las Neoplasias en consultas de Trasplante Renal” con la Nefróloga María Teresa Rodrigo de Tomas. El porqué de mi interés por el mundo del Trasplante Renal surgió en el cuarto curso de la carrera.

Como parte del plan de estudios de Medica I, a cada alumno se le asigna un seminario sobre un tema de una de las especialidades que compone la asignatura. En mi caso realicé el trabajo sobre el Trasplante Renal de cadáver, teniendo la oportunidad de conocer en qué consiste, qué beneficios y desventajas tiene la intervención y complicaciones que presenta.

Pude constatar que se trata de la mejor opción terapéutica para los pacientes con enfermedad renal crónica frente a la diálisis. Si bien no está exento de complicaciones graves como las neoplasias. Como me pareció muy interesante y me resultó agradable trabajar con la Dra. Rodrigo de Tomas, me decidí a proponerle a ella para realizar el Trabajo de Fin de Grado.

Al mostrarle mi interés sobre el tema, concretamos la posibilidad de que tras una lectura crítica inicial se podría realizar un estudio descriptivo de la aparición de neoplasias en la población trasplantada renal. Es por ello que mi trabajo consta de una breve revisión bibliográfica y una parte experimental con la que corroborar los conceptos aprendidos, poniendo en práctica la metodología aprendida en la carrera respecto a realizar una búsqueda bibliográfica adecuada y profundizar en los análisis de datos de cara también a futuros trabajos.

2. OBJETIVOS

Tras una breve introducción basada en una revisión bibliográfica sobre el tema, pasaré a realizar un análisis de la prevalencia de neoplasias en una consulta de Trasplante Renal del Hospital Universitario Donostia (HUD) durante el año 2017.

3. INTRODUCCIÓN

El Trasplante Renal se considera el tratamiento electivo en pacientes que tengan una Enfermedad Renal Crónica (ERC) en fase terminal [13], al ser la forma de tratamiento que ha demostrado una mayor supervivencia del paciente y del injerto y garantiza menos complicaciones y mayor calidad de vida.

Actualmente, en España, esta modalidad de tratamiento es mayoritaria. Según datos del año 2017 el porcentaje de pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo con un Trasplante Renal representa el 52,4% respecto a los pacientes en programa de Diálisis (47,6%).

Sólo en el 2017 se realizaron 3269 Trasplantes Renales a nivel estatal y 160 en la CAPV (Comunidad Autónoma del País Vasco), contando en Euskadi con más del 50% entre la población con ERC estadio 5. Esta situación tan optima es producto de la actividad de la Organización Nacional de Trasplante (ONT), de su planificación y de la adecuación en cada comunidad autónoma de los recursos para poderlos mantener.

Los avances realizados en la investigación del Trasplante Renal en los últimos años, han dado como resultado el aumento de la supervivencia media del paciente [14] [15], siendo de 35 años a nivel estatal [7].

No obstante, esta mejoría no está exenta de complicaciones: un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular, fallo crónico del órgano y desarrollo de enfermedad maligna, siendo el estado crónico de inmunosupresión al que es sometido el paciente y los efectos secundarios directos de la exposición a estos fármacos los responsables principales de esta última [13] [14] [15] [16] [17].

Después de la Enfermedad Cardiovascular, las neoplasias, como ocurre en la población general, suponen la segunda causa más frecuente de muerte en la población Trasplantada Renal [18] [19]. La incidencia de cáncer en la población con esta condición es 10 veces mayor que en la población general y padecen estirpes neoplásicas de mayor riesgo [13] [20], siendo el tratamiento inmunosupresor como ya he señalado el factor que juega un papel predisponente.

El **desarrollo neoplásico** puede darse por **tres mecanismos**:

- Por un lado, tenemos aquellas neoplasias que se producen por una transmisión a partir del donante, bastante infrecuente debido a que los criterios de aceptación de donantes son estrictos [21].
- Por otro lado, se puede dar una recurrencia de una neoplasia previa del propio receptor. Esa reactivación se asocia a la inmunosupresión a la que es sometida el paciente que hace que su sistema inmunitario no sea capaz de hacer frente al desarrollo de procesos malignos [1].
- Como tercer y último mecanismo de desarrollo de proceso maligno post-Trasplante Renal se encuentra la aparición de novo [1].

En lo referente a los **tipos de tumores**, existe un gran número de publicaciones que afirman que las neoplasias post-trasplante muestran una gran variedad tanto en las tasas de neoplasias como en el tipo de tumores, variando según la serie y población estudiada:

- En el estudio de *Kasiske y col* la tasa de incidencia acumulada de neoplasias a los tres años era de **14,9%** (7,5% excluyendo los de **piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso)** que son los más frecuentes) [16].
- Según el *Registro Australiano y de Nueva Zelanda*, las tasas de incidencia acumuladas a los tres años es algo menor que en el estudio de Kasiske et col, reduciéndose al **13%** y destacando el **cáncer de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso)** como el más frecuente [19].
- Según una revisión retrospectiva de *Texas*, el cáncer de **piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso)** es el más frecuente, seguido del gastrointestinal, del urológico y del genital [6].
- Según una cohorte retrospectiva de *Singapur*, las neoplasias más frecuentes en orden decreciente son: los **linfomas**, el cáncer renal, el cáncer colorrectal y el urogenital [2].
- Una revisión de la *universidad de Oxford* demuestra que el cáncer de **piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso)** es el cáncer más frecuente, seguido del linfoma, del cáncer de pulmón, de Gastrointestinal (GI) y del melanoma [3].
- Según una cohorte retrospectiva *croata* el cáncer de **piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso)** y el **renal** son los más frecuentes. [5].
- En *España* y citando datos del REER (Registro Español de Enfermos Renales) el **19,2%** de los pacientes trasplantados presenta cáncer como causa de muerte.

- Finalmente, en el último informe de UNIPAR (Unidad de Información de Pacientes Renales), que se corresponde al Registro de la CAPV, las neoplasias más frecuentes son las **urogenitales**, seguidas de piel no melanocítico (carcinoma basocelular y escamoso), de GI y miscelánea, leucemia-reticulosis y cuello-tórax [10]. Este informe es producto de la cumplimentación de los datos recogidos en todos los centros de diálisis de Euskadi por los nefrólogos responsables (ámbito público y privado).

Atendiendo a los **factores de riesgo** (FR), varios estudios y revisiones han demostrado que hay distintos FR asociados al desarrollo de neoplasias post Trasplante Renal:

Por un lado tenemos factores internos o propios del paciente:

- La edad: La **edad avanzada** supone un mayor riesgo.
- El sexo: El **sexo masculino** supone un mayor riesgo.
- Enfermedades e infecciones concomitantes: Infecciones virales por “**oncovirus**” suponen un mayor riesgo.
- **Cánceres previos**: Haberlos padecido supone un mayor riesgo.

Por otro lado tenemos factores externos al paciente:

- **Ambientales**
- **Tóxicos**
- **Médicos**: Entre los médicos destacarían
 - Tiempo de diálisis: **Mayor tiempo de diálisis** supone un mayor riesgo [2] [6].
 - Tipo de donante: El **donante cadáver** supone mayor riesgo [2] [4] [6].
 - El Tratamiento Inmunosupresor post Trasplante Renal: Largo **tiempo de inmunosupresión** supone un mayor riesgo [1] [2] [4] [5] [6].

Mientras que la **dosis** y el **tiempo** con el Tratamiento Inmunosupresor, según ciertas revisiones [1] [2] [4] [5] [6], ha sido demostrada como causa de aumento de riesgo de cáncer post Trasplante Renal (a mayor dosis y mayor tiempo supone un mayor riesgo), el efecto asociado a los **distintos tipos de inmunosupresores** no ha sido bien establecido todavía.

Algunos estudios apuntan a que la Ciclosporina aumenta el riesgo de cáncer de piel en pacientes trasplantados [2].

En otros estudios se demuestra que el empleo de la Azatioprina y/o el Tacrolimus suponen un alto riesgo de desarrollo neoplásico frente al empleo del inhibidor de mTOR que reduce el riesgo neoplásico respecto a otros fármacos inmunosupresores [1] [2] [3] [5] [6].

Se precisan por tanto seguir haciendo estudios que permitan contar con una mayor evidencia a nivel general y en nuestras poblaciones.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo **observacional, retrospectivo**, cuyo objetivo es analizar la prevalencia de neoplasias en los pacientes trasplantados renales controlados en la Consulta de Trasplante Renal del HUD durante el periodo de un año.

Para ello se analizan el número de pacientes diagnosticados de algún tipo de neoplasia respecto al total de pacientes en consulta entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2017, describiendo sus características demográficas (edad, sexo y raza), el tipo de trasplante (Trasplante Renal de cadáver o de vivo), tiempo previo en diálisis, tiempo desde el trasplante hasta la aparición de la neoplasia, tipos de neoplasias, número de neoplasias por paciente, tipo de tratamiento inmunosupresor en el momento del trasplante, complicaciones inmediatas post-trasplante y valoración de la función del injerto en la consulta.

En primer lugar, se solicitó al Registro autonómico (UNIPAR) la búsqueda de datos que se nos facilitó en formato Excel. Añadiendo las variables requeridas hasta confeccionar nuestra base de datos.

La introducción de los datos de cada paciente en la base de datos se realizó a partir de la historia clínica electrónica disponible en Osabide Global® y en Versia® (herramienta de gestión propia de Nefrología).

La revisión de los registros y datos de los pacientes se realizó con la debida autorización del Comité de Ensayos e Investigación clínica del hospital. Siguiendo las recomendaciones éticas y de confidencialidad recogidas en la declaración de Helsinki.

A la hora de incluir los individuos en la base de datos, se han seguido una serie de criterios que se mencionan a continuación (**Figura 1**):

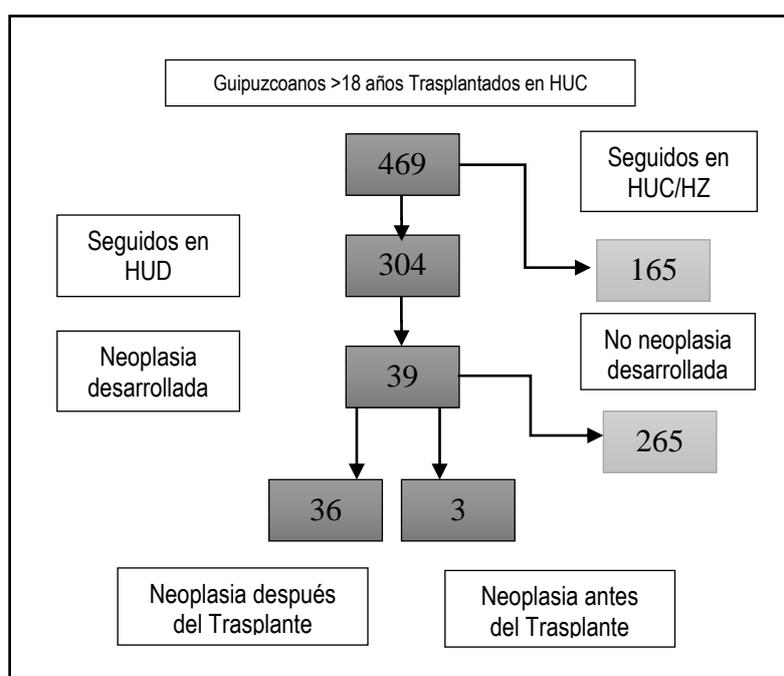
- **Criterios de inclusión:**

- Pacientes guipuzcoanos mayores de 18 años portadores de trasplante funcionante, en seguimiento en consultas del HUD y desarrollo de proceso neoplásico.

- **Criterios de exclusión:**

- Pacientes guipuzcoanos menores de 18 años.
- Mayores de 18 años portadores de trasplante funcionando en seguimiento en centros distintos al HUD como son el Hospital Universitario de Cruces (HUC) y el Hospital de Zumárraga (HZ).
- Mayores de 18 años portadores de trasplante funcionando en seguimiento en el HUD sin desarrollo neoplásico.

Figura 1. Criterios de inclusión y exclusión.



HUD (Hospital Universitario Donostia), HUC (Hospital Universitario de Cruces) y HZ (Hospital de Zumárraga).

Al tratarse de un trabajo meramente descriptivo, para el análisis de datos se han utilizado test de estadística descriptiva (medias, porcentajes y desviaciones estándar).

5. RESULTADOS

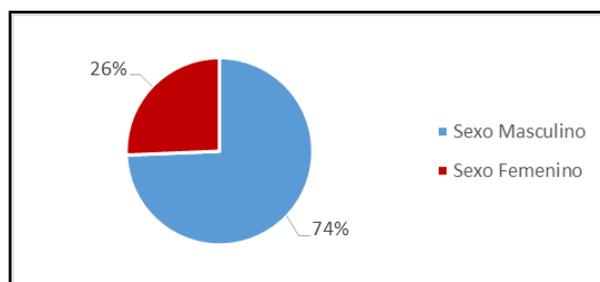
El total de pacientes en seguimiento durante el año 2017 en la consulta de Trasplante Renal del HUD fue de **304**.

De esos 304 pacientes se objetivaron **39** casos de neoplasias, 3 de ellas descritas en la fase previa al trasplante y otros **36** casos después del Trasplante Renal.

5.1. ANÁLISIS DE DATOS DEMOGRÁFICOS

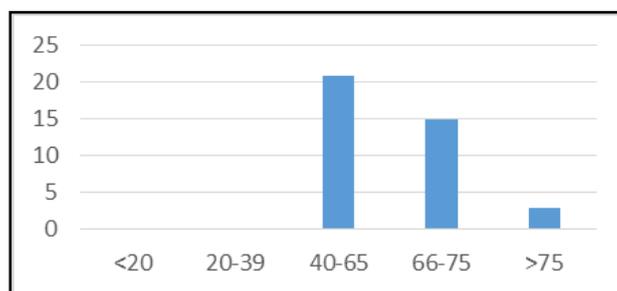
Como podemos ver en la **Figura2**, la prevalencia de neoplasias era mayor en el sexo masculino, con un total de **29** hombres (74,36%) frente a las Mujeres que eran **10** casos (25,64%).

Figura 2. Distribución por género.



La edad media de los pacientes era de 63,5 (comprometida en un rango entre 41 y 82 años) siendo el más frecuente entre 40-65 (un total de 21 sobre 39) (**Figura3**).

Figura 3. Distribución por rangos de edad.



Edades (eje horizontal) y cantidad de individuos (eje vertical).

En cuanto a la raza el 100% de los pacientes analizados son caucásicos.

5.2. TIPO DE TRASPLANTE

Atendiendo al origen del injerto trasplantado, el **100%** de los riñones trasplantados en pacientes con neoplasia procedía de un donante cadáver.

5.3. TIEMPO EN DIÁLISIS O LISTA DE ESPERA

En lo que concierne al tiempo en diálisis previo al Trasplante Renal o el tiempo en lista de espera, de media estuvieron **2,48 años** ($2,48 \pm 2,1$).

5.4. ESTUDIO DE LAS NEOPLASIAS

Como he mencionado previamente, en nuestra población **39 pacientes** estaban diagnosticados de haber padecido algún tipo de neoplasia, no obstante **3** de ellos la presentaron en la fase previa al Trasplante Renal. Las neoplasias que se identificaron en estos 3 casos fueron: cáncer de mama, cáncer de testículo y un cáncer de parótida.

El **tiempo medio desde el Trasplante renal hasta el diagnóstico de la neoplasia** en los 36 casos fue de **14,93 años** ($14,93 \pm 6,54$).

El **número total de neoplasias** fue de **70**. Siendo la mayoría recidivas, fundamentalmente de tumores de piel en los mismos pacientes.

5.4.1. Tipos de neoplasias por sistemas/órganos y subtipos

Se han agrupado los tipos de neoplasias por sistemas/órganos y subtipos como se refleja en la **Tabla1**.

La mayoría correspondían a Tumores de piel, seguido de los urogenitales y ginecológicos.

Dentro de los dermatológicos, en nuestra muestra resultó haber misma cantidad de carcinoma de células basales y escamosas y ninguno de tipo melanocítico.

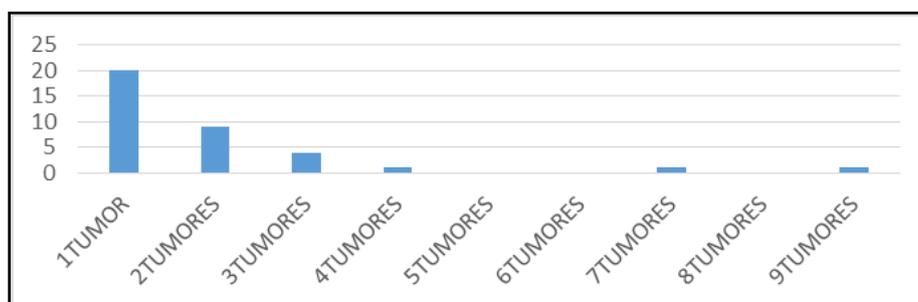
Tabla 1. Tipos de Neoplasias y cantidad agrupados por sistemas/órganos y subtipos.

TIPO DE NEOPLASIA POR SISTEMA/ÓRGANO	CANTIDAD POR SISTEMA/ÓRGANO	SUBTIPO NEOPLÁSICO	CANTIDAD POR SUBTIPO
PIEL	38	Carcinoma Basocelular	19
		Carcinoma escamoso	19
UROGENITAL	15	Hipernefroma	8
		Próstata	4
		Vejiga	3
GINECOLÓGICA	10	Mama	6
		Ovario	1
		Útero-cuerpo	1
		Útero-Cérvix	1
		Vulva	1
CUELLO Y TÓRAX	4	Pulmón	3
		Tiroides	1
MISCELÁNEA	2	Tumor primitivo	2
HEMATOLÓGICA	1	Linfoma	1
TOTAL	70	Total	70

5.4.2. Análisis de número de neoplasias/ paciente

En lo que refiere a la distribución de cantidad de neoplasias, de los 36 pacientes, **20** desarrollaron una única neoplasia. Del resto: 9 presentaron 2 neoplasias, 4 pacientes 3 neoplasias, 1 tenía 4, otro 7 y un último 9 (**Figura4**).

Figura 4. Cantidad de neoplasias desarrolladas (eje horizontal) y de individuos (eje vertical).



Analizando los pacientes con más de un tumor la distribución en cuanto a recidivas y neoplasia de novo es tal y como aparece en la **Tabla 2**.

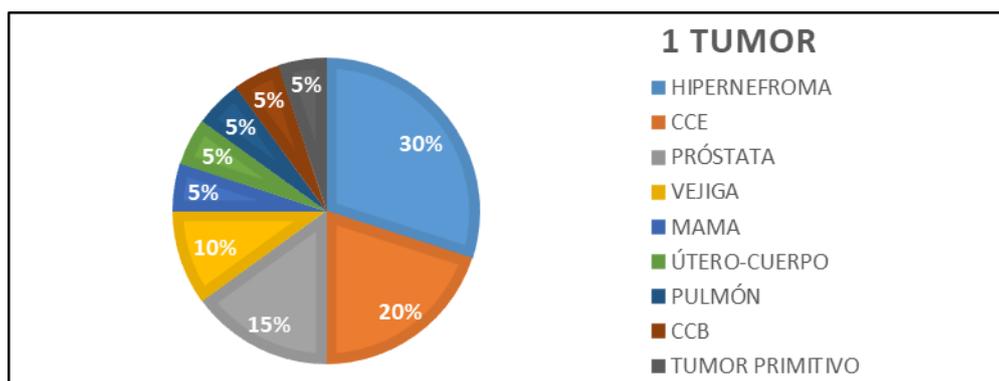
Tabla 2. Recidivas y de Novo.

CANTIDAD DE TUMORES	CANTIDAD DE PACIENTES	RECIDIVAS	DE NOVO
2	9	3	6
3	4	1	3
4	1	1	0
7	1	1	0
9	1	1	0

En las sucesivas gráficas se desglosan los diferentes tipos de tumores más frecuentes según la cantidad de neoplasias que tienen.

En primer lugar nos encontramos al grupo de pacientes que tenían un solo tumor (el 55%) donde vimos que el tipo de neoplasia que destacaba era el **Hipernefroma (30%)** (Figura5).

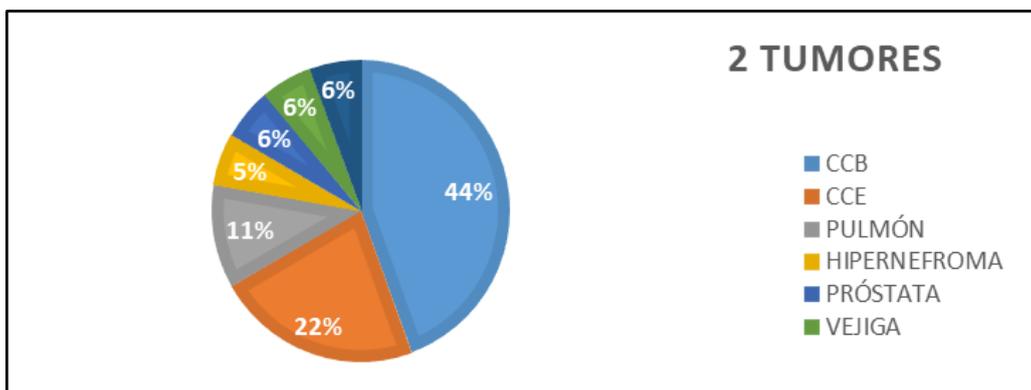
Figura 5. Tipos de tumores en pacientes con un solo tumor.



CCE (Carcinoma Células Escamosas) y CCB (Carcinoma Células Basales).

En segundo lugar, está el grupo de pacientes con dos tumores (el 25%) donde predomina el **Carcinoma Basocelular (44%)** (Figura 6).

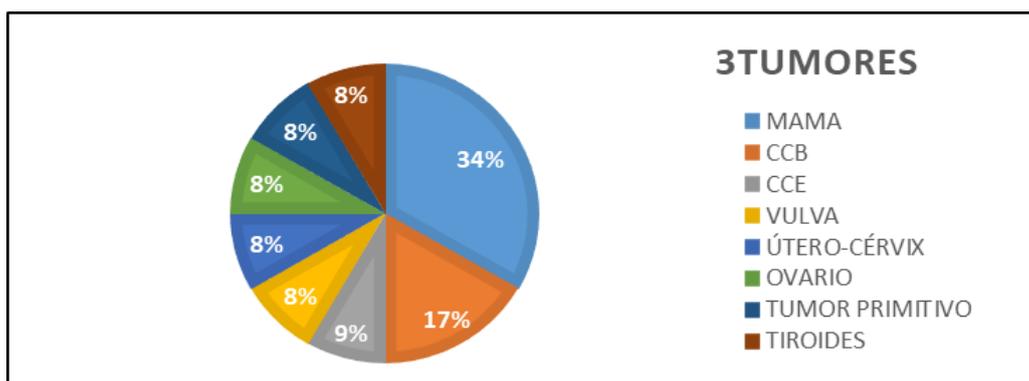
Figura 6. Tipos de tumores en pacientes con dos tumores.



CCE (Carcinoma Células Escamosas) y CCB (Carcinoma Células Basales).

En tercer lugar estudiamos al grupo de pacientes con tres tumores (el 11%) y vimos que la neoplasia más frecuente resultó ser el de **mama (34%)** (Figura7).

Figura 7. Tipos de tumores en pacientes con tres tumores.

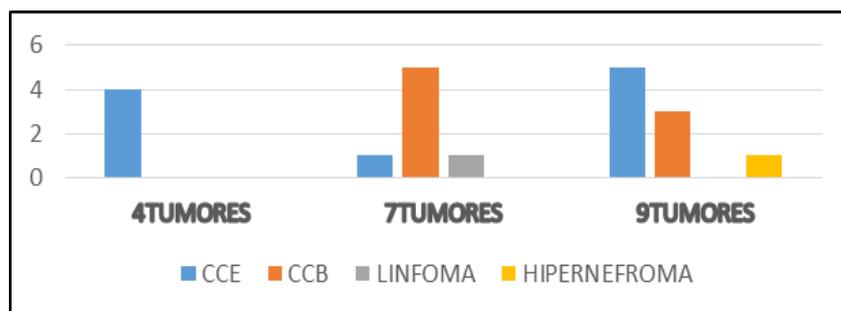


CCE (Carcinoma Células Escamosas) y CCB (Carcinoma Células Basales).

Por último analizamos los grupos que tenían más de 3 tumores (**Figura8**):

- 4 tumores (3%): El tumor más prevalente fue el **Carcinoma de células escamosas**.
- 7 tumores (3%): Destacaba el **Carcinoma Basocelular**.
- 9 tumores (3%): Predominaba el **Carcinoma de células escamosas**.

Figura 8. Tipos de tumores en pacientes con > 3 tumores.



CCE (Carcinoma Células Escamosas) y CCB (Carcinoma Células Basales).

5.5 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR EN EL TRASPLANTE

Analizamos qué tipo de Tratamiento Inmunosupresor se pautó en el momento del Trasplante Renal en estos pacientes, ordenados del más frecuente al menos frecuente (**Tabla 3**).

Tabla 3. Tratamiento Inmunosupresor en el momento del Trasplante Renal.

TI A FECHA DE TR	CANTIDAD DE INDIVIDUOS
TAC+MMF	11
TAC + Cs + MMF	8
CsA + Cs + Aza	6
Aza + CsA	3
CsA + Cs	3
MMF + CsA	2
S + TAC + Cs	1
Aza + Cs	1
CsA	1

TAC (Tacrolimus), MMF (Micofenolato), Cs (Corticoides), Aza (Azatioprina), CsA (Ciclosporina A) y S(Sirolimus).

19 pacientes recibieron una pauta de inmunosupresión en la que el Anticalcineurínico era **Tacrolimus** (en 11 pacientes asociado a Micofenolato y en 8 a Micofenolato y Corticoides). Las pautas en las que los pacientes tenían la **Ciclosporina A** como Anticalcineurínico sumaban 18 (6 asociado a Azatioprina y Corticoides, 8 con doble inmunosupresión y 1 en monoterapia).

En una segunda parte analizamos el tipo de neoplasias aparecidas según la inmunosupresión pautada en el momento del trasplante que se muestran en la **Tabla4** (próxima página).

5.6. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES INMEDIATAS DEL POST-TRASPLANTE RENAL

Las complicaciones inmediatas post-trasplante en los pacientes que habían desarrollado neoplasias aparecían en **14** de los 36 pacientes (el **38,9%**), 3 complicaciones urológicas y 11 nefrológicas (**Tabla 5**).

En estas últimas, 6 casos debidos a Necrosis Tubular Aguda, 4 por rechazo agudo y 1 por nefrotoxicidad.

Tabla 5. Complicaciones inmediatas del post-Trasplante Renal.

COMPLICACIÓN GENERAL	COMPLICACIÓN ESPECÍFICA	CANTIDAD DE INDIVIDUOS
NEFROLÓGICA	NECROSIS TUBULAR AGUDA	6
	RECHAZO AGUDO	4
	NEFROTOXICIDAD POR TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	1
UROLÓGICA	ESTENOSIS URETEROVESICAL	1
	LESIÓN ISQUÉMICA	1
	FÍSTULA URINARIA	1
TOTAL	TOTAL	14

Tabla 4. Tumores asociados a cada pauta de Tratamiento Inmunosupresor (TI).

TI A FECHA DE TR	NEOPLASIAS POR SISTEMAS	NEOPLASIAS POR SUBTIPOS	CANTIDAD
TAC+MMF	CUTÁNEA	CCB	4
		CCE	1
	UROGENITAL	PRÓSTATA	3
		VEJIGA	3
		HIPERNEFROMA	1
	CUELLO-TÓRAX	PULMÓN	1
	GINECOLÓGICA	ÚTERO-CUERPO	1
		ÚTERO-CÉRVIX	1
MISCELÁNEA	MAMA	1	
TAC + Cs + MMF	CUTÁNEA	TUMOR PRIMITIVO	1
		CCE	4
	GINECOLÓGICA	CCB	2
		MAMA	4
	UROGENITAL	PRÓSTATA	1
	HIPERNEFROMA	3	
CsA + Cs + Aza	CUTÁNEA	CCE	9
		CCB	4
	UROGENITAL	HIPERNEFROMA	2
	MISCELÁNEA	TUMOR PRIMITIVO	1
Aza + CsA	CUTÁNEA	CCB	7
		CCE	2
	HEMATOLÓGICA	LINFOMA	1
CsA + Cs	CUTÁNEA	CCE	1
		CCB	1
	UROGENITAL	HIPERNEFROMA	1
	GINECOLÓGICA	VULVA	1
		OVARIO	1
CUELLO-TÓRAX	TIROIDES	1	
MMF + CsA	CUTÁNEA	CCE	1
S + TAC + Cs	UROGENITAL	HIPERNEFROMA	1
	CUTÁNEA	CCE	1
Aza + Cs	CUTÁNEA	CCB	1
CsA	GINECOLÓGICA	MAMA	1
	CUELLO-TÓRAX	PULMÓN	2
	TOTAL	TOTAL	70

CCE (Carcinoma Células Escamosas) y CCB (Carcinoma Células Basales).

5.7. VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

El tiempo de supervivencia media del injerto fue de **14,93** años ($14,93 \pm 6,54$).

En lo que refiere a los parámetros de función renal analizados se muestran a continuación:

- La **creatinina** (Cr) media era de 2,34 mg/dl ($2,34 \pm 2,46$).
- El **Filtrado Glomerular estimado** (FGe) según la fórmula de MDRD-4 era de 46,42ml/min ($43,42 \pm 25,22$) (estadio 3 a-b).

Se analizaron también los datos referentes al control de anemia:

- **Hemoglobina** (Hb) media normal que fue de 13,16g/dl.

En cuanto al control de la osteodistrofia:

- Niveles de **calcio** (Ca), **fósforo** (P), **producto calcio fósforo** (producto Ca x P) y **Paratohormona** (PTH) se muestran en la **Tabla6**.

Tabla 6. Valores promedios de los parámetros de función renal de la muestra y normales de referencia.

PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL	(x ± DS)	VALORES NORMALES DE REFERENCIA
Creatinina	2,34 ± 2,46	0,7-1,3 mg/dL
Filtrado Glomerular estimado	46,42 ± 25,22	60-120 ml/min/1.73 m ²
Hemoglobina	13,16 ± 2,09	13 - 18 g/dL (H) 12 - 16 g/dL (M)
Calcio	9,7 ± 0,59	8,5 - 10,2 mg/dL
Fósforo	3,17 ± 0,63	2,5 - 4,5 mg/dL
Producto Calcio-Fósforo	30,79 ± 6,26	< 50
Paratohormona	158,77 ± 123,6	10 - 55 pg/mL

6. DISCUSIÓN

El programa de Trasplante Renal en Euskadi está centralizado en el Hospital Universitario de Cruces que es donde se realiza la intervención. Una vez se trasplanta y garantiza su situación estable, los pacientes vuelven a remitirse a sus centros de referencia para seguimiento.

La revisión de estos pacientes en Guipúzcoa se realiza tanto en el Hospital de Zumárraga en la OSI Goierri, como en el Hospital Universitario Donostia donde se controlan pacientes no sólo de Donostialdea como del resto de OSIs a excepción de Goierri.

Según los datos facilitados por el Registro autonómico de enfermos renales (UNIPAR) a fecha 31 de diciembre de 2017 la prevalencia de Trasplante renal en Guipúzcoa era de **469** pacientes [10].

De ellos el seguimiento en el Hospital Universitario Donostia es de **304**, representando el **64,8%** del total de trasplantados guipuzcoanos, el resto son controlados en el Hospital Universitario de Cruces o en el Hospital de Zumárraga por deseos del paciente.

El motivo habitual por el que los pacientes desean proseguir el seguimiento en dicho centro es habitualmente por cercanía a su área de residencia, lo cual es aceptado por ambos centros.

En esa muestra de trasplantados renales inicialmente analizamos cuántos pacientes presentaban como complicación algún tipo de neoplasia dado que como hemos podido leer en distintas fuentes bibliográficas [1] [2] [4] [5] [6] el desarrollo neoplásico en individuos que han tenido un Trasplante Renal es mayor que en la población general.

A nivel estatal, el número de casos por año estimados de cáncer en la población general para el año 2019 es de 277.234 sobre una población de 4.657.000 habitantes (5,94%) [11].

En los pacientes trasplantados renales ese porcentaje sube hasta el 19,2 % según los datos del Registro Español De Enfermos Renales (REER) [22].

Si revisamos esos mismos datos en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), podemos ver que en la población general durante el quinquenio del 2009-2013 se diagnosticaron 67.409 casos de cáncer, lo que supone 13.482 casos nuevos al año sobre una población de 21.722.592 habitantes (el 0,06%) [12].

En el caso de la muestra que hemos estudiado en nuestra consulta comprobamos como también el porcentaje de pacientes con neoplasia es del **11,8%**, mayor que en población general.

En lo que refiere a los datos demográficos de nuestra muestra, podemos ver que no varían mucho respecto a los datos de referencia revisados:

Atendiendo al sexo, vimos que tanto en la bibliografía [2] [5] [6] como en nuestra muestra (**74,36%**) la mayoría eran **varones**. Puesto que la Insuficiencia Renal Crónica es una enfermedad más prevalente en el sexo masculino, es lógico pensar que el número de trasplantados será también en este sexo.

En lo referente a la edad, en nuestra muestra la edad estaba comprendida en un rango **entre 40 - 85 años**, encontrándose la gran mayoría en el rango de edad entre 40-65 años (53,84%) con una media de 63,5 años.

Comparando estos datos con la revisión bibliográfica realizada, los resultados son similares a la cohorte de Singapur y la revisión de Estados Unidos donde la edad media de diagnóstico de malignidad era de 50 años [2] [6], la revisión de Oxford con una edad media 40 años [4] y la cohorte croata con una edad media 60 años [5].

En lo que concierne a la raza, en nuestra muestra el **100%** de pacientes con neoplasias eran de raza **caucásica**. Si bien en los últimos años han asistido a la aparición de pacientes provenientes de otros países y otras razas, no hemos objetivado que ninguno de ellos presente neoplasias.

Este dato podría explicarse por el hecho de que en estos pacientes todavía no ha pasado el tiempo suficiente para que se desarrollen.

En la revisión de Estados Unidos [6] se mencionaba el intento de establecer una relación entre la raza y el riesgo de desarrollo neoplásico, siendo los resultados obtenidos no estadísticamente significativos.

Centrándonos en las características del Tratamiento Sustitutivo, hemos analizado distintas variables:

Respecto a la procedencia del riñón trasplantado el **100%** de nuestra muestra recibió el riñón de un **donante cadáver**.

La bibliografía revisada [2] [4] [6] sugiere que el que el órgano sea procedente de un donante cadáver supone un mayor riesgo de desarrollo neoplásico frente al donante vivo. Sin embargo, no podemos establecer relación entre ese dato y la causalidad respecto a los trasplantes de donante vivo porque en nuestra área estos últimos representan un pequeño porcentaje del total y ha sido su inclusión en los últimos años. Nuevamente sin tiempo de exposición suficiente.

A nivel estatal el programa de Trasplante Renal se ha basado clásicamente en la donación de cadáver siendo a partir del año 2000 cuando se inicia el aumento de casos y promoción del donante vivo en España.

En Euskadi, a partir del 2006 se inicia de forma testimonial el programa de donante vivo siendo en 2013 el máximo de actividad en esta modalidad (38 pacientes) [10].

En lo referente al tiempo medio de Hemodiálisis previa al Trasplante Renal, dos cohortes sugieren que cuanto más tiempo en Hemodiálisis previa al Trasplante Renal mayor riesgo de desarrollo de malignidad [2] [6].

En la cohorte de Singapur estuvieron de media 7.1+-3,4 años [2] y en la revisión de Estados Unidos estuvieron de media 5,14 años [6]. En ambos casos la media de tiempo en espera hasta el trasplante era mayor que en **nuestra muestra** (de media **2,48 años**, dato que refleja la gran actividad trasplantadora en nuestro territorio, diferente a otros que cuentan con una infraestructura distinta).

No obstante, este dato ha empeorado respecto a tiempos de espera previos que estaban en torno a 2 años [10] debido a que actualmente la población en diálisis es más anciana y pluripatológica.

Entrando en el análisis los tipos de neoplasias desarrolladas en nuestra población, las más frecuentes fueron las **cutáneas (54,3%)**, seguidas por las **urogenitales (21,43%)** y **ginecológicas (14,3%)**. Hubo unos pocos casos de cuello y tórax (5,71%), miscelánea (2,86%) y hematológico (1,43%).

Coinciden estos resultados con algunas de las revisiones y cohortes leídas [1] [4] [5] [6] en las que las neoplasias de piel destacaban como las más frecuentemente asociadas a malignidad post-Trasplante Renal.

En los grupos de pacientes que presentaron más de una neoplasia, observamos que en la mayoría se trataba de la **recurrencia** de una neoplasia **cutánea no melanocítica** (Carcinoma Basocelular o Carcinoma Escamoso).

Esta asociación a las neoplasias de piel aparece también en parte de la bibliografía revisada sobre las neoplasias dérmicas asociadas al Trasplante Renal [7] [8] [9] y en ellas se deja de manifiesto la necesidad de llevar un control dermatológico en pacientes que hayan sido trasplantados que permitirá detectar estos casos de manera precoz.

A pesar de que no hay un algoritmo diagnóstico o un cribado establecido para ello [7], ya que no es rentable a nivel de coste-beneficio, me parece importante recalcar la importancia de una correcta transmisión de información al paciente para que ante la aparición de cualquier alteración cutánea consulte al dermatólogo o lo consulte con el nefrólogo en las consultas de revisión de Trasplante Renal.

En el análisis de las distintas pautas de Tratamiento Inmunosupresor recibidas por cada paciente y las neoplasias desarrolladas, vimos que las **neoplasias cutáneas** en la mayoría de pautas de Tratamiento Inmunosupresor llevaban **Ciclosporina A** asociada, de modo que la inmunosupresión con Ciclosporina A es un factor de riesgo importante para desarrollar una neoplasia de piel como lo refiere una cohorte [2].

El resto de análisis no permite establecer otras correlaciones debido al pequeño número de casos en nuestra muestra y a la variabilidad de las pautas de Tratamiento Inmunosupresor recibidas por cada paciente a fecha de Trasplante Renal.

En la revisión bibliográfica ya he reflejado previamente que se demuestra que cuanto más tiempo y más dosis de exposición a las distintas pautas mayor malignidad [1] [2] [4] [5] [6].

Ciertas revisiones y cohortes [1] [2] [4] [5] [7] sugieren que los **inhibidores de la mTOR** (Sirolimus, Everolimus) como Tratamiento Inmunosupresor suponen un **menor riesgo** de desarrollo **neoplásico**, siendo una opción habitual para cambiar el tratamiento inmunosupresor en los casos de pacientes que desarrollan neoplasias.

Es por eso que muchos de los pacientes que acudieron a consultas de 2017 como Tratamiento Inmunosupresor presentaban combinaciones de estos fármacos.

En lo referente a las complicaciones post-Trasplante Renal inmediatos, vimos que 14 pacientes (el **38,9%**) desarrollaron alguna. Entre las complicaciones más frecuentes nos hemos encontrado con las **nefrológicas** (11). Dentro de las mismas destacaba la **necrosis tubular aguda** que es la habitual teniendo en cuenta el tiempo de isquemia de un riñón desde su extracción hasta que se implanta en el receptor. En este sentido es llamativo el que solo 3 casos presentaron rechazo agudo, situación que favorece el desarrollo de neoplasias al suponer la necesidad de aumentar el tratamiento inmunosupresor para su control.

Finalmente, analizamos la función renal y con ello la calidad del injerto trasplantado:

A fecha de 31/12/2017 los injertos trasplantados habían tenido **14,93 años** de supervivencia de media.

Al valorar la función renal del injerto la **Creatinina** media era de 2,34 mg/dl, el **FGe** de 46,42 ml/min y el análisis de la anemia constaba de una **Hemoglobina** media de 13,16 g/dl. Los datos de la osteodistrofia en cambio, mostraron un **Ca** medio de 9,7 mg/dl, un **P** medio de 3,17 mg/dl, un **producto Ca x P** medio de 30,79 mg/dl y una **PTH** media de 158,77 pg/ml.

Todos estos datos muestran como la funcionalidad es muy buena ya que la supervivencia del injerto supera los 10 años y los valores de hemoglobina y metabolismo óseo están en rango normal.

Podríamos concluir por tanto que pese a que la prevalencia de neoplasias en pacientes trasplantados renales es mayor que en población general, la supervivencia del injerto es excelente y justifica el precio a pagar por el mantenimiento de un trasplante.

7. CONCLUSIONES

- ✓ Mayor riesgo de neoplasias en trasplantados renales que en población general.
- ✓ A mayor tiempo en Hemodiálisis, mayor riesgo de desarrollo neoplásico.
- ✓ Neoplasias más frecuentes post-Trasplante Renal son las cutáneas.
- ✓ Asociación directa entre la Ciclosporina A y el desarrollo de neoplasias cutáneas, siendo recomendable el tener una revisión del paciente.
- ✓ Cuanto mayor tiempo y cantidad de Tratamiento Inmunosupresor usado, mayor riesgo de neoplasias.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Josep María Campistol Planas e Ignacio Revuelta Vicente. Neoplasias en el trasplante renal. PubMed [Internet]. 2010 [Revisado el 10 de julio de 2015 y Consultado el 27 septiembre de 2018].

2. Su Hooi Teo¹, MD, MRCP, Kian-Guan Lee¹, MBBS, MRCP, Gek Hsiang Lim², MSc, Si Xuan Koo³, MBBS, Maria Erika Ramirez¹, MD, Khuan Yew Chow², MBBCh, MMed, Terence Kee¹, MRCP, FAM. Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience. PubMed [Internet]. 10 de octubre de 2018 [Consultado el 25 de octubre de 2018].

3. Cyrus Chehroudia, Miles Mannasa, Edward C. Jonesb, Christopher Nguana, Conrad Ojac, Peter C. Blacka. Immune system trickery and deception: Allograft-derived neuroendocrine carcinoma post kidney transplantation. ELSEVIER [Internet]. 14 de septiembre de 2018 [Consultado el 30 de octubre d 2018].

Urology case reports 21: 89-91.

4. Ben Sprangers^{1, 2, 3}, Vinay Nair⁴, Vincent Launay-Vacher^{3,5}, Leonardo V. Riella⁶ and Kenar D. Jhaveri^{3,4}. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 27 de octubre de 2017 [Consultado el 5 de noviembre de 2018]. 11 (3): 315-329.
5. Nikolina Basic-Jukica, Jason Kirincich, Bojan Jelakovic, Zeljko Kastelanb. Multiple Primary Malignancies in Renal Transplant Recipients: a Single Centre Retrospective Cohort Study. *Karger* [Internet]. 25 de junio de 2018 [Consultado el 15 de noviembre de 2018]. 43: 1034-1041.
6. Mahendra L. Agraharkar, Robert D. Clinclair, Young-Fang Kuo, John A. Daller y Vahakn B. Shahinian. Risk of malignancy with long-term immunosuppression in renal transplant recipients. *Kidney International* [Internet]. 2004 [Consultado el 26 de noviembre de 2018]. 66: 383-389.
7. Á Pupillo Ruiz. Manifestaciones dermatológicas en los pacientes con trasplante renal. *Elsevier*. 2018; 109 (10): 854.
8. B. Escutia Muñoz. El dermatólogo en el manejo del paciente trasplantado ingresado. *Elsevier*. 2018; 109 (10): 851-852.
9. A.R. Pereira, A.M. Porro, C.A. Seque, V.P. Pasin y J. Tomimori. Interconsulta hospitalaria en dermatología en una unidad de trasplante renal. *Elsevier*. 2018; 109 (10): 900-907.
10. UNIPAR 2006 Informe epidemiológico en pacientes renales de la CAPV. 1ª edición. Euskal Autonomía Erkidegoa: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zebitzu Nagusia; 1 de octubre del 2007.
11. REDECAN. Estimación de la incidencia de cáncer en España, 2019 [internet]. REDECAN.org: REDECAN; 2019 [Revisado y consultado el 2019]. Disponible en: <http://redecan.org/es/page.cfm?id=210&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana,-2019>.

12. Arantza Lopez Munain, Covadonga Audicana y Nerea Larrañaga. Cáncer en la comunidad autónoma de Euskadi 2000-2015 [internet]. euskadi.eus: Departamento de salud de Eusko Jaurlaritza; 2017[revisado el 2018 y consultado el 2019]. Disponible en:http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/registros_cancer/es_def/adjuntos/CANCER2000_2015.pdf
13. Gutiérrez-Dalmau A, Revuelta I, and Campistol JM. Renal Transplantation and Cancer: Focus on Immunosuppressive Therapy. *Trends in Transplant* 2007; 1(1): 3-14.
14. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988-1996. *N Engl J Med* 2000; 342(9): 605-12 [Pubmed].
15. Lanza LL, Wang L, Simon TA, Irish WD. Epidemiologic critique of literature on post-transplant neoplasms in solid organ transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23: 582-8. [Pubmed].
16. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 905-13. [Pubmed].
17. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M y col. Long-term cancer risk immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 852-8. [Pubmed].
18. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics'12. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(1): 10-29. [Pubmed].
19. Webster A, Wong G, McDonald S. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. The 32th Annual Report. Chapter 10, Cancer report 2009. Available at: <http://www.anzdata.org.au/>. Accessed December 15, 2011.
20. Campistol JM, Cuervas-Mons V, Manito N, y col; ATOS Working Group. New concepts and best practices for management of pre- and post-transplantation cancer. *Transplant Rev (Orlando)* 2012; 26(4): 261-79. [Pubmed].

21. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, y col. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation* 2007; 84: 272-4. [Pubmed].

22. S.E.N [Internet]. España: REER (Registro Español de Enfermos Renales). Publicado el 2018 [Consultado el 2019]. Disponible en: <https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=29>

9. ANEXO: BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La **revisión bibliográfica** se ha realizado tanto en formato papel como en formato electrónico.

En lo que refiere al **formato papel**, he utilizado libros disponibles en el servicio de nefrología.

En lo referente al **formato electrónico**, he hecho uso del acceso del servicio de Nefrología a la biblioteca del hospital para acceder a bases de datos como **Up to date** y **Pubmed**.

A la hora de buscar artículos científicos y revisiones sobre el tema, he hecho uso de **booleanos** (AND, OR, NOT...) para darle a la búsqueda un orden lógico. La mayoría de los artículos y revisiones que he conseguido son en inglés puesto que son trabajos internacionales.

Los términos que he buscado sobre todo han sido:

- Kidney Trasplant AND Neoplasia (*Trasplante Renal y Neoplasia*).
- Kidney Trasplant AND Cáncer (*Trasplante Renal y Cáncer*).
- Kidney Trasplant AND Malignancy (*Trasplante Renal y malignidad*).