

TRABAJO FIN DE GRADO DE ENFERMERÍA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

NEOPLASIAS EN PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

Alumno: Raúl Pérez Chapinal

Tutora: María José Durá Jiménez

Curso Académico 2021-2022

Índice:

1. Resumen	4
2. Introducción.....	5
2.1. Definiciones	5
2.2. Antecedentes y estado actual del tema	5
2.3. Justificación.....	7
2.4. Objetivos.....	8
3. Materiales y Métodos.....	8
4. Resultados	12
4.1. Cáncer cutáneo	13
4.2. ELPT.....	14
4.3. Cáncer Renal	14
4.4. Otras neoplasias	14
4.5. Inmunosupresión y cáncer	16
4.6. Prevención neoplasias	18
5. Discusión.....	20
5.1. Epidemiología	20
5.2. Inmunosupresión y cáncer	23
5.3. Prevención neoplasias	24
6. Conclusiones.....	28
7. Bibliografía.....	28

Glosario de abreviaturas:

ERC: Enfermedad Renal Crónica.

FG: Filtrado Glomerular.

TRS: Terapia Renal Sustitutiva.

ERCA: Enfermedad Renal Crónica Avanzada.

RTR: Receptores de Trasplante Renal.

EBE: Enfermería Basada en la Evidencia.

SEN: Sociedad Española de Nefrología.

CCNM: Carcinoma Cutáneo No Melanoma.

ELPT: Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante.

SK: Sarcoma de Kaposi.

CC: Cáncer Cutáneo.

CCE: Carcinoma de Células Escamosas.

CCB: Carcinoma Basocelular.

CCM: Carcinoma de Células de Merkel.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

SIR: Razón de Incidencia Estandarizada.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

OR: Razón de probabilidad.

CI: Intervalo de confianza

VHB: Virus Hepatitis B.

VHC: Virus Hepatitis C.

i-mTOR: inhibidores de mTOR.

ICN: Inhibidores de la Calcineurina.

AMF: Ácido micofenólico.

1. **RESUMEN.**

Introducción: El trasplante renal es el tratamiento que mayor supervivencia y calidad de vida ofrece en la enfermedad renal crónica. La patología neoplásica supone una tres principales causas de la pérdida del injerte en receptores de trasplante renal, debido a que durante la etapa postrasplante la incidencia de neoplasias es significativamente superior que en la población general. El objetivo de la revisión es investigar cómo afectan las neoplasias a este tipo de pacientes.

Métodos: Para realizar la búsqueda se ha formulado una ecuación de búsqueda combinando descriptores del tesoro MESH con operadores booleanos. La búsqueda se ha realizado en PubMed, CINAHL, Biblioteca Cochrane, Web of Science y Scopus. De los 69 artículos cribados, se seleccionaron 23 y además se añadieron otros 6 artículos por otros métodos de selección.

Resultados y Discusión: El sarcoma de Kaposi, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante y los carcinomas cutáneos no melanoma pueden llegar a desarrollarse hasta 20 veces más frecuentemente que en la población general, así como el cáncer renal hasta 15 veces. Por su parte, los inmunosupresores inhibidores de mTOR han demostrado reducir la incidencia de neoplasias y la prevención a través de intervenciones en educación se ha mostrado efectiva, así como la vacunación, la quimioprevención y las pruebas de detección precoz de cáncer.

Conclusiones: El cáncer cutáneo es el cáncer más frecuente en receptores de trasplante renal, la terapia inmunosupresora puede aumentar o disminuir el riesgo de desarrollar una neoplasia por sí sola y las medidas de prevención han demostrado un aumento de la supervivencia.

Palabras clave: Trasplante Renal, Neoplasia, Incidencia, Terapia de Inmunosupresión Prevención y Control.

1. **ABSTRACT.**

Introduction: Renal transplantation is the treatment that offers the greatest survival and quality of life in chronic kidney disease. Neoplastic pathology is one of the three main causes of graft loss in renal transplant recipients, due to the fact that during the post-transplant stage the incidence of neoplasms is significantly higher than in the general population. The aim of the review is to investigate how neoplasms affect this type of patients.

Methods: To carry out the search, a search equation was formulated combining descriptors from the MESH thesaurus with Boolean operators. The search was performed in PubMed, CINAHL, Cochrane Library, Web of Science and Scopus. Of the 69 articles screened, 23 were selected and a further 6 articles were added by other selection methods.

Results and Discussion: Kaposi's sarcoma, post-transplant lymphoproliferative disease and non-melanoma skin carcinomas can develop up to 20 times more frequently than in the general population, as well as renal cancer up to 15 times. For their part, mTOR inhibitor immunosuppressants have been shown to reduce the incidence of neoplasms and prevention through education interventions has been shown to be effective, as well as vaccination, chemoprevention and early cancer screening.

Conclusions: Cutaneous cancer is the most common cancer in renal transplant recipients, immunosuppressive therapy alone can increase or decrease the risk of developing a neoplasm, and prevention measures have been shown to increase survival.

Key words: Kidney Trasplantation, Neoplasm, Incidence, Immunosuppression Therapy, Prevention and Control.

2. INTRODUCCIÓN.

2.1. Definición.

Enfermedad Renal Crónica: "La ERC en el adulto se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal." ⁽¹⁾

Terapia Renal Sustitutiva: "Consiste en reemplazar la función renal mediante técnicas como la hemodiálisis, la diálisis peritoneal o el trasplante renal." ⁽²⁾

Trasplante Renal: "Es un procedimiento que consiste en la implantación de un riñón donado en un paciente con ERC avanzada para restaurar la función renal." ⁽²⁾

Tratamiento inmunosupresor: "Es una terapia dirigida a evitar el rechazo agudo en las primeras etapas del trasplante." ⁽³⁾

Neoplasia: "Enfermedad que se caracteriza por un crecimiento anormal de tejido, que puede tener la capacidad de diseminarse a través del compartimento sanguíneo o linfático." ⁽⁴⁾

2.2. Antecedentes y estado actual del tema.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema importante de salud pública con una incidencia en aumento, se estima que el 10% de la población adulta de España padece esta patología y más del 20% de la población mayor de 60 años. Existen una multitud de causas de esta enfermedad como la nefropatía diabética, enfermedad vascular arteriosclerótica,

enfermedad glomerular, nefropatías congénitas, nefropatías intersticiales, infecciones urinarias de repetición, obstrucción prolongada del tracto urinario como la litiasis renal, etc. La ERC es una patología que cursa con disfunción o alteración estructural renal persistente, con presencia o no de deterioro progresivo. Una patología en la que la principal característica es la disminución progresiva del filtrado glomerular. ⁽¹⁾

Se clasifica en 5 estadios en función de ese filtrado glomerular, siendo necesario en los primeros dos estadios la presencia de otros datos de daño renal, debido a que el filtrado glomerular (FG) en estos dos primeros estadios no es lo más característico (no hay mucha afectación del FG). En cambio, a partir del estadio III hasta el V, el deterioro del FG es lo más importante. El FG de una persona sana oscila entre 90-120 mL/min/1.73 m², a partir de estadio III de la ERC el FG se sitúa <60 mL/min/1,73m². En estadio V, nos encontramos ante fallo renal, con un FG >15 mL/min/1.73 m². ⁽¹⁾

Es común ver en estos pacientes otras comorbilidades que empeoran la ERC o incluso que la han provocado como la diabetes o la hipertensión arterial, por tanto los pacientes con ERC en su mayoría son pacientes con comorbilidades asociadas que empeoran el pronóstico de esta ERC. Aproximadamente el 75% de los pacientes con ERC padecen hipertensión arterial, que es causa y consecuencia de esta. En cuanto a la diabetes, su prevalencia en esta población puede alcanzar el 40-50% de los pacientes, la diabetes es un potente factor inductor de la ERC siendo la causa más común de esta. Además, la obesidad es cada vez más común en la ERC, siendo además en muchos caso la causa de la diabetes por insulinoresistencia. Por tanto, estamos hablando de una serie de enfermedades que se pueden prevenir y así disminuir los factores de riesgo para el desarrollo de la ERC o en el caso de padecerla, disminuir las complicaciones y mejorar el pronóstico. ⁽¹⁾

El tratamiento para esta enfermedad consiste en el manejo de los factores reversibles como los que hemos comentado anteriormente, enlentecer todo lo posible la progresión de la enfermedad hasta la fase final de esta, tratar las complicaciones asociadas a la esta ERC como por ejemplo la anemia, prevenir la nefrotoxicidad y por último, preparar al paciente para la terapia renal sustitutiva. Cuando un paciente se encuentra en los estadios finales de la enfermedad, se comienza a preparar el tratamiento o terapia renal sustitutiva (TRS), que incluye la hemodiálisis, la diálisis peritoneal y el trasplante renal. Aunque también existe otra opción para el usuario, que es el tratamiento conservador. ⁽¹⁾

Debido a ello, es necesario una atención más individualizada del paciente con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Así pues, se recomienda la derivación de los pacientes con ERC a la consulta/unidad ERCA antes de los 6 meses del inicio esperado de esa TRS, aproximadamente cuando se encuentre un FG >25 mL/min/1.73 m² en dos determinaciones biológicas. La función de esta unidad es informar, educar, preparar y ayudar a seleccionar el TSR, preparar de manera

programada el TSR, favorecer el desarrollo de un acceso vascular en el caso de la hemodiálisis, favorecer el acceso al trasplante renal...⁽²⁾

En términos generales, se deja seleccionar al paciente el tratamiento que este quiera, siempre que no exista contraindicación para ello. Todos los pacientes en situación de ERCA deben ser considerados candidatos para un trasplante renal, dado que es el tratamiento que ofrece una mayor tasa de supervivencia y calidad de vida en comparación con el otro tratamiento más efectivo, la hemodiálisis, además disminuye el gasto sanitario a largo plazo. El injerto renal en el trasplante puede ser de un donante vivo o de un donante fallecido, siempre se debe explorar primero la posibilidad de un donante vivo que quiera donar un riñón al paciente. Si no hay posibilidad de encontrar un donante vivo, el trasplante será de un donante fallecido, para el que se incluirá al paciente en una lista de espera. En esta lista de espera, el paciente aguarda su turno, llegando a esperar meses e incluso años. Por ello, los pacientes que se encuentren a la espera de un trasplante renal deben iniciar de manera programada su tratamiento de diálisis, puesto que no es posible sobrevivir con ese fallo renal a largo plazo sin una TRS.⁽²⁾

Una vez realizado el trasplante renal, nos encontramos con una serie de complicaciones que pueden hacer fracasar este tratamiento, las más comunes son las infecciones, la trombosis y el rechazo del órgano, que puede ser de forma aguda o de forma más crónica. Para evitar el rechazo de dicho trasplante por parte del organismo del receptor, se realiza un tratamiento inmunosupresor de por vida. Suceso que provoca que el paciente sea más susceptible de desarrollar otras enfermedades como las infecciones sistémicas o diversos tumores y neoplasias.^(3,4)

La elevada mortalidad en los trasplantes renales se debe principalmente al rechazo agudo del injerto, la patología cardiovascular y la patología neoplásica. Debido a esto, para mejorar la supervivencia en la patología neoplásica, tanto de los pacientes como del injerto, hay una amplia investigación sobre las posibles causas. Una de ellas, es la terapia inmunosupresora, que es un factor importante por el que las neoplasias pueden desarrollar un perfil más agresivo, provocado en sí por sus efectos secundarios y sus propiedades inmunosupresoras, originando un estado de inmunosupresión en nuestro paciente^(3,4)

Pero esta terapia inmunosupresora es imprescindible, sin esta terapia los trasplantes de órganos sólidos serían inviables, ya que es lo que permite que el organismo receptor no rechace el órgano donante ajeno. Para ello juega un papel clave la compatibilidad del donante y el receptor, pues cuanto mayor sea, menor rechazo habrá y por ello menos agresiva será la terapia inmunosupresora. En caso contrario, la terapia inmune será más agresiva, con mayor riesgo de esos efectos adversos y mayor estado de inmunosupresión del organismo.⁽³⁾

La presencia de oncovirus, los factores comunes con la población general (hábitos tóxicos, estilo

de vida, edad, género, exposición solar, etc) y lo anteriormente mencionado contribuyen al desarrollo de estas neoplasias en pacientes receptores de trasplante renal. Si lo comparamos con la población general, los receptores de trasplante renal tienen aproximadamente una incidencia 10 veces superior, siendo en algunos tipos de tumores malignos aún superior. Para ello las estrategias de prevención y tratamiento y el conocimiento de la patología neoplásica juegan un papel clave en la supervivencia del individuo y del injerto. Entre el 52,5% y el 84,3% de los receptores de trasplante renal sufren un caso de cáncer postrasplante. ^(3,4)

2.3. Justificación.

Las principales causas de la pérdida de órganos trasplantados son la disfunción crónica del injerto y el fallecimiento del paciente con injerto funcional. Siendo la patología tumoral una de las tres principales causas del fallecimiento del paciente trasplantado de riñón y por tanto con ese injerto funcional, es una de las principales causas de la pérdida de órganos trasplantados. Se estima que las neoplasias son el 9-12% del fallecimiento total de los pacientes trasplantados. Por ello, es necesario una investigación para averiguar cómo se distribuye esta patología en este tipo de pacientes y si es posible realizar estrategias de prevención para dicha patología. ⁽⁴⁾

2.4. Objetivos.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es conocer cómo afecta la patología neoplásica a los pacientes que han sido receptores de un trasplante renal.

Los objetivos específicos son, investigar cómo se comportan las neoplasias en pacientes trasplantados de riñón, conocer cuáles son las neoplasias que más se desarrollan, investigar cómo se relaciona el tratamiento inmunosupresor con la aparición de tumores malignos, analizar si existen estrategias de prevención eficaces ante el desarrollo de esta patología tumoral en este tipo de pacientes.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

Para desarrollar correctamente la metodología de esta revisión bibliográfica, se ha implementado la Enfermería Basada en la Evidencia (EBE) como guía. Tanto su objetivo, basar el proceso asistencial que realiza la enfermería en la evidencia clínica que resulta de la investigación, como sus diferentes fases que tienen el fin de ayudarnos a alcanzar dicho objetivo de una forma sistemática, nos guiarán no solo para encontrar la información que precisamos también para la consecución de las respuestas que queremos obtener con esta revisión bibliográfica. ^(5,6)

Así pues, se comenzó con la primera fase de la EBE, la formulación de una pregunta clínica y posteriormente con la búsqueda bibliográfica, concluyendo con la lectura crítica para analizar la

calidad de los datos y resultados y determinar si son válidos y si resultarán útiles. Por ello, solo se siguieron estas fases, puesto que las fases de implementación y evaluación, fases finales de la EBE, no se corresponden con el objetivo de la revisión. ^(5,6)

La pregunta clínica que sustenta esta revisión se formula con el formato PICO (P = paciente/problema, I = intervención, C = comparación, O = resultados (outcomes)). Siendo el “paciente”, los pacientes receptores de trasplante renal; la “intervención”, el desarrollo de neoplasias y su prevención y el “resultado”, si resulta clave en cuanto a la supervivencia del individuo inmunodeprimido. ^(6,7)

De esta forma, la pregunta queda tal que así: *En los pacientes receptores de trasplante renal el desarrollo de neoplasias, ¿resulta clave en términos de supervivencia del individuo inmunodeprimido?* En este caso no se ha usado la comparación, debido a que solo se quiere conocer cómo se comporta un determinado problema en un determinado grupo de población y no se quiere comparar con ningún otro grupo poblacional, ni con otra intervención. ⁽⁷⁾

Una vez que se realizó este primer paso, el siguiente fue realizar una búsqueda bibliográfica, para ello se desarrolló una ecuación de búsqueda. Esta ecuación de búsqueda consiste en utilizar el lenguaje controlado, es decir, los descriptores/palabras clave que pertenecen a un Tesoro concreto (lista de términos controlados, que sirven para representar conceptos), con el fin de realizar una búsqueda precisa y específica sobre el tema que queremos investigar. ⁽⁶⁾

En este caso se ha usado el tesoro MESH (Medical Subject Headings) perteneciente a la base de datos PubMed/Medline. Además, se combinaron estos descriptores con el Operador Booleano “AND” y paréntesis, que tienen la función de combinar esos descriptores de tal manera que le da un sentido a la ecuación de búsqueda, permitiendo así ser más específicos en nuestra búsqueda (sin estos operados booleanos, no se podrían combinar las distintas palabras clave).

Se realizó una búsqueda en la MESH Database para identificar que descriptores iban a ser útiles para buscar información pertinente respecto a nuestro tema de investigación y se identificaron los siguientes:

- **Organ Transplantation:** “Transferencia de un órgano entre individuos de la misma especie o entre individuos de especies diferentes.”
- **Transplant Recipients:** “Individuos que reciben tejidos u órganos transferidos de otro individuo de la misma o diferente especie, o dentro del mismo individuo.”
- **Kidney Transplantation:** “La transferencia de un riñón de un humano o animal a otro.”
- **Neoplasms:** “Nuevo crecimiento anormal de tejido. Las neoplasias malignas muestran un mayor grado de anaplasia y tienen propiedades de invasión y metástasis, en comparación con las neoplasias benignas.”

- **Prevention and control:** “Se usa con encabezados de enfermedades para aumentar la resistencia humana o animal contra enfermedades (p. ej., inmunización), para el control de agentes de transmisión, para la prevención y control de peligros ambientales, o para la prevención y control de factores sociales que conducen a enfermedades. Incluye medidas preventivas en casos individuales.”
- **Epidemiology:** “Campo relacionado con la determinación de las causas, la incidencia y el comportamiento característico de los brotes de enfermedades que afectan a las poblaciones humanas. Incluye las interrelaciones del huésped, el agente y el medio ambiente en relación con la distribución y el control de la enfermedad.”

Utilizando los operadores booleanos y los paréntesis, la ecuación usada es la siguiente:

- (((Organ Transplantation) AND (Transplant Recipients)) AND (Kidney Transplantation)) AND (Neoplasms) AND ((prevention and control) AND (epidemiology))

Por consiguiente, con esta ecuación obtenemos referencias que tratan de trasplantes de órganos y receptores de trasplantes, de todas estas referencias los que traten sobre trasplantes de riñón, a su vez de todos ellos los que traten acerca de neoplasias y por último de todos estos últimos los que traten sobre prevención y control, y epidemiología.

La búsqueda se realizó entre los días 7 y 8 de marzo de 2022. Se han establecido limitadores de campo como el idioma, inglés o español; el año de publicación, entre 2017-2021 y especie, humanos. Las bases de datos consultadas han sido PubMed, CINAHL, Biblioteca Cochrane, Web of Science y Scopus.

Por tanto, los criterios de inclusión para la revisión consisten en la pertinencia de las referencias bibliográficas respecto a la ecuación de búsqueda, es decir, todos los trabajos tienen que ser resultado de la búsqueda bibliográfica con la ecuación planteada, así como que sean publicados entre 2017-2021 y su idioma sea inglés o español, de tal forma que los criterios de inclusión coinciden con los limitadores de campo.

En cuanto a los criterios de exclusión, se descartarán todas aquellas referencias en las que el grupo de población sea menor de 18 años (pediátrico), aclarar que no se ha establecido este criterio en los limitadores de campo debido a que en las bases de datos como PubMed se perdía información relevante que no cumplía este criterio de exclusión y además no desaparecía algún artículo que sí lo cumplía, esto se debe a un fallo de la base de datos a la hora de indexar correctamente los artículos. Otros criterios de exclusión serán el no cumplimiento de la ecuación de búsqueda (artículos en referencia a algunos descriptores, pero que no cumplen todos, por tanto tratan sobre algo relacionado pero no sobre lo que realmente buscamos. Se debe a otro fallo de indexación), evidencia bibliográfica baja y el incumplimiento de los limitadores de campo.

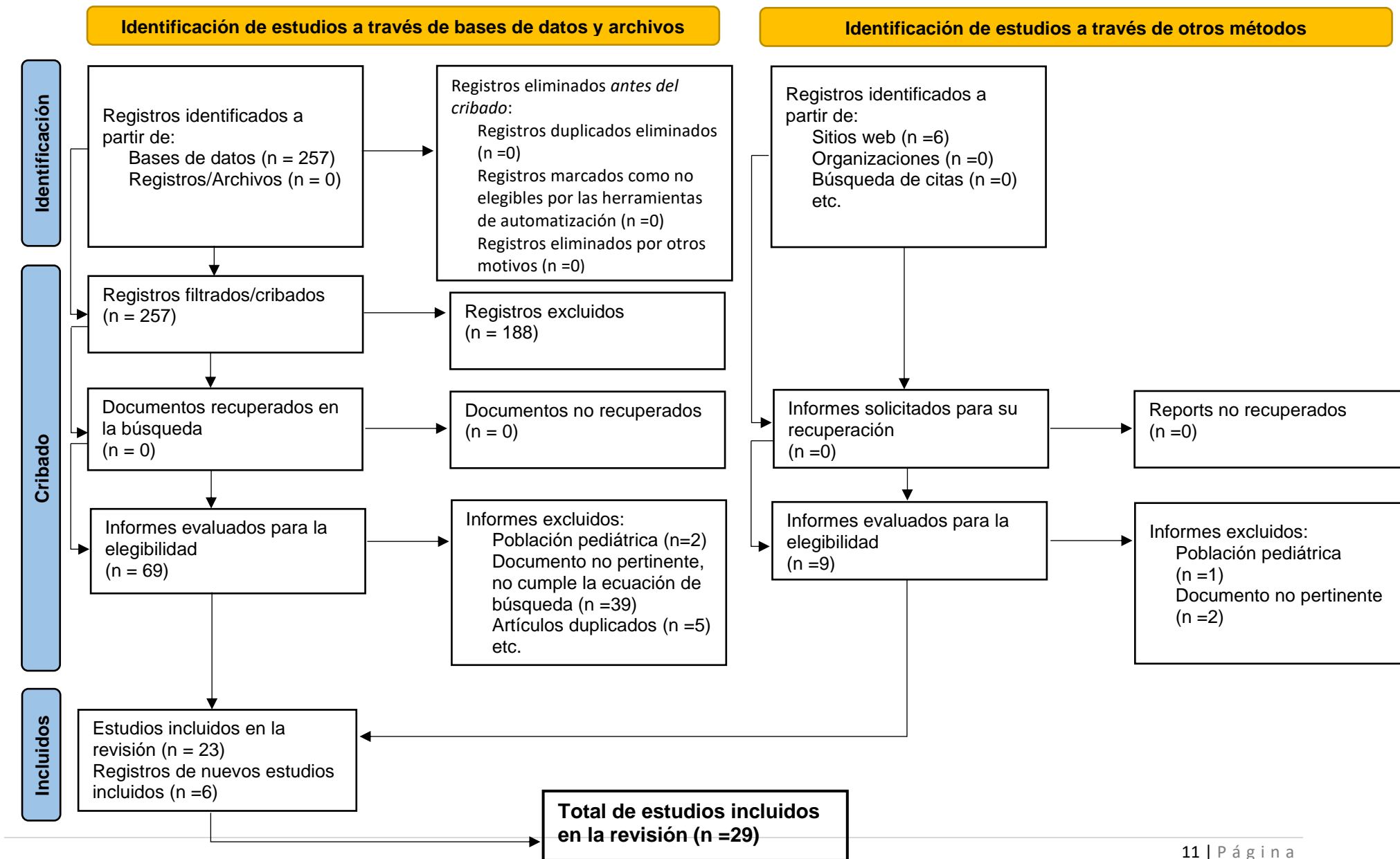


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica.⁽³⁶⁾

Una vez planeada la estrategia de búsqueda se procedió a realizar la búsqueda en las bases de datos mencionadas, los resultados fueron los siguientes: en PubMed se encuentran 115 artículos, una vez cribados el resultado es 31 artículos y se seleccionan 18; en CINAHL se encuentra 1 artículo y una vez cribado el resultado es de 0 artículos; en la Biblioteca Cochrane se encuentran 3 artículos, una vez cribados el resultado es de 1 artículo y se selecciona ese artículo; en Web Of Science se encuentran 134 artículos, una vez cribados el resultado es de 35 artículos y se seleccionan 3 artículos y por último, en Scopus se encuentran 4 artículos, una vez cribados el resultado es de 2 artículos y se selecciona 1 artículo. De los artículos cribados se descartan 5 artículos duplicados, se descartan 39 artículos por no cumplir los criterios de la ecuación de búsqueda, se descartan 2 artículos por no pertenecer al criterio de edad y no se descartan ningún artículo debido a una baja evidencia bibliográfica.

Por otro lado, se identifican 9 artículos a través de otros métodos, 1 artículo procedente de la revista virtual *Nefrología al día*, revista perteneciente a la Sociedad Española de Nefrología (SEN), en la que en su página web la definen como “un tratado electrónico actualizable de libre acceso y un navegador temático del conocimiento nefrológico” editado por el Grupo Editorial Nefrología. De este último es donde se han recopilado los 8 artículos restantes, pertenecientes al volumen 9, número 1, del año 2018, de esta revista. La cuál es la publicación oficial de la Sociedad Española de Nefrología. Una vez analizados, solo se descartan 3 artículos procedentes del Grupo Editorial Nefrología, 2 por contener información no relevante con respecto al tema y 1 por ser un estudio sobre población pediátrica.

4. RESULTADOS.

Ante la amplia cantidad de artículos encontrados e incluidos, los resultados se mostrarán de una forma diferenciada entre datos epidemiológicos de diversas neoplasias en pacientes receptores de trasplante renal, datos sobre los diferentes tratamientos inmunosupresores respecto al desarrollo de neoplasias en dichos pacientes y por últimos datos e información sobre la prevención de neoplasias en nuestra población objetivo.

Un artículo de la revista electrónica *Nefrología al día* titulado *Neoplasias en el Trasplante Renal*, se muestra evidencia de que el sarcoma de Kaposi (SK), la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT), así como los carcinomas cutáneos no melanoma (CCNM), se pueden llegar a desarrollar hasta 20 veces con mayor frecuencia en esta población respecto a la población general. Por otro lado, también se expone que el cáncer renal puede llegar a ser hasta 15 veces más frecuente y que otras de las neoplasias más comunes en la población general, como el cáncer de colon, próstata o mama, solamente eran un poco más frecuentes de lo normal. En general entre el 52,5% y el 84,3% de los pacientes RTR padecerán un caso de cáncer. Debido a ello, los datos epidemiológicos de estas neoplasias más comunes se van a presentar de forma separada, respecto al resto de neoplasias. ⁽⁴⁾

4.1. Cáncer Cutáneo.

El cáncer cutáneo (CC) está formado por el melanoma, el sarcoma de Kaposi (SK) y por el CCNM, que engloba el carcinoma de células escamosas (CCE), el carcinoma cutáneo basocelular (CCB) y el carcinoma de células de Merkel (CCM). Este mismo artículo, afirma que el CC en esta población está representado en un 90% por el CCNM. En el mismo se expone, como según el registro ANZDATA (Registro de Diálisis y Trasplante de Australia y Nueva Zelanda) la incidencia de CCNM a los 5 años del trasplante renal es del 30%, pudiendo llegar al 82% a los 20 años del trasplante. Estiman que este tipo de cáncer llega a desarrollarse con una frecuencia 250 veces mayor que en la población general. ⁽⁴⁾

El Proyecto Prometeo 2016 de la Sociedad Española de Nefrología, en uno de sus artículos titulado *Epidemiología del cáncer en el trasplante renal* refiere con un alto nivel de evidencia, que el CCNM es la neoplasia más común y habitualmente la primera detectada entre los pacientes con trasplante, siempre con incidencias diferentes según los diversos países. Se describe que en la población de España 2 estudios han investigado la incidencia de CCNM después del trasplante renal, uno de ellos es un estudio prospectivo donde se destaca una incidencia del 48% en 10 años de seguimiento y otro retrospectivo con un seguimiento de 20 años y una incidencia del 25% de pacientes que presentaron este cáncer. En otro artículo de este mismo proyecto, *Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido*, se describe que la incidencia del CCNM aumenta a medida que el tiempo pasa desde la realización del trasplante, sobre el 5% de los pacientes a los 2 años, del 10-27% a los 10 años y del 40-60% a los 20 años. Refieren como en España la incidencia acumulada a los 10 años es una de las más altas, con datos parecidos a los de ANZDATA. Dentro de los tipos de CCNM, el CCE se muestra con una incidencia exponencial a lo largo del tiempo y el CBC de forma longitudinal. Respecto al CCM, se ha visto un aumento del riesgo de 24 veces, siendo más frecuente en varones caucásicos mayores de 50 años y es más frecuente cuanto más tiempo ha pasado desde el trasplante. ^(4,8,9)

Respecto del SK se computa que es sobre 80-500 veces más común que en inmunocompetentes y tiene una incidencia del 0,7-5% en estos RTR. Por otra parte, en EE.UU y Australia el SK afecta al 0,25% de los receptores, representando el 2-3% de todos las neoplasias, afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres (3:1) y el 50% de casos ocurren durante el primer año postrasplante. Los datos varían según el país, en Japón es enormemente raro, en Arabia Saudí afecta al 5% de los receptores. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

Acerca del melanoma, la incidencia de este se ha calculado que puede ser 0-8 veces mayor que la población general, siendo el tamaño de la muestra de los estudios pequeña. Se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar melanoma en pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales como tratamiento de inducción a la inmunosupresión y durante los primeros 4 años en hombres

de edad avanzada. ^(8,9)

4.2. Enfermedad Linfoproliferativa Postrasplante.

Se estima que la ELPT puede llegar a originarse en el 0,5-2,5% de los RTR, otro estiman que del 1,5-2,5%. De esta forma se sitúa en la segunda o tercera neoplasia más frecuente en esta población. La mayoría de estos trastornos linfoproliferativos son a causa del Virus de Epstein-Barr (VEB), que impulsa la proliferación anormal de linfocitos en el 50-80% de los casos, también la afectación de las células linfoides o plasmocíticas a causa de este virus y que escapa del control del sistema inmunitario debido a la inmunosupresión. ⁽⁹⁻¹¹⁾

La incidencia de la ELPT varía entre 10 a 29 veces más frecuente en esta población que en la población inmunocompetente. Además, se ha descubierto que los pacientes que son seronegativos a este virus y reciben un riñón de un donante seropositivo para VEB tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar esta neoplasia en comparación con los pacientes que reciben un riñón de un donante seronegativo para VEB. Igualmente ocurre con un injerto de un donante fallecido, tiene mayor riesgo de desarrollarla que un injerto de un donante vivo. ^(9,11,12)

4.3. Carcinoma de células renales o cáncer renal.

Es la neoplasia de órgano sólido postrasplante más frecuente, su incidencia presenta una distribución bimodal, siendo frecuente en el primer año postrasplante con un riesgo 10 veces mayor que la población general y otro pico entre los 4-15 años postrasplante. Esta neoplasia tiene una incidencia estandarizada (SIR) de 5-8 casos por cada 1000 pacientes, lo que nos da una incidencia cercana al 1% de todos los RTR. Se ha descubierto que el cáncer renal es más frecuente en riñones propios que en los aloinjertos. ⁽⁹⁾

En un estudio de casos y controles denominado *Characteristics and Graft Survival of Kidney Transplant Recipients with Renal Cell Carcinoma* realizado por Machhi, R et al., de 4178 receptores de trasplante renal, 51 desarrollaron carcinoma de células renales (1,2%). Refieren además, que la incidencia de esta neoplasia fue aumentando constantemente después del trasplante. Solo 9 de esos 51 casos ocurrió en el riñón trasplantado, ninguno necesitó nefrectomía. El cáncer renal tipo papilar (41,2%) y el tipo células claras (37,2%) fueron los más comunes. ⁽¹³⁾

4.4. Otras neoplasias.

Las neoplasias anogenitales en las que se incluyen cáncer cérvix, vulva, vagina, pene y cáncer anal son más comunes en los pacientes con trasplante renal con una incidencia estandarizada de 1,6-14. Todos se han relacionado con el virus del papiloma humano (VPH), este virus está

presente en el 92% de los casos. Un estudio norteamericano señaló que la neoplasia más frecuente asociada al VPH fue la vulvar (SIR: 20,3), seguido de la de pene (SIR: 18,6), la anal (SIR: 11,6) y la vaginal (SIR: 10,6).⁽⁹⁾

Un estudio de registro en Suecia, *Prostate cancer in kidney transplant recipients – a nationwide register study* efectuado por Bratt, O et al., realizó un estudio de casos y controles para descubrir la probabilidad de tener un cáncer de próstata en hombres RTR, sus resultados se recogen en la siguiente la Tabla 1.⁽¹⁴⁾

Años después del trasplante	OR de diagnóstico de cáncer de próstata (95% CI)
<3	0.63 (0.39–1.01)
3–6	0.71 (0.45–1.14)
6–9	0.93 (0.62–1.39)
9–12	0.74 (0.46–1.20)
≥12	0.97 (0.74–1.27)

Tabla 1. Probabilidad de desarrollar un cáncer de próstata en función del tiempo postrasplante.⁽¹⁴⁾

En el artículo *Breast Cancer and Transplantation* de la revista *American Journal of Transplantation* realizado por Wong, G et al. sobre cáncer de mama y trasplantes, se destaca que en líneas generales no hay un aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres RTR. La incidencia estandarizada de estas pacientes fue de 0,9. Sin embargo, sí se observó un mayor riesgo de esta neoplasia entre receptoras más jóvenes y en la población masculina receptora de trasplante renal el riesgo es 4 veces mayor que en comparación con población masculina general.⁽¹⁵⁾

Sobre el carcinoma hepatocelular asociado al virus de la hepatitis B (VHB) y al virus de la hepatitis C (VHC) destaca un estudio donde de 2944 RTR, 330 tenían VHB o VHC. De todos ellos, 14 desarrollaron un carcinoma hepatocelular, 6 estaban relacionados con VHB, seis con el VHC y 2 con la coinfección VHB y VHC. Lo que nos sitúa en un prevalencia del 4,2% de los pacientes que tenían hepatitis B o hepatitis C.⁽¹⁶⁾

Otras neoplasias, como el cáncer de pulmón tiene una SIR de 1,5-2 o en cáncer colorrectal 1,4-2,4. Este último con un riesgo 12 veces mayor que en población general, en el caso de cáncer de tiroides el riesgo es 7 veces mayor. La incidencia de cáncer de mama, ovario y útero no está aumentada, al igual que el cáncer de próstata. El hepatocarcinoma tampoco tiene aumento de incidencia, excepto en los pacientes con hepatitis B y hepatitis C.⁽⁹⁾

Por último, el estudio observacional a largo plazo *De novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study*, realizado por Fröhlich, FA et al. analizó la aparición de 179 neoplasias postrasplante en 154 pacientes con los resultados que se pueden observar en el Gráfico 1. ⁽¹⁷⁾

RCC = cáncer células renales, GIT = cáncer tracto gastrointestinal, URO = cáncer sistema urinario, LUNG = cáncer pulmón o bronquios, GYN = cáncer aparato reproductor femenino, HEMA = cánceres hematológicos y ELPT, CUP = cánceres de origen desconocido y OTHER = cáncer de piel, cabeza y cuello y SK.

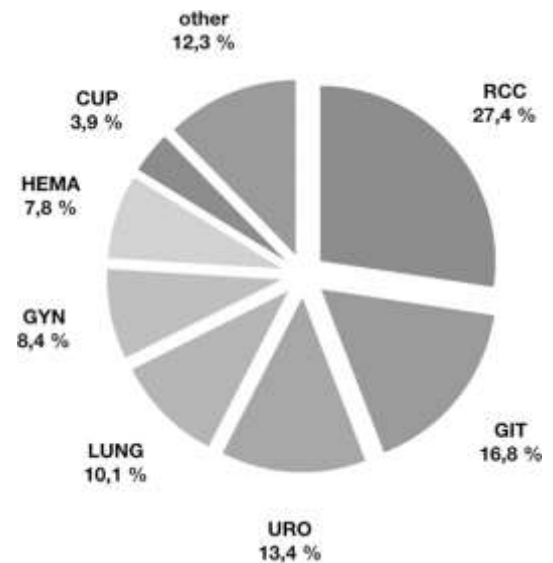


Gráfico 1. Distribución de 179 neoplasias en un estudio observacional. ⁽¹⁷⁾

4.5. Inmunosupresión y cáncer.

Inhibidores de mTOR (i-mTOR).

Según uno de los artículos del Proyecto Prometeo 2016 de la SEN, *Prevención del cáncer postrasplante renal: de los factores clásicos a la inmunosupresión*, con una evidencia moderada/alta, los inhibidores mTOR han demostrado una reducción del riesgo de neoplasias en general de 40% y hasta de un 60% en CCNM, en un metaanálisis. Afirman que desde diversos trabajos, el uso de i-mTOR redujo en un 60% el riesgo de cualquier tipo de neoplasia y en 56% el de cánceres sólidos en comparación con datos de los inhibidores de la calcineurina (ICN). En un ECA de 32.000 receptores, 5.700 se trataron con sirolimus (i-mTOR), la incidencia se redujo en un 26% en estos pacientes. ⁽¹⁸⁾

El estudio retrospectivo *The impact of switching to mTOR inhibitor-based immunosuppression on long-term non-melanoma skin cancer incidence and renal function in kidney and liver transplant recipients*, de la revista *Renal Failure* investigó el cambio a inmunosupresión basada en i-mTOR, evaluó 4536 RTR de los que 85 cambiaron a esta inmunosupresión. La tasa de desarrollo de CCNM ante del cambio era de 131 por 1000 años-paciente, la tasa de desarrollo de CCNM después del cambio a i-mTOR fue de 68 por 1000 años-paciente. De esta manera hubo un 50% menos de CCNM. ⁽¹⁹⁾ Otro estudio observacional retrospectivo analizó los casos de neoplasias en un grupo de RTR, se observó que los usuarios de i-mTOR tuvieron una menor incidencia de neoplasias que los no usuarios. ⁽²⁰⁾

Otro artículo de la revista *American Journal of Transplantation*, titulado *De novo or early conversion to everolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based*

linkage study trató la conversión de novo o temprana a everolimus (i-mTOR). Se observó que el uso de everolimus no se asoció con una reducción del riesgo de cáncer, sin embargo sí se observó una reducción del 56% para el CCNM en receptores con everolimus + ICN en dosis reducidas. ⁽²¹⁾

El artículo *The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine* de la revista *Kidney International* analiza la incidencia de neoplasias en pacientes tratados con everolimus (1,5mg y 3mg) + ciclosporina reducida frente a pacientes tratados con ciclosporina de exposición estándar con micofenolato de sodio y corticoesteroides. Refieren que everolimus 3mg + ciclosporina reducida se asoció con un menor riesgo de desarrollo de CCNM y cualquier otro tipo de neoplasias en comparación con la ciclosporina con micofenolato. Así como que los asignados con everolimus 3mg tienen tasa menores de cáncer que los asignados con everolimus 1,5mg. ⁽²²⁾

Inhibidores de la calcineurina (ICN).

Este grupo de fármacos inmunosupresores según varios artículos promueven el desarrollo y progresión de neoplasias, si bien se ha visto que no hay diferencias en la tasa de neoplasias entre tacrolimus o ciclosporina, fármacos que pertenecen a este grupo. Como se ha descrito anteriormente la conversión de estos a i-mTOR o la combinación de estos con ciclosporina reducida reduce el riesgo de cáncer. ^(10,18)

Ácido micofenólico (AMF).

El AMF no se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer en su uso in vivo, se ha investigado en numerosos estudios y no se ha encontrado aumento en la incidencia en comparación con otras terapia inmunosupresoras. Por otro lado, en un metaanálisis se ha analizado el uso de AMF frente a otras terapias y se ha observado que el uso de AMF frente a azatioprina se asocia con una disminución del 34% en la incidencia de cáncer. Respecto al uso de AMF frente a i-mTOR no se encontró ninguna asociación significativa en relación a la incidencia de cáncer. ^(18,23)

Azatioprina.

Se ha descrito hasta un riesgo de 8,8 veces mayor en el CCE comparado con otros pacientes no usaron azatioprina. Tiene una relación bien establecida con el cáncer cutáneo, pero no se ha encontrado aumento del riesgo de cáncer no cutáneo con el uso de este fármaco. En cambio, un artículo que analiza el cáncer en pacientes en diálisis y con trasplante renal describe que la azatioprina se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar linfomas y cáncer de vejiga, mama y cerebro. ^(10,18)

Belatacept.

Este fármaco se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar ELPT, no encontrándose riesgos en otros tipos de cáncer como el cáncer cutáneo, SK o carcinoma de próstata. En comparación con ICN, el Belatacept tiene un riesgo relativo similar. Un estudio de cohorte retrospectivo afirma que Belatacept reduce el riesgo de cáncer cutáneo en comparación con el uso de ICN. ^(10,18,24)

Corticoesteroides.

Se conoce mediante alguna evidencia experimental que estos fármacos aumentan el riesgo de desarrollo de alguna malignidad y se conoce una incidencia mayor en el SK en receptores que reciben estos fármacos durante periodos prolongados. Sin embargo, no hay disponibles datos de cáncer en RTR que solamente estén tratados con estos fármacos. ^(10,18)

4.6. Prevención de neoplasias.

Una revisión de la literatura denominada *Post-renal transplant malignancies: Opportunities for prevention and early screening*, realizada por Turshudzyan, A estudió la prevención y detección temprana de cáncer en el postrasplante renal refiere como medidas prevención para reducir la incidencia de neoplasias cutáneas limitar la exposición de la piel a la luz ultravioleta, realizar pruebas dermatológica frecuentes y usar retinoides profilácticos. Así, como pruebas endoscópicas regulares para los carcinomas gastrointestinales y para la ELPT, se recomienda una terapia antiviral postrasplante, ya que la incidencia de infección por VEB en el postrasplante es del 27,5-77,8%. ⁽²⁵⁾

Dos artículos del Proyecto Prometeo de 2016 (*Prevención del cáncer postrasplante renal: de los factores clásicos a la inmunosupresión y Evaluación y detección precoz del cáncer antes y después del trasplante renal*) analizan estrategias de prevención para determinadas neoplasias en el postrasplante renal, para ello se irán mostrando los resultados que se han encontrado en estos artículo de manera individualizada para cada neoplasia: ^(18,26)

Cáncer cutáneo: Determinadas guías recomiendan revisiones periódicas con exploración cutánea con un profesional cualificado para estos pacientes. Otra serie de medidas son minimizar la exposición solar de la piel, utilizar protección solar cutánea y otras medidas físicas, realizar educación para la salud sobre el riesgo y los factores de riesgo de este tipo de cáncer y por último la realización de autoexploraciones en búsqueda de lesiones.

ELPT: Se recomienda monitorizar la carga viral del VEB en el postrasplante, de tal manera que se realizará una vez en la primera semana, cada mes durante 3-6 meses, después cada 3 meses hasta el año y después de un rechazo agudo. En un metaanálisis se encontró que la inducción

de la inmunosupresión con basiliximab reducía el riesgo de neoplasia frente a timoglobulina.

Cáncer renal: Diversas guías recomiendan ecografías bianuales, aunque se ha descubierto que no resulta coste-eficaz y solo mejora marginalmente la mortalidad. Por otro lado la presencia de quistes renales sobre riñones nativos dispara de forma desproporcional la incidencia en el postrasplante donde dicha estrategia sí se recomienda.

Cáncer cérvix: La citología anual en mujeres trasplantadas de 18 a 69 años parece ser costo-efectiva y reducir la mortalidad por cáncer, de esta forma se pretende intensificar estos programas de detección precoz de cáncer con respecto a la población general. Otra estrategia de prevención es la vacunación frente al VPH.

Cáncer de mama: Se recomienda que sigan las mismas indicaciones de detección precoz que la población general, solo se sugiere adelantar el cribado mediante mamografías a los 40 años de edad, debido a la mayor agresividad en esta población trasplantada.

Cáncer de próstata: Se recomiendan las mismas estrategias de detección precoz que en la población general.

Cáncer colorrectal: Se aconseja que se sigan todas las recomendaciones de detección precoz que para la población general. Aun así se sugiere la colonoscopia como método de cribado preferido para trasplantados renales.

Otras neoplasias: Para cáncer de pulmón se recomienda realizar un TAC torácico en individuos de riesgo de manera periódica para esta población. Para el cáncer anogenital se ha observado que la vacunación para el VPH disminuye su incidencia, además se recomienda aprovechar los cribados de cáncer de cérvix para explorar también la zona anal y vulvar en mujeres.

Por otra parte, dos revisiones evaluaron la educación para la salud que se realiza en los pacientes sobre el cáncer cutáneo y el comportamiento que implica esto en ellos. Los resultados señalan que los pacientes después de una intervención educativa o a través de materiales educativos mejoran su comportamiento autoexploratorio, revisiones con dermatólogos y demás comportamientos dirigidos a la protección solar. ^(27,28)

Dos estudios encontrados han evaluado el comportamiento de los pacientes frente a la protección solar. Uno de ellos indica que la mayoría de RTR indicaba uso de protección solar, pero la tasa de uso de protectores solares no varió entre la etapa pretrasplante y la postrasplante en esta población. Otro expone un mayor cumplimiento en la protección solar mediante protectores solares en los receptores de trasplantes frente a la población general. ^(29,30)

Además, 5 artículos evalúan la prevención de CCNM. Recomiendan como medidas de prevención primaria destacan la fotoprotección, autoexploración y educación sanitaria para llegar a mejorar estos comportamientos preventivos y empoderar al paciente. La fotoprotección solar ha demostrado ser eficaz en la reducción, en gran cantidad de la incidencia de lesiones cutáneas pretumorales y un menor número de neoplasias. Como prevención secundaria encontramos la detección y tratamiento de las queratosis actínicas. ^(8,31-34)

Uno de ellos, *Omega-3 fatty acid intake and decreased risk of skin cancer in organ transplant recipients*, realizado por Miura, K et al. investigó el uso de ácidos grasos omega-3 y su papel en la prevención de este tipo de neoplasia, los resultados indicaron que el aumento en la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga se ha asociado de manera significativa con una disminución de CCNM. Se examinó la ingesta de EPA, DPA y DHA y se observó que aquellos pacientes con ingestas altas de EPA y DHA disminuían significativamente el riesgo de CCNM. ⁽³¹⁾

Por otro lado encontramos la quimioprevención, que tiene el fin de prevenir o retrasar la aparición de neoplasias, en este caso de CCNM. La mayoría de estos artículos han investigado el uso de la nicotinamida sobre esta neoplasia. La mayoría coinciden en que con el uso de este fármaco se logra prevenir en gran manera los CCNM, tratar las queratosis actínicas e incluso según afirma algún estudio tratar ciertos tipo de cáncer cutáneo. Ciertos artículos mantienen que el uso de este fármaco es seguro en otros pacientes, un ECA en fase II asegura que se ha asociado un mayor número de infecciones con el uso de este fármaco. ^(8,32-34)

Otros tipos de quimioprevención son los retinoides sistémicos, como la acitretina la que ha demostrado reducir de manera significativa la incidencia de queratosis actínicas y CCNM. La capecitabina, un fármaco quimioterapéutico, también ha demostrado reducir el riesgo de queratosis y CCNM, pero no hay suficientes datos sobre su seguridad en receptores de trasplantes. Por último, se ha demostrado que sesiones de terapia fotodinámica cada 3 meses en este tipo de pacientes reduce el riesgo de CCNM y queratosis actínicas, en estas últimas también permite su tratamiento. ^(8,34)

5. **DISCUSIÓN.**

5.1. **Epidemiología.**

Como se ha descrito, el CC es el tipo de cáncer que más afecta a los RTR, siendo el CCNM el que más veces se desarrolla con diferencia dentro de este tipo de neoplasias y la neoplasia que más comúnmente se da en toda esta población. El SK es otra de las neoplasias de este grupo que más se originan en estos pacientes, en los que se ha descubierto que tanto este SK como el CCNM tienen una incidencia y riesgo más elevado que en la población inmunocompetente. Todos estos datos se encuentran perfectamente respaldados y contrastados, contando con muy

buena evidencia al respecto, aportada en su mayoría por la SEN. ^(4,8)

Además de este aumento notorio de la incidencia, el CCNM se caracteriza por aparecer en edades más tempranas y por una mayor incidencia de tumores múltiples, el CBC tiene un comportamiento similar, el CCE es más agresivo y tiene una extensión e invasión mayor, con un mayor riesgo de metástasis a distancia. Las queratosis actínicas en esta población también son más frecuentes, numerosas y extensas, son lesiones que pueden progresar a un CCE. El SK por otro lado, suele ser más frecuente en los dos primeros años postrasplante con un afectación mayormente cutánea, aun así la visceral suele ser frecuente también. Sobre esta última neoplasia hay que destacar que su etiología está ligada al virus del herpes humano tipo 8 (VHH-8) que activa el factor de crecimiento endotelial vascular y de esta manera interactúa con la vía de señalización de m-TOR produciendo proliferación y supervivencia de las células endoteliales, por ello se ha visto que los i-mTOR producen un efecto beneficioso mejorando la supervivencia.

⁽⁸⁻¹⁰⁾

Como factores riesgo que encontramos comunes a todo este grupo de neoplasias, destaca la edad avanzada, el fototipo de piel, la exposición solar, el sexo masculino y el tiempo postrasplante (equivalente con la duración del tratamiento inmunosupresor) con un grado de evidencia alto. Entre otros factores de riesgo que se describen en otras citas, encontramos la historia de CC pretrasplante o de otras neoplasias previas, infecciones virales, genodermatosis, existencia de lesiones premalignas... La mortalidad de este grupo de neoplasias, que es el más común en estos RTR es de 35,27/100.000 personas-año. ^(4,8)

Pasando a la ELPT, esta se encuentra formada por una serie de situaciones patológicas que se caracterizan por una proliferación linfocitaria y que obviamente ocurren en receptores de trasplantes de órgano sólido. Como se ha comentado, esta patología constituye la segunda/tercera causa más frecuente de neoplasias en esta población, en la que el VEB es la principal causa de esta, causando la mayoría de estas neoplasias. Presenta una incidencia bimodal, de tal forma que se puede desarrollar de manera precoz durante el primer año postrasplante estando asociado esto a la seronegatividad para el VEB y tiene otro desarrollo más tardío tras el quinto año, siendo este más frecuente en ancianos. Todos estos datos tienen una gran bibliografía que los respalda, por lo que podemos afirmar que tienen un nivel alto de evidencia. Además, se ha descubierto que el tipo de medicación inmunosupresora y el estado inmunosupresor tiene relación con la ELPT, de tal forma que los pacientes que reciban una inmunosupresión muy potente o que reciban medicación de inducción como OKT o la timoglobulina (tipos de anticuerpos monoclonales) tienen mayor riesgo de desarrollarla. ^(4,11,12)

En cuanto al cáncer renal, esta es la neoplasia más común de órganos sólidos. Como factores de riesgo se ha observado que la presencia de enfermedad quística en riñones aumenta el riesgo de padecer este tipo de neoplasia así como el tiempo en diálisis, relacionándose entre sí, ya que

el 60-80% de los pacientes con más de 4 años en diálisis desarrollan esta enfermedad quística en sus riñones. Todo ello se describe con nivel de evidencia alto. No se describe un comportamiento diferente de esta neoplasia con respecto a la población general. ^(9,13)

En relación con otros tipo de neoplasias, los cánceres anogenitales, en su gran mayoría provocados por el VPH, presenta una incidencia mayor. Sin embargo, la incidencia en periodos de diálisis (pretrasplante o después del fallo del injerto) se redujo cuantiosamente, por tanto el riesgo de desarrollar de este tipo de neoplasias también está relacionado con la terapia inmunosupresora, reduciéndose este riesgo con la suspensión o reducción de esta. ^(9,35) En cambio, las neoplasias de próstata tienen una incidencia algo superior a la población inmunocompetente según un estudio de registro, aunque señalan que otros estudios no han encontrado aumento de incidencia, coinciden en que el comportamiento de este es similar, siendo la supervivencia muy parecida en ambos tipos de pacientes. ⁽¹⁴⁾ Por otro lado, en el cáncer de mama no se ha observado un aumento de la incidencia en mujeres, en hombres sí se ha visto que se ha multiplicado hasta por 4 el riesgo de desarrollar esta neoplasia y el comportamiento es más agresivo en RTR, debido en gran parte a la inmunosupresión, con una mortalidad de hasta el doble. ⁽¹⁵⁾

Así mismo, el hepatocarcinoma en pacientes con VHB o VHC presenta una incidencia aumentada y además, el pronóstico es significativamente peor a causa de la inmunosupresión. Se recomiendan fuertemente la prevención de este tipo de neoplasias frente a otras estrategias. No se ha notificado un aumento de la incidencia en RTR sin infección por VHB o VHC ^(9,16). Por el contrario, en el cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y cáncer de tiroides la incidencia y el riesgo de desarrollo de alguna de estas neoplasias sí es mayor. En la neoplasia pulmonar no se ha observado un aumento de la mortalidad, sobre el resto de neoplasias no se recoge información sobre su comportamiento y supervivencia. ⁽⁹⁾

Respecto al estudio observacional a largo plazo que analizó la aparición de neoplasias postrasplante en 154 pacientes, podemos comprobar como los resultados de ese estudio difiere en cuanto a los resultados obtenidos de toda esta bibliografía y los del propio estudio. Alguna de las incidencias de varias neoplasias son totalmente contradictorias entre este estudio y el resto de la bibliografía de esta revisión, en la que ciertos artículos exponen un nivel de evidencia alto para determinados datos. Analizando bien este estudio encontramos ciertas limitaciones, por ejemplo el número reducido de pacientes o la exclusión del CCNM de este estudio, la neoplasia que más incidencia tiene en estos pacientes. Por ende, al contrastar con los resultados que presentan un nivel alto de evidencia, sus limitaciones y no demostrar una clara evidencia científica no podemos extrapolar los resultados de este estudio a la población general. Si bien es cierto, que se necesita seguir investigando para conocer con certeza como se distribuyen las neoplasias en estos pacientes. ⁽¹⁷⁾

5.2. Inmunosupresión y cáncer.

El tratamiento inmunosupresor tiene un peso importante sobre el riesgo de neoplasias en RTR, además del efecto de inmunosupresión que provocan contra el sistema inmune provocando un aumento en la susceptibilidad de desarrollar infecciones o neoplasias (como complicaciones más importantes), la forma en la ejercen su acción en el organismo está relacionado con el riesgo de desarrollo de neoplasias e incluso como propio efecto adverso. Para ello, se han analizado los fármacos inmunosupresores que más se utilizan en este tipo de casos para ver cómo se relacionan con la aparición de neoplasias.

En cuanto a mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos), esta es una proteína que regula el crecimiento, metabolismo y división celular. Por ello los i-mTOR realizan su efecto inhibiendo esta vía de señalización, consiguiendo así un efecto inmunosupresor. Están formados por sirolimus y everolimus y como hemos podido comprobar en los resultados ejercen un efecto antineoplásico, frenan su desarrollo e incluso producen una regresión de ciertos tumores según varios artículos. (4,10,18)

De esta forma, en muchos casos recomiendan el uso de i-mTOR en pacientes que han desarrollado una neoplasia o que tienen un elevado riesgo de desarrollarla. Por ello, muchos artículos investigan el cambio de ICN a i-mTOR con esa misma finalidad, debido a que los ICN son los fármacos inmunosupresores más utilizados en receptores de trasplante renal. Los resultados indican que muchos pacientes se podrían beneficiar de esta situación y disminuir significativamente el riesgo de cáncer, sin embargo los pacientes con i-mTOR experimentan un riesgo mayor de rechazo del injerto. (4,8,19–21)

Ante esta situación, algunos estudios han evaluado el tratamiento con i-mTOR con dosis reducidas de ICN con resultados espectaculares. Este tratamiento combinado ha logrado conseguir disminuir el riesgo de neoplasias significativamente e incluso al nivel de la monoterapia con i-mTOR y disminuir los riesgos de rechazo del injerto renal. Por tanto, ha demostrado ser eficaces en la disminución de la incidencia de neoplasias y además ha demostrado seguridad. (4,22)

Con respecto a otros inmunosupresores, los ICN tienen efectos prooncogénicos pues inducen el desarrollo y progresión de neoplasias debido al aumento de la fabricación del factor de crecimiento transformador beta y de la inhibición de respuestas específicas antitumorales. (10,18) El AMF es un inhibidor no competitivo y reversible de la inosina monofostato deshidrogenasa, enzima clave en la proliferación de linfocitos T y B, no se han encontrado resultados que indiquen un aumento de riesgo de neoplasias con esta terapia, incluso se ha visto una disminución del riesgo frente a azatioprina. (18,23) La azatioprina es un antimetabolito que inhibe la síntesis de la purinas, integrándose en el ADN, interfiriendo así en la síntesis y metabolismo del ARN

previniendo la replicación génica y por ende la activación de los linfocitos T. Se han obtenido resultados que esta terapia inmunosupresora aumenta la incidencia de ciertas neoplasias. ^(10,18)

El Belatacept realiza su efecto inmunosupresor mediante la inhibición de la señal de coestimulación, se ha observado un aumento en la incidencia de ELPT con esta terapia y tiene un riesgo de neoplasias similar que los ICN ⁽¹⁸⁾ , mientras que en otro estudio se afirma que Belatacept reduce el riesgo de CC frente a los ICN.⁽²⁴⁾ Sobre el efecto que puedan tener los corticoesteroides hay controversia, debido a que estos fármacos tienen un efecto prooncogénico directo en las células linfoides, pero se utilizan siempre en combinación con otros fármacos inmunosupresores por lo que no hay información de pacientes que solo tomen este tipo de fármacos en el postrasplante para así evaluar el riesgo que tienen de desarrollar alguna neoplasia. ^(10,18)

Si bien los resultados obtenidos sobre los i-mTOR sobre su beneficio para reducir el riesgo de neoplasias en RTR y el efecto prooncogénico de los ICN y la azatioprina son certeros y con una buena evidencia al respecto, en otros fármacos inmunosupresores no es tan evidente la relación que pueden llegar a tener sobre las neoplasias. Como ocurre en el AMF, Belatacept o corticoesteroides, en los que se necesita más investigación al respecto. Como resultado de todo este análisis, se puede afirmar que el tipo de terapia inmunosupresora interviene directamente sobre el desarrollo de neoplasias y por tanto, las estrategias de prevención de estas la terapia inmunosupresora deben cobrar una importancia especial. Siempre hay que individualizar cada paciente y valorar la elección de una u otra terapia inmunosupresora considerando este riesgo de una manera primordial y trascendental.

5.3. Prevención de neoplasias.

Como se ha podido comprobar el cáncer es una de las principales complicaciones, llegando a ser una de las causas más comunes de fallecimiento en esta población. Tienen un riesgo mayor de desarrollar una neoplasia y de morir a causa de esta en comparación con la población general, debido a que esta patología tiene un pronóstico peor en estos RTR. Por ello, se tienen que considerar de manera esencial estrategias de prevención, con el objetivo principal de reducir en la medida de lo posible la incidencia de neoplasias y por tanto evitar una de las principales causas de muerte. De esta manera, se han encontrado recomendaciones para la prevención primaria de cáncer en RTR a través fundamentalmente de ejercicios de educación para la salud, empoderando al individuo para que llegue a conseguir un cambio de comportamientos hacia aquellos que resultan beneficiosos en materia de prevención de neoplasias. Estos cambios de hábitos y de comportamiento lamentablemente en numerosas ocasiones no son suficientes y se llega a originar una neoplasia. Es una situación bastante común y es el motivo por que se realizan estrategias de detección precoz (prevención secundaria) que tienen el objetivo que detectar neoplasias en estadios muy tempranos y poder intervenir de una manera efectiva, aplicando

tratamiento curativos y reduciendo así la mortalidad. ^(18,26)

Tal y como se ha expuesto en los resultados, muchos artículos han analizado las estrategias de prevención y detección precoz de cáncer en el postrasplante renal, algunos sobre un tipo concreto de neoplasia y otros las estrategias que se recomiendan en varias neoplasias diferentes. Para examinar mejor los resultados, se van a analizar primero todas las estrategias de prevención primaria en las diversas neoplasias y posteriormente se analizarán las estrategias de prevención secundaria correspondientes a la detección precoz de cáncer.

Entre los factores de riesgos de cáncer generales para toda la población, encontramos el consumo de alcohol y tabaco, el sobrepeso y la obesidad, la edad, una dieta con alto consumo de alimentos ultraprocesados y grasas trans, el sexo sin protección, las infecciones, radiación, contaminación y sustancias químicas... Todos estos factores de riesgo afectan también a nuestros RTR a la hora del desarrollo de neoplasias, sin embargo existen algunos factores de riesgo específicos para esta población que tienen un mayor peso en el desarrollo de algún tipo de neoplasias. Estos factores de riesgo son: la edad, virus prooncogénicos, antecedentes de neoplasias previas, duración de la ERC (tiempo en diálisis y desde el trasplante), exposición solar y la carga y el tipo de inmunosupresión. ⁽¹⁸⁾

Hay una gran cantidad de medidas de prevención primaria que pueden ayudar a intentar evitar el desarrollo de neoplasias. Para el cáncer cutáneo las medidas principales se basan en minimizar la exposición solar, usar protección solar de mínimo factor 30 e incluso otras medidas físicas como sombreros, gorros, ropa de manga larga... y realizar autoexámenes y vigilancia de piel. El CC es el cáncer más frecuente en estos RTR, siendo un potente factor de morbimortalidad, por tanto se debe persuadir y convencer a través de la educación para la salud en que deben seguir esta serie de medidas de manera seria. La información a los pacientes del riesgo que tiene el CC y de los factores de riesgo adicionales, se presenta como una medida que permite incrementar la conciencia de la situación y además, que facilite el seguimiento de las revisiones y las recomendaciones. ^(18,25)

En el caso de la ELPT, debido a que en su mayoría está causado por el VEB, las medidas de prevención van encaminadas a monitorizar la carga viral, para así realizar una detección precoz de la primoinfección de VEB en receptores seronegativos antes del trasplante. De esta manera, se pretende efectuar una intervención temprana a través del tratamiento mediante terapia antiviral para el VEB y así prevenir el riesgo de desarrollo de ELPT. La prevención de neoplasias anogenitales, entre ellas el cáncer de cérvix que es el más importante, se recomienda la vacunación frente al VPH. La vacunación frente al VPH reduce la incidencia de estas neoplasias siendo beneficiosa en RTR y además coste-efectiva. También se recomienda la educación de la conducta sexual en receptores con riesgo de contagio. ^(18,25,26)

Ante lo visto en los estudios sobre educación para la salud, está demostrado que las intervenciones educativas mejoran el comportamiento de los RTR, en este caso ante la exposición solar. Esto se debe, a que a menudo los pacientes no retienen la mayoría de la información que se le proporciona durante la evaluación inicial, de tal forma que estos pacientes deben ser reeducados en el periodo postrasplante, tras la estresante fase aguda del trasplante. Durante esta fase aguda, los pacientes se centran en sus problemas de salud, la supervivencia del injerto y efectos secundarios de los medicamentos en el postrasplante inmediato, por ello no retenían la información relacionada con los riesgos a largo plazo. Por tanto, las intervenciones en materia de educación para la salud dirigidas a mejorar los factores de riesgo son un buen arma como estrategia de prevención. ^(27,28)

Los estudios que han evaluado el comportamiento de los RTR frente a la protección tienen resultados finales diferentes como se ha podido comprobar, pero coinciden en una observación, aquellos RTR que no tuvieron una intervención sobre la educación en este ámbito fueron los que menos protección usaban contra el sol y aquellos autoinformados tampoco usaban mejores métodos. Recomiendan utilizar intervenciones educativas antes de la realización del trasplante, en aquellos que son candidatos al trasplante. Pudiendo esto resultar en un mejor uso a largo plazo de los métodos de protección solar en futuros RTR. Por ende, se comprueba como las intervenciones en educación para salud pueden a llegar ser muy efectivas y un gran aliado en la prevención de neoplasias. ^(29,30)

Dentro de los artículos que han investigado la prevención del CCNM, uno de los tipos de CC, las recomendaciones sobre prevención primaria son iguales que las mencionadas anteriormente en el CC. Sin embargo, encontramos además de estas recomendaciones, otros mecanismo de prevención como el consumo de ácidos grasos omega-3 o el uso de quimioprevención. En el caso de los ácidos grasos omega-3, se ha demostrado que el consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga tienen un riesgo menor de CCNM y tienen un papel protector relacionado con las propiedades antiinflamatorias de estos ácidos grasos, principalmente de EPA y DHA. ⁽³¹⁾

Respecto a la quimioprevención, debemos diferenciar aquella quimioprevención que usa para prevenir y reducir el riesgo de desarrollar una neoplasia, correspondiente a la prevención primaria y aquella quimioprevención que usa como tratamiento de algunas lesiones pretumorales e incluso en neoplasias ya desarrolladas, correspondiente a la prevención secundaria. Sobre prevención primaria de la quimioprevención, los artículos encontrados que investigan sobre esta solamente lo realizan en el CCNM. Todos coinciden en que la nicotinamida (vitamina B3) es eficaz para reducir el riesgo y la incidencia del CCNM en pacientes con alto riesgo, se ha demostrado que es segura, aunque un ECA en fase II ha encontrado un aumento de infecciones con su uso. Es una terapia que ha obtenido buenos resultados y que resulta coste-eficaz dado el bajo coste que tiene, por lo que se espera que sea un buen método a largo plazo. Se espera

más investigación a través de nuevos ensayos clínicos que refuten estos resultados encontrados. Otro tipo de terapia quimiopreventiva es el uso de retinoides sistémicos, la capecitabina y la terapia fotodinámica, las tres terapias han demostrado una disminución del riesgo de CCNM, los retinoides sistémicos de manera más significativa y la capecitabina con dudas sobre su seguridad al no tener datos suficientes. ⁽³²⁻³⁴⁾

En relación con la prevención secundaria, las pruebas de detección precoz de cáncer se recomiendan en la mayoría de neoplasias. Para el CC se recomienda revisiones periódicas con exploración cutánea por un dermatólogo, pero actualmente no existen estrategias de detección precoz de cáncer para el CC. En el cáncer renal, recomiendan como estrategias de detección precoz las ecografías bianuales, aunque no se ha demostrado que resulten muy eficaces, faltando evidencia que apoye esta estrategia. En la población general para el cáncer de cérvix existen pruebas de detección precoz como son el cribado mediante citologías cada varios años, se ha estudiado que estas mismas pruebas pero con una periodicidad anual desde los 18 a los 65 años pueden resultar coste-eficaces y coste-eficientes, obteniéndose una reducción de la mortalidad y por tanto un aumento de la supervivencia. ^(18,26)

Para el cáncer de próstata, cáncer de mama y cáncer colorrectal se recomiendan las mismas estrategias de detección precoz que en la población general. En el cáncer de próstata consisten en la determinación de antígeno específico prostático (PSA) de forma bianual en varones mayores de 50 años. En el cáncer de mama se recomienda realizar autoexploraciones y mamografía que en el caso de la población de RTR se sugiere adelantar su inicio a los 40 años. Además, se recomienda la colonoscopia como método de cribado preferente para el cáncer colorrectal. En el caso del cáncer de pulmón, se sugiere realizar un TAC torácico de manera periódica en pacientes con alto riesgo de desarrollar esta neoplasia, pacientes de 55 a 75 años fumadores o exfumadores en los últimos 15 años y con historia de exposición mayor o igual a 30 paquetes-año. Para los cánceres anogenitales existe una falta de estrategias de cribado, sin embargo se recomienda que se utilicen las exploraciones del cribado de cáncer de cérvix para explorar también la zona anal y vulvar en mujeres trasplantadas. ^(18,26)

En conclusión, las estrategias de prevención primaria encaminadas a reducir factores y prácticas de riesgo y educar a la población pueden resultar eficaces en ciertos tipos de neoplasias como en el CCNM y en la ELPT, además para el CCNM se ha descubierto que la ingesta de ácidos grasos omega-3 reduce su riesgo y que la quimiopreención también resulta eficaz. Pero además de lo comentado y la vacunación frente al VPH, reduciendo el riesgo de cáncer anogenital, no existen muchas más estrategias de prevención frente al resto de neoplasias. Las pruebas de detección precoz de cáncer también resultan eficaces en varios tipos de neoplasias, lo que sugiere que estos cribados de detección precoz frente al resto de medidas de prevención pueden resultar muy eficaces a la hora de aumentar la supervivencia de los RTR. Aun así, se necesita más investigación y resultados que demuestren evidencia científica en este ámbito.

6. CONCLUSIÓN.

Existe un aumento en la incidencia de neoplasias en pacientes RTR, siendo el CC, la ELPT y el cáncer renal los tipos de neoplasias más comunes en esta población, en los que el riesgo de que se desarrollen es muy superior al de la población general. La inmunosupresión juega un papel clave en el desarrollo de estas neoplasias y el tipo de terapia inmunosupresora que se utilice puede producir un aumento o disminución de este riesgo. Se ha descubierto que los i-mTOR tienen propiedades antitumorales, mientras que los ICN y la azatioprina tienen propiedades prooncogénicas y que la terapia combinada de i-mTOR con ciclosporina reducida ha resultado igual de eficaz en la reducción del riesgo que la monoterapia con i-mTOR y además tienen menor riesgo de rechazo del injerto.

Por último, las estrategias de prevención como la reducción de factores de riesgo, las intervenciones en educación, la vacunación y la quimioprevención, junto con las estrategias de detección precoz de cáncer resultan eficaces en términos de aumento de la supervivencia y por tanto del injerto. De esta manera, se ha encontrado la respuesta a la pregunta clínica que se ha planteado, determinándose que el desarrollo de neoplasias sí resulta clave en términos de supervivencia en estos pacientes y que existen ciertas estrategias encaminadas a la reducción de riesgos y detección precoz de estas neoplasias para mejorar la supervivencia.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Enfermedad Renal Crónica | Nefrología al día [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfermedad-renal-cronica-136>
2. Pautas de derivación a la Unidad de Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) | Nefrología al día [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-pautas-derivacion-unidad-enfermedad-renal-374>
3. Resultados globales del trasplante renal | Nefrología al día [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-resultados-globales-del-trasplante-renal-58>
4. Neoplasias en el Trasplante Renal | Nefrología al día [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://nefrologiaaldia.org/es-articulo-neoplasias-el-trasplante-renal-211>
5. Rodríguez Campo VA, Paravic Klijn TM. Enfermería basada en la evidencia y gestión del cuidado. Enfermería Global [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 May 17];10(24):0–0. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412011000400020&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. González P. Enfermería basada en la evidencia. Enferm Endosc Dig. 2019;6(2):31–5.
7. El diseño de preguntas clínicas en la práctica basada en la evidencia: modelos de formulación [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412016000300016

8. Actualización en cáncer de piel en receptores de un trasplante de órgano sólido | Nefrología [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-actualizacion-cancer-piel-receptores-un-articulo-X2013757518622232>
9. Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo | Nefrología [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-epidemiologia-del-cancer-el-trasplante-articulo-X2013757518622259>
10. Webster AC, Rosales BM, Thompson JF. Cancer in Dialysis and Transplant Patients. In: *Kidney Transplantation - Principles and Practice*. Elsevier; 2019. p. 591–607.
11. Trastornos linfoproliferativos postrasplante | Nefrología [Internet]. [cited 2022 May 17]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-trastornos-linfoproliferativos-postrasplante-articulo-X2013757518622240>
12. Wójciak M, Gozdowska J, Dęborska-Materkowska D, Perkowska-Ptasińska A, Kosieradzki M, Nazarewski S, et al. Posttransplant Lymphoproliferative Disorder in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*. 2018 Sep 1;50(7):2154–8.
13. Machhi R, Mandelbrot DA, Al-Qaoud T, Astor BC, Parajuli S. Characteristics and Graft Survival of Kidney Transplant Recipients with Renal Cell Carcinoma. *American Journal of Nephrology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 May 17];51(10):777–85. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/510616>
14. Bratt O, Drevin L, Prütz KG, Carlsson S, Wennberg L, Stattin P. Prostate cancer in kidney transplant recipients – a nationwide register study. *BJU International* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 17];125(5):679–85. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.15002>
15. Wong G, Au E, Badve S v., Lim WH. Breast Cancer and Transplantation. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 May 17];17(9):2243–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.14368>
16. Kanaan N, Raggi C, Goffin E, de Meyer M, Mourad M, Jadoul M, et al. Outcome of hepatitis B and C virus-associated hepatocellular carcinoma occurring after renal transplantation. *Journal of Viral Hepatitis* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 May 17];24(5):430–5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jvh.12655>
17. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier E v., Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLOS ONE* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 17];15(11):e0242805. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0242805>
18. Prevención del cáncer postrasplante renal: de los factores clásicos a la inmunosupresión | Nefrología [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-prevencion-del-cancer-postrasplante-renal-articulo-X2013757518622275>
19. Murray SL, Daly FE, O’Kelly P, O’Leary E, Deady S, O’Neill JP, et al. The impact of switching to mTOR inhibitor-based immunosuppression on long-term non-melanoma skin cancer incidence and renal function in kidney and liver transplant recipients. <https://doi.org/10.1080/0886022X20201785499> [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 May 18];42(1):607–12. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0886022X.2020.1785499>
20. Lim LM, Kung LF, Kuo MC, Huang AM, Kuo HT. Timing of mTORi usage and outcomes in kidney transplant recipients. *International Journal of Medical Sciences*.

2021;18(5):1179–84.

21. Ying T, Wong G, Lim W, Kanellis J, Pilmore H, Campbell S, et al. De novo or early conversion to everolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based linkage study. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 May 18];18(12):2977–86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.14948>
22. Lim WH, Russ GR, Wong G, Pilmore H, Kanellis J, Chadban SJ. The risk of cancer in kidney transplant recipients may be reduced in those maintained on everolimus and reduced cyclosporine. *Kidney International* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 May 18];91(4):954–63. Available from: <http://www.kidney-international.org/article/S0085253816306615/fulltext>
23. Hirunsatitpron P, Hanprasertpong N, Noppakun K, Pruksakorn D, Teekachunhatean S, Koonrungsomboon N. Mycophenolic acid and cancer risk in solid organ transplant recipients: Systematic review and meta-analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 May 18];88(2):476–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcp.14979>
24. Wang M, Mittal A, Colegio OR. Belatacept reduces skin cancer risk in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):996–8.
25. Turshudzhyan A. Post-renal transplant malignancies: Opportunities for prevention and early screening. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2021 Jan 1;26:100283.
26. Evaluación y detección precoz del cáncer antes y después del trasplante renal | Nefrología [Internet]. [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.revistanefrologia.com/es-evaluacion-deteccion-precoz-del-cancer-articulo-X2013757518622267>
27. Rashti SL. Themes in Literature Related to Incidence, Risk, and Prevention of Cancer in Solid-Organ Transplantation Recipients on Immunosuppressive Therapy. *Cancer Nursing* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 May 18];42(1):E28–35. Available from: https://journals.lww.com/cancernursingonline/Fulltext/2019/01000/Themes_in_Literature_Related_to_Incidence,_Risk,.15.aspx
28. Patel PH, Bibee K, Lim G, Malik SM, Wu C, Pugliano-Mauro M. Evaluating Retention of Skin Cancer Education in Kidney Transplant Recipients Reveals a Window of Opportunity for Re-education. *Transplantation Proceedings*. 2017 Jul 1;49(6):1318–24.
29. Gellén E, Papp BG, Janka EA, Gáll T, Paragh G, Emri G, et al. Comparison of pre- and post-transplant sun-safe behavior of kidney transplant recipients: What is needed to improve? *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 May 18];34(5):322–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/phpp.12387>
30. Leung VKY, Dobbins SJ, Goodman DJ, Kanellis J, Chong AH. Skin cancer history, sun-related attitudes, behaviour and sunburn among renal transplant recipients versus general population. *Australasian Journal of Dermatology* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 May 18];59(2):e106–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajd.12591>
31. Miura K, Way M, Jiyad Z, Marquart L, Plasmeijer EI, Campbell S, et al. Omega-3 fatty acid intake and decreased risk of skin cancer in organ transplant recipients. *European Journal of Nutrition* 2020 60:4 [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2022 May 18];60(4):1897–905. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-020-02378-y>
32. Yélamos O, Halpern AC, Weinstock MA. Reply to ‘A phase II randomized controlled trial

- of nicotinamide for skin cancer chemoprevention in renal transplant recipients.' *British Journal of Dermatology* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 May 18];176(2):551–2. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.15203>
33. Drago F, Ciccarese G, Cogorno L, Calvi C, Marsano LA, Parodi A. Prevention of non-melanoma skin cancers with nicotinamide in transplant recipients: a case-control study. *European Journal of Dermatology* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 May 18];27(4):382–5. Available from: http://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/prevention_of_non_melanoma_skin_cancers_with_nicotinamide_in_transplant_recipients_a_case_control_study_309635/article.phtml?tab=texte
 34. Thet Z, Lam AK, Ranganathan D, Aung SY, Han T, Khoo TK. Reducing non-melanoma skin cancer risk in renal transplant recipients. *Nephrology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 18];26(11):907–19. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nep.13939>
 35. Reinholdt K, Thomsen LT, Dehlendorff C, Larsen HK, Sørensen SS, Hædersdal M, et al. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: A Danish nationwide, registry-based cohort study. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 19];146(9):2413–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32565>
 36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021 Jun 1;134:178–89.