

Alteraciones neoplásicas en el paciente trasplantado renal. Una revisión sistemática

Irene Guillén-Gómez¹, Marina Blanco-García¹, Susana Aránega-Gavilán¹, Rodolfo Crespo-Montero^{1,2,3}

¹ Departamento de Enfermería. Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba. España

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. España

³ Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba. España

Como citar este artículo:

Guillén-Gómez I, Blanco-García M, Arenaga-Gavilán S, Crespo-Montero R. Alteraciones neoplásicas en el paciente trasplantado renal. Una revisión sistemática. *Enferm Nefrol* 2022;25(3):204-15

Correspondencia:

Irene Guillén Gómez
ireneguillen25@gmail.com

Recepción: 05-07-2022

Aceptación: 18-08-2022

Publicación: 30-09-2022

RESUMEN

Introducción: El trasplante renal se ha destacado como la mejor terapia renal sustitutiva para la enfermedad renal crónica terminal, aunque conlleva una serie de riesgos entre los que el cáncer se destaca cada vez más, por lo que parece importante determinar el impacto que tiene en esta población.

Objetivo: Conocer y sintetizar la evidencia científica acerca de la incidencia de neoplasias en pacientes trasplantados renales, así como las variables relacionadas con las mismas.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática en la que se incluyeron 14 artículos procedentes de las bases de Pubmed, Scopus, Scielo, WOS y Google Académico. Como términos MeSH se utilizaron: *neoplasias* (neoplasms), *trasplante de riñón* (kidney transplantation), *incidencia* (incidence), *riesgo* (risk), *factores de riesgo* (risk factors). Se incluyeron artículos originales en inglés y español, en población trasplantada adulta.

Resultados: Se incluyeron 14 artículos de diseño observacional. De la revisión emergieron como principales variables: incidencia general, datos demográficos y tratamientos previos, otras características asociadas, tumores más frecuentes y medidas preventivas.

Conclusiones: La incidencia de neoplasias en el paciente trasplantado es alta, sobre todo en la edad avanzada y pacientes con tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y azatioprina siendo este último, junto al trasplante procedente de cadáver, los principales factores de riesgo encontrados. Los cánceres de piel no melanoma son los más prevalentes y

como medidas de prevención se destaca llevar a cabo un cribado rutinario, fomento de una vida saludable, y promoción y potenciación de la vacunación de la hepatitis B.

Palabras clave: neoplasias; trasplante de riñón; incidencia; factores de riesgo.

ABSTRACT

Neoplastic alterations in the renal transplant patient. A systematic review

Introduction: Renal transplantation has been considered the best renal replacement therapy for end-stage chronic kidney disease, even though it carries a number of risks among which cancer is increasingly prominent. Therefore, it is necessary to determine the impact on this population.

Objective: To understand and synthesise the scientific evidence on the incidence of neoplasms in renal transplant patients, as well as the related variables.

Methodology: A systematic review was carried out including 14 articles from Pubmed, Scopus, Scielo, Web of Science and Google Scholar databases. The MeSH terms used were: neoplasms, kidney transplantation, incidence, risk, risk factors. Original articles written in English and Spanish, studying adult transplanted population were included.

Results: Fourteen articles with observational design were included. The main variables that emerged from the review

were: overall incidence, demographic data and previous treatments, other associated characteristics, most frequent tumours and preventive measures.

Conclusions: The incidence of neoplasms in transplant patients is high, especially in the older age group and in patients with immunosuppressive treatment with cyclosporine and azathioprine; the latter, together with transplantation from cadaver, being the main risk factors found. Non-melanoma skin cancers are the most prevalent and prevention measures include routine screening, promotion of a healthy lifestyle, and promotion and enhancement of hepatitis B vaccination.

Keywords: neoplasms; kidney transplantation; incidence; risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) es una patología clínica cada vez más frecuente en la sociedad que se relaciona entre otras complicaciones con fallo renal y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, se estima que la cantidad de personas que la padecen y que reciben, por tanto, tratamiento renal sustitutivo, bien con diálisis o bien con trasplante renal, aumente de forma exponencial en los años venideros¹.

La ERCA es una de las más importantes causas de mortalidad en la actualidad, mostrando, en este sentido, mayores tasas de mortalidad aquellos pacientes que se mantienen en tratamiento renal sustitutivo con diálisis (166 por 1000 años-paciente) en comparación con aquellos que se someten a un trasplante renal (29 por 1000 años-paciente)^{2,3}. De este modo, el trasplante renal (TR) constituye el mejor tratamiento para esta patología, brindando a esta población una mayor esperanza y calidad de vida^{2,4}. Sin embargo, no está exento de riesgos, por lo que es importante que se lleve a cabo un seguimiento estricto acerca de las posibles complicaciones que se asocian a esta opción terapéutica⁵. La mayoría de estas complicaciones, están relacionadas con la inmunosupresión y efectos adversos de la misma, destacando las cardiovasculares, metabólicas, oncológicas o complicaciones infecciosas, entre otras, siendo estas, las que mayores tasas de incidencia y mortalidad presentan⁶.

Las complicaciones cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte en trasplantados renales, representando la cifra del 30% de toda la mortalidad en esta población⁷; sin embargo, el cáncer se ha convertido en la segunda causa de mortalidad, con una tasa del 24%⁸⁻¹⁰.

Para los pacientes trasplantados renales, el riesgo tanto de padecer como de fallecer por cáncer, es aproximadamente de 2 a 3 veces superior en comparación con la población

general de la misma edad y sexo^{11,12}. En lo que a datos de incidencia se refiere, la incidencia acumulada de neoplasia de novo postrasplante es de un 9 a 10% después de 10 años del TR¹³, aumentando la cifra al 10-27% a los 20 años¹⁴. Sin embargo, el mayor pico de incidencia se da entre los 3-5 años postrasplante, aunque esto varía en función de la edad del receptor y el tipo de neoplasia¹⁵.

Con respecto a los tipos de cáncer, se han identificado una amplia variedad, entre los que destacan entre otros los cánceres de piel no melanoma, trastorno linfoproliferativo postrasplante y otra amplia gama de tumores de órganos sólidos¹⁶⁻¹⁹.

Existen factores de riesgo que pueden ser específicos para alguno de los cánceres anteriormente mencionados, pero existen otros más generales como por ejemplo la edad, el sexo masculino, el tiempo de diálisis previo, tipo de donante, el nivel de inmunosupresión y el periodo postrasplante entre otros varios^{13,20,21}.

Finalmente por tanto, podemos decir que los pacientes trasplantados renales presentan un alto riesgo de padecer complicaciones neoplásicas debido a reacciones adversas de los tratamientos inmunosupresores, así como consecuencia de su historial médico, tanto previo como posterior al trasplante⁶, motivo por el que creemos relevante llevar a cabo esta revisión, ya que este problema irá en aumento ante el mayor número de trasplantes renales que se realizan año tras año, así como la mayor supervivencia alcanzada por estos pacientes.

Por todo ello nos planteamos como objetivo principal de este estudio conocer y sintetizar la evidencia existente acerca de la incidencia de neoplasias malignas en la población trasplantada renal.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática, en base a la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)²²:

1. Formulación de la pregunta de investigación de acuerdo con la estructura PICO: población, intervención, comparador y resultados (outcomes).
2. Planteamiento de la estrategia de la búsqueda para la identificación de estudios.
3. Extracción de datos.
4. Análisis de los datos obtenidos.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica ha sido llevada a cabo en varias bases de datos tratando de obtener así la mayor producción científica posible sobre el citado tema de estudio. Las bases de datos que fueron consultadas fueron Pubmed, Scielo, Scopus, Web of Science (WOS) y Google Académico.

El periodo de consulta comenzó a mediados del mes de enero de 2022 finalizando el mismo durante el mes de marzo del mismo año.

La búsqueda se inició en la base de datos Pubmed seguida de Scielo. Posteriormente se accedió a las bases de Scopus y WOS a través de la Biblioteca Virtual de la Universidad de Córdoba para, finalmente, finalizar la búsqueda en la base de datos de Google Académico.

El método de búsqueda varió en función de la base de datos utilizada. Las palabras clave utilizadas en varias bases de datos fueron: *neoplasias* (neoplasms), *trasplante de riñón* (kidney transplantation), *incidencia* (incidence), *riesgo* (risk), *factores de riesgo* (risk factors). Los términos Mesh empleados a partir de los cuales se obtuvieron los mayores resultados fueron: (Neoplasms [MeSH Terms]) AND (Kidney transplantation [MeSH Terms]) englobando estos términos casi todos los resultados obtenidos a partir de las palabras clave anteriormente mencionadas, por lo que los artículos fueron seleccionados a través de estos últimos términos.

Criterios de inclusión

- Artículos de pacientes con TR sobre incidencia de distintos tipos de neoplasias.
- Artículos de los últimos 5 años (incluyendo 2016).
- Artículos en español e inglés.

Criterios de exclusión

- Artículos centrados en población pediátrica.
- Revisiones bibliográficas.

Selección de artículos

Una vez establecida la estrategia de búsqueda, se procedió a la misma. El proceso de búsqueda de los estudios se puede observar en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1).

Con las combinaciones de los términos MeSH indicados con anterioridad, se encontraron un total de 3406 artículos entre todas las bases de datos sin incluir la búsqueda final en Google Académico, de los que se eliminaron los 34 manuscritos duplicados. Finalmente, fueron preseleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión/exclusión una cantidad de 135 artículos. Cabe mencionar que en la base de datos de Scopus, el total de artículos encontrados fueron 7809, pero sólo se pudo tener acceso a texto completo a 3.000 de ellos, alcanzando de este modo, la cifra mencionada con anterioridad (tabla 1).

Finalmente, la búsqueda finalizó en la base de Google Académico, en la que se obtuvieron 17.600 resultados. La gran mayoría no se ajustaban a los criterios de inclusión/exclusión por lo que, tras la eliminación de 891 duplicados, tan solo fueron preseleccionados 21 de ellos (tabla 2).

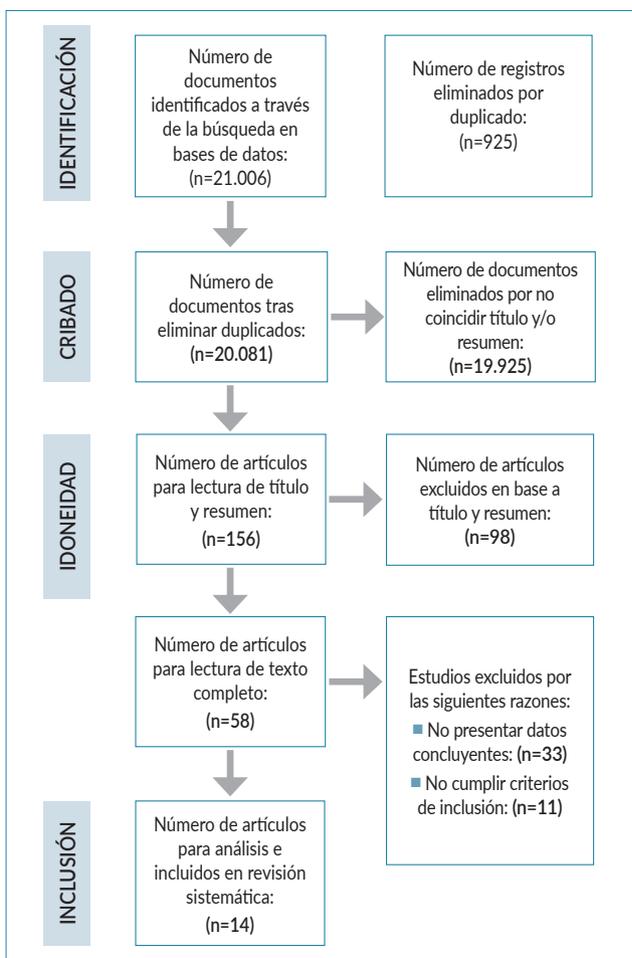


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

Tabla 1. Artículos preseleccionados para el estudio en la 1ª búsqueda.

Bases de datos	PUBMED	SCIELO	SCOPUS	WEB OF SCIENCE (WOS)	Total artículos
Artículos encontrados	288	11	7809 (3000)	107	3406
Artículos preseleccionados	82	5	41	7	135

Tabla 2. Artículos preseleccionados para el estudio en la 2ª búsqueda.

Bases de datos	GOOGLE ACADÉMICO	Total artículos
Artículos encontrados	17600	17600
Artículos preseleccionados	21	21

Por último, tras leer más detenidamente los 156 artículos preseleccionados, se excluyeron nuevamente aquellos que no se ajustaban verdaderamente a los criterios, por lo que finalmente se incluyeron 14 artículos (tabla 3).

Tabla 3. Artículos preseleccionados y seleccionados en ambas búsquedas.

Bases de datos	PUBMED	SCIELO	SCOPUS	WOS	GOOGLE ACADÉMICO	Total artículos
Artículos encontrados	288	11	7809 (3000)	107	17600	21006
Artículos preseleccionados	82	5	41	7	21	156
Artículos seleccionados	9	1	2	0	2	14

Evaluación de la calidad de los artículos

La calidad de los artículos seleccionados se determinó de acuerdo con las listas de verificación establecidas por STROBE²³.

Análisis de artículos

De los artículos seleccionados finalmente se ha obtenido información acerca de las neoplasias en la población trasplantada renal, concretamente acerca de la prevalencia e incidencia de estas, datos sociodemográficos, factores de riesgo y algunos de medidas preventivas.

Síntesis de los resultados

De un total de 156 artículos preseleccionados, se excluyeron 98 durante la revisión de títulos y resúmenes. De los 58 artículos restantes, tras la lectura completa de los mismos fueron eliminados 33 de ellos, quedando de este modo un

total de 25. Finalmente, solo 14 de ellos fueron seleccionados por cumplir con los criterios de inclusión/exclusión.

RESULTADOS

Selección de los artículos

Los 14 artículos seleccionados fueron de diseño observacional. En concreto, se han incluido 10 estudios de cohorte retrospectivos, 2 de casos y controles y 2 de corte transversal. En la **tabla 4** se muestran las principales características de los artículos seleccionados.

Análisis de los resultados

■ **Incidencia general de neoplasias.**

A lo largo de esta revisión ha quedado reflejado que la incidencia del cáncer es mayor en la población trasplantada

Tabla 4. Tabla resumen de la extracción de datos de los artículos.

Autor (año)	Muestra	Diseño de Estudio	Resultados Principales	Calidad evidencia
Basic-Jukic et al. (2018) ²⁴ .	1.884 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	La incidencia de MNP fue mayor en trasplantados renales que en la población general, siendo más prevalente en hombres que en mujeres. La aparición de múltiples neoplasias malignas fue mayor en pacientes tratados con ciclosporina o azatioprina. Las primeras neoplasias malignas primarias más frecuentes fueron los cánceres de piel seguidos de los tumores renales.	12/22
Zilinska et al. (2017) ²⁵ .	1.421 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	La incidencia de tumores fue mayor en hombres que en mujeres. Los cánceres de piel fueron los carcinomas con mayor prevalencia situándose los tumores renales en segundo lugar. Se observaron mejores resultados en los pacientes tratados con inhibidores del receptor de interleucina-2. La edad del receptor, orden de trasplante, causa primaria de insuficiencia renal, el tratamiento inmunosupresor en el momento del trasplante y la aparición de la malignidad, el historial de tratamiento antirrechazo y el tiempo de aparición de neoplasias tras el trasplante no influyeron en la supervivencia de aquellos pacientes con enfermedades malignas.	13/22

Autor (año)	Muestra	Diseño de Estudio	Resultados Principales	Calidad evidencia
Vieira et al. (2016) ²⁶ .	2.358 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	La aparición de neoplasias de novo tuvo una mayor prevalencia en varones. El género del receptor, antigüedad de diálisis, número de trasplantes renales, edad y sexo del donante, antecedentes de rechazos previos o desajustes de HLA no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin cáncer. Sin embargo, la edad del receptor, supervivencia del injerto y tipo de donante sí. La neoplasia más frecuente fue el carcinoma de células escamosas.	12/22
Gioco et al. (2019) ²⁷ .	535 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	La incidencia de las neoplasias fue mayor en hombres. El riesgo de tumores es mayor para aquellos que estén asociados a infecciones víricas como es el caso del sarcoma de Kaposi o el trastorno linfoproliferativo postrasplante y para aquellos relacionados con los factores de riesgo específicos, como es el caso del cáncer renal, siendo este el más diagnosticado de novo.	16/22
Abdelfadil Elserwy et al. (2017) ²⁸ .	100 pacientes de trasplante renal.	Estudio retrospectivo Caso-control.	El sarcoma de Kaposi fue el cáncer más frecuente y también el que mejor tasa de supervivencia conllevaba. Los tumores sólidos fueron los segundos más comunes, y de estos, el más frecuente fue el carcinoma hepatocelular. La hemodiálisis pretrasplante y la consanguinidad representaron dos significativos factores de riesgo y el tratamiento inmunosupresor con azatioprina también se relacionó con mayores tasas de malignidad.	14/22
Fröhlich et al. (2020) ²⁹ .	1.417 pacientes de trasplante renal	Estudio retrospectivo Caso-control.	La aparición de neoplasias fue más frecuente en pacientes sometidos a retrasplantes, en aquellos que recibieron riñones de donantes vivos, los que tuvieron una mayor duración de diálisis pretrasplante y finalmente aquellos de sexo masculino. El tipo de carcinoma más frecuente fue el de células renales.	16/22
Heo et al. (2018) ³⁰ .	1.343 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	El cáncer de tiroides fue la malignidad postrasplante más frecuente. El riesgo de la aparición de sarcoma de Kaposi fue el más elevado entre todas las malignidades presentadas. El riesgo de neoplasias fue mayor en mujeres que en hombres.	15/22
Teo et al. (2019) ³¹ .	489 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	El mayor porcentaje de las personas con malignidades fueron hombres. La mayoría de los pacientes que desarrollaron neoplasias postrasplante recibieron riñones de donantes fallecidos. La glomerulonefritis crónica fue la etiología más común entre los pacientes con neoplasias postrasplante. La neoplasia maligna más frecuente fue la enfermedad linfoproliferativa postrasplante. El tratamiento inmunosupresor con ciclosporina presentó un mayor riesgo para el desarrollo del cáncer.	16/22
Imamura et al. (2020) ³² .	1.973 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	Las neoplasias malignas más frecuentes fueron los trastornos linfoproliferativos postrasplante seguidos muy de cerca por los cánceres de piel. Una mayor edad del receptor, mayor duración de diálisis pretrasplante y antecedentes de transfusión constituyeron predictores importantes en la aparición del cáncer.	17/22

Autor (año)	Muestra	Diseño de Estudio	Resultados Principales	Calidad evidencia
Jeong et al. (2020) ³³ .	9.915 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	La neoplasia maligna postrasplante más frecuente fue el cáncer de tiroides. La incidencia de malignidad postrasplante y mortalidad asociada fue mayor en mujeres que en hombres. La edad avanzada y el fracaso del injerto fueron factores de riesgo relacionados con las neoplasias postrasplante.	16/22
Nejatifar et al. (2020) ³⁴ .	549 pacientes de trasplante renal.	Estudio transversal retrospectivo.	Las neoplasias más frecuentes fueron las cutáneas, y, dentro de estas, el cáncer de piel no melanoma y el sarcoma de Kaposi. La edad de los receptores de trasplante y el tratamiento inmunosupresor con azatioprina interferían e incrementaban la probabilidad de malignidad postrasplante.	13/22
Benoni et al. (2020) ³⁵ .	12.984 pacientes de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	El cáncer de piel no melanoma fue el más frecuente. La incidencia del cáncer era mayor en hombres que en mujeres, y, a mayor edad en el momento del trasplante, mayor riesgo de malignidad. Antecedentes de cánceres previos al trasplante también representó un aumento en la tasa de cáncer postrasplante.	16/22
Schrem et al. (2016) ³⁶ .	1.665 receptores de trasplante renal.	Estudio de cohortes retrospectivo.	Las principales neoplasias desarrolladas postrasplante fueron: el carcinoma de células renales, cáncer de próstata, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama y cáncer de pulmón. La duración de la diálisis pretrasplante no influyó de manera importante en el riesgo de desarrollo del cáncer. La edad avanzada en el momento del trasplante, índice de masa corporal alto, enfermedad renal poliquística autosómica dominante y la nefropatía diabética fueron factores de riesgo independientes de cáncer.	17/22
Helmy et al. (2016) ³⁷ .	262 receptoras de trasplante renal.	Estudio transversal retrospectivo.	Las neoplasias de mayor incidencia fueron las dermatológicas seguidas en segundo lugar por el cáncer de mama. El segundo trasplante se relacionó con un mayor riesgo para el desarrollo de malignidades postrasplante.	14/22

Abreviaturas: MNP: Múltiples neoplasias primarias, HLA: antígeno leucocitario humano.

que en la general, y, por tanto, una complicación potencial a tener en cuenta en estos pacientes²⁴⁻³⁷.

Entre los 14 artículos analizados, las cifras de incidencia del cáncer en general oscilan entre el 4,3% de uno de los artículos²⁸ hasta el 17,05% de otro de ellos³⁵. En el total de artículos revisados, la incidencia general de alteraciones neoplásicas ha sido aproximadamente un 10%, teniendo en cuenta, que algunos pacientes desarrollaron más de un solo tumor^{26,29,32,35-37}.

■ **Sexo y edad de los pacientes**

De los 14 artículos analizados, el 100% de estos mostraban datos acerca de las variables demográficas de la población de estudio.

Con respecto al sexo de los pacientes, a excepción de un solo artículo en el que dicha población fue exclusivamente

femenina³⁷, el resto nos ha permitido observar y comprobar la diferencia entre ambos sexos²⁴⁻³⁶.

Comenzando con la incidencia del cáncer, es destacable que en estos 13 artículos restantes²⁴⁻³⁶, todos ellos reflejan una incidencia mayor en hombres que en mujeres, en una proporción aproximada del 65% frente al 35%. Sin embargo, también hay que tener en cuenta, que, en casi la totalidad de estos, la mayor parte de la población que se sometía a un TR era masculina, a excepción de dos artículos en los que predominaba el sexo femenino, aunque también se obtuvo mayor incidencia del cáncer en hombres^{31,34}. De este modo, si analizásemos la incidencia de manera individualizada entre sexos, los resultados son más similares. Concretamente la incidencia general de tumores en el sexo masculino alcanza la cifra aproximada de un 8,17%, mientras que la femenina estaría ligeramente disminuida alcanzando la cifra de

un 6,9%, resultados que demuestran que la incidencia, por tanto, es parecida entre ambos sexos.

De hecho, muchos de estos estudios analizaban si el sexo verdaderamente influía en el desarrollo de esta complicación, y, en todos ellos a excepción de uno, se obtuvo un resultado negativo, no mostrando de este modo una asociación significativa entre el género y la aparición de neoplasias malignas tal y como se ha obtenido en el resultado anteriormente mencionado^{26,28,29,31,33,34}.

En lo que respecta a la edad de los pacientes, la media aproximada de edad en la que con mayor frecuencia aparecen neoplasias postrasplante es de 53 años, incluyendo en este resultado a ambos sexos. En uno de estos estudios, sí que se ha obtenido como resultado que los hombres diagnosticados con cáncer eran mayores en comparación con la población femenina²⁷. Son varios los artículos que recalcan que la incidencia de alteraciones neoplásicas es mayor a medida que la edad aumenta en el momento del trasplante³³⁻³⁶, llegando uno de ellos a la conclusión de que esta incidencia es aún mayor a partir de los 62 años aproximadamente³⁶. Por tanto, se puede afirmar que existe mayor incidencia de malignidad en los pacientes trasplantados renales de edad avanzada, siendo varios estudios los que concluyen que la edad puede ser un posible factor desencadenante de neoplasias^{25,26,28,31-37}.

En este sentido, es importante diferenciar cuando hablamos de la edad del receptor y cuando nos referimos a la edad del donante.

En lo que respecta a la edad del receptor, en la mayoría de los artículos se concluyó que sí influía significativamente en la supervivencia y el desarrollo de cáncer postrasplante^{26,32-36}. Sin embargo, en 5 de los artículos restantes no se obtuvo una diferencia significativa en los resultados, por lo que no se consideró un principal factor de riesgo^{25,28,31,37}.

Finalmente, en lo que a la edad del donante se refiere, solo 2 artículos analizaron esta variable, alcanzando ambos los mismos resultados y no considerando, por tanto, la edad del donante como un factor a tener en cuenta^{26,28}.

■ Tipos de inmunosupresores

Son varios los estudios, que aportan datos acerca del tratamiento inmunosupresor que seguía la población en el momento del estudio^{24-29,31-34}. En muchos de ellos se usaron tratamientos inmunosupresores de inducción incluyendo principalmente a la globulina antitimocitaria y al basiliximab como fármacos principales de este grupo^{24,25,27,29,32-34}. Sin embargo, un estudio también utilizó como inducción el daclizumab³⁴, y otro, a los inhibidores de calcineurina, ácido nucleico metabólico, esteroides y, finalmente, el inhibidor de rapamicina en mamíferos (mTORi)³¹, tratamiento, que generalmente en el resto de los artículos, fue usado como tratamiento de mantenimiento. Dentro de este último tratamiento mencionado, se incluyen sobre todo a la ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato, everolimus, este-

roides, sirolimus y en algunos casos a la prednisolona^{24,26-29,32-34}.

En algunos de estos artículos, no se encontraron asociaciones significativas entre el tratamiento inmunosupresor, el cáncer, y su supervivencia, sin embargo, sí que se encontraron asociaciones significativas en cuanto a incidencia^{25,32}. Concretamente, los pacientes que recibieron tratamientos con ciclosporina y azatioprina, fundamentalmente, mostraron una mayor tasa de malignidad en comparación con el resto de la población^{24,28,31,34}.

Finalmente, aunque en una minoría de los estudios, se incluyó como agente inmunosupresor al mTORi^{25,32}. Mientras que en uno de ellos²⁵, la conversión a este tipo de inmunosupresor consiguió unas mejores tasas de supervivencia y función renal, en el otro³², no mostró resultados significativos en cuanto a su papel en la morbilidad por cáncer.

■ Otras características asociadas/predisponentes

A lo largo de varios estudios han quedado reflejados la existencia de varios factores que aumentan e inciden directamente en la probabilidad de desarrollar neoplasias malignas postrasplante^{25,26,28,29,31-37}:

-Tipo de donante.

Se han observado diferencias en la probabilidad de desarrollo de alteraciones neoplásicas en función de si el trasplante procede de un donante vivo o de un donante cadáver. En este sentido, son varios los estudios que aportan datos acerca de esta variable^{26,29,31,32,35}.

De forma unánime, todos los estudios aquí incluidos muestran datos acerca de la existencia de una mayor prevalencia del cáncer en aquellos pacientes que recibieron el trasplante procedente de un donante fallecido^{26,29,31,32,35}. Sin embargo, a pesar de esta mayoría de pacientes que cumplían este criterio, dos de estos estudios, al analizar este factor como de riesgo, llegaron a la conclusión de que no había una importancia o diferencia significativa en lo que respecta al tipo de donante^{31,35}.

-Duración y tratamiento con diálisis.

Muchos de los pacientes que reciben un trasplante renal, previamente llevan un periodo de tiempo determinado, en tratamiento con diálisis. En este sentido, varios estudios han aportado datos acerca de si el periodo de tiempo en diálisis, y la diálisis en sí, influyen de alguna manera en el desarrollo de neoplasias malignas^{26,28,29,31,32,35,36}.

Con respecto a este factor, los datos muestran resultados muy parejos. Concretamente 4 estudios determinaron que el tiempo en diálisis previo al trasplante no influía de manera significativa en la aparición de tumores postrasplante^{26,31,35,36}. Sin embargo, estos resultados se enfrentan a los encontrados en los 3 estudios restantes, en los que un mayor tiempo en diálisis previo al trasplante, y el haberse sometido a tratamiento con hemodiálisis demuestra una asociación mayor con el riesgo de neoplasias malignas^{28,29,32}.

-Número de trasplantes previos.

De los 14 artículos analizados, solo 4 de ellos mostraron datos y resultados acerca de este factor^{25,26,29,37}. La mitad de ellos sostenía que los antecedentes de trasplantes previos no influían significativamente ni en la supervivencia ni en el desarrollo de tumores^{25,26}. Sin embargo, los 2 artículos restantes mostraron resultados completamente opuestos, llegando a la conclusión de que el someterse a un mayor número de trasplantes previos aumentaba el riesgo, y se asociaba con la aparición de estas alteraciones postrasplante^{29,37}.

-Enfermedad renal previa.

En 5 estudios, se aporta información respecto a la influencia de la enfermedad renal de base con el desarrollo de neoplasias^{25,28,31,35,36}. En uno de estos estudios³¹, se recalca que la etiología más común que presentaban los pacientes que posteriormente desarrollaron tumores postrasplante era la glomerulonefritis; sin embargo, a pesar de esta mayor prevalencia en esta patología, varios estudios entre los que se incluye este último, reflejan que la enfermedad renal de base que presentasen los pacientes no tenía una importancia significativa en cuanto a la aparición de estas neoplasias^{25,28,31,35}. Finalmente, en otro de los estudios se incluyeron otras etiologías, como por ejemplo la nefropatía diabética y la enfermedad renal poliquística autosómica dominante que presentaban mayores tasas de neoplasias malignas, actuando de este modo como factores de riesgo³⁶.

-Otros factores.

Además de los principales factores asociados expuestos anteriormente, a lo largo de todos estos estudios, se tuvieron en cuenta también otros muchos. Algunos de estos, llegaron a mostrar una importancia significativa como factores de riesgo, pero la gran mayoría, no mostraron grandes asociaciones con el desarrollo del cáncer postrasplante. De este modo, también se obtuvieron resultados acerca de la consanguinidad, infecciones, transfusión de sangre, supervivencia del injerto, etnia, tabaquismo, anticoncepción o exposición al sol entre otros^{26,28,29,31-35,37}. Dentro de estos, los que en algún estudio han llegado a tener importancia significativa, destacamos la consanguinidad, supervivencia del injerto, transfusiones previas de sangre e infecciones^{26,28,32,33,35}. El resto, no tuvieron relación significativa como factores predisponentes.

-Tumores más frecuentes.

De entre todos los artículos analizados, en 7 de ellos, se ha mostrado que las neoplasias que aparecieron con mayor frecuencia en el periodo postrasplante fueron las neoplasias cutáneas^{24,25,27,28,34,35,37}. Hay que destacar, además, que, de los 7 restantes, en 3 de ellos se excluyeron el cáncer de piel no melanoma, por lo que estos resultados podrían llegar a incrementarse. Sin embargo, en uno de estos 3, a pesar de la exclusión de este tipo de neoplasias, se obtuvo que el tumor más frecuente fue el sarcoma de Kaposi, incluyéndose este como un tipo más de cáncer de piel²⁷. Por otro lado, en otro de los 7 artículos restantes,

a pesar de que a nivel global las neoplasias cutáneas se encontraban en segundo lugar por debajo de los cánceres no cutáneos no linfomatosos, a nivel individual, el cáncer más frecuente de todos fue el carcinoma de células escamosas, siendo este, un ejemplo más de cáncer de piel²⁶. Es importante destacar en este aspecto, que dentro de los cánceres de piel se incluyen el carcinoma de células basales, el de células escamosas y el sarcoma de Kaposi y, de todos estos, los dos primeros forman parte de los cánceres de piel no melanoma. A modo general, en aquellos casos en los que se especificaba el tipo de cáncer de piel desarrollado, se ha observado que los cánceres de piel más frecuentes son los no melanoma^{24-26,34,35}.

Otro de los cánceres más observado en esta población, fue el cáncer renal y de células renales. En este aspecto es importante destacar que, de los 3 estudios, en los que se excluye el cáncer de piel no melanoma, en 2 de ellos, el tumor más diagnosticado fue el de células renales^{29,36}. Este tipo de neoplasia se ha observado en 11 de los 14 artículos seleccionados, estando en la mayor parte de ellos entre los tres más frecuentes^{24-27,29-33,35,36}.

Por otro lado, también se destaca la presencia de los cánceres linfoproliferativos post-trasplante incluyéndose dentro de estos, el linfoma no Hodgkin, sobre todo. Esta clase de tumor también se encontró entre los más desarrollados en varios de estos artículos, concretamente, en 5 de ellos, representando en 2 el primer puesto en frecuencia, y en el resto encontrándose entre los 3 primeros^{26,31,32,35,36}.

Una neoplasia que también se encontraba entre las más frecuentes en otros 5 de los artículos fue el cáncer de colon o colorrectal. Este tipo de cáncer se suele encontrar en la mayoría de estos artículos entre el segundo y tercer puesto, con una incidencia de entre el 9-12%^{25,26,31,33,35}.

Finalmente, no solo se han desarrollado estas 4 clases de neoplasias malignas, sino que existe una amplia variedad de ellas. Son muchos los estudios en los que la incidencia del cáncer de mama también es muy significativa, llegando a representar en algunos casos porcentajes de hasta el 14,1%^{26,30-32,36,37}. Por otro lado, también se han obtenido datos significativos en lo que respecta a los tumores urogenitales, que han llegado a alcanzar cifras de entre el 9,7 hasta el 13,40% de incidencia^{29,31}. El cáncer de tiroides también se llegó a reconocer como la entidad más frecuente en 2 de los artículos con cifras comprendidas entre el 14 y el 23%^{30,33}.

Para finalizar, hay otras muchas neoplasias, que, aunque en menor frecuencia, también se han desarrollado en esta población como, por ejemplo, los cánceres de estómago, hígado, pulmón, próstata, cerebro o vulvas entre otros^{30,31,33,35-37}.

-Medidas de prevención.

La prevención no ha formado parte de las variables de

ninguno de estos estudios, pero en muchos de ellos, sí que se han ofrecido recomendaciones y datos acerca de esta.

En primer lugar, es importante potenciar la importancia de llevar a cabo un cribado rutinario para toda esta población, ya que, de este modo, se contribuye a una detección temprana de los tumores malignos y por tanto también a un tratamiento precoz, consiguiendo así mejores tasas de incidencia, morbilidad y mortalidad asociada^{25,27,29,30,35,37}.

De forma más específica para algunas neoplasias también se han dado algunas recomendaciones enfocadas principalmente a las modificaciones del estilo de vida. En primer lugar, dado que hay cierta incidencia del cáncer de pulmón entre esta población, se debe alentar a estos receptores de trasplante a que abandonen el hábito tabáquico fundamentalmente^{24,30,33}. En esta población también se recomienda el uso de la tomografía computarizada de baja dosis para su detección precoz^{30,33}.

Por otro lado, en lo que respecta al cáncer de hígado, este está muy relacionado con la hepatitis B; por tanto, se debería hacer una actuación directa sobre esta infección. Para ello, se debe promover y potenciar la vacunación entre esta población, de manera que antes de someterse a dicho trasplante, se encuentren vacunados frente a esta patología^{30,32}.

Finalmente, como medidas de prevención generales, además del cribado inicial, se debe fomentar el llevar una vida lo más saludable posible, con la realización de ejercicio físico, no llevando malos hábitos ni tabáquicos ni alcohólicos y llevando una dieta saludable tratando de prescindir sobre todo de alimentos picantes debido a su relación con el cáncer de estómago^{24,33}.

DISCUSIÓN

Tras llevar a cabo la lectura de todos los artículos incluidos en esta revisión sistemática, se ha podido evidenciar que la incidencia de neoplasias malignas es una complicación potencial en la población trasplantada renal, teniendo una alta tasa de incidencia. Este dato ha quedado reflejado en otros muchos estudios, llegándose a mencionar, que el riesgo de desarrollar cualquier tipo de tumor en esta población es de 4,1 veces mayor en comparación con la población general³⁸. Además, aunque se conoce que el desarrollo de tumores es un riesgo asociado a cualquier tipo de trasplante, existe un respaldo científico en el que se demuestra que la incidencia de esta complicación es mucho mayor en trasplantados renales que en trasplantados cardíacos o hepáticos principalmente³⁹.

En lo que respecta a los datos demográficos, nuestros resultados muestran una clara evidencia de que la edad avanzada presenta una prevalencia mayor a diferencia del sexo, en el que se obtienen resultados parejos. Sin embargo, estos resul-

tados causan controversia, ya que, al igual que hay evidencia que respalda estos resultados, también se han encontrado resultados contrarios principalmente en lo que respecta a la edad. Concretamente, dos estudios han evidenciado que en sus resultados la mayor tasa de malignidad se presenta en edades más jóvenes, evidenciando que es necesario seguir investigando acerca de esta variable en futuros estudios^{40,41}.

Son pocos los estudios incluidos en esta revisión que incluyen como inmunosupresor al mTORi, siendo actualmente, un foco importante de investigación. En esta revisión no se consiguieron unos resultados concluyentes en este aspecto, mostrándose controversia entre los artículos en los que se incluyó^{25,32}. De este modo, accediendo a la evidencia actual, se puede decir que el uso de mTORi muestra resultados favorables entre esta población. En primer lugar, este tipo de inmunosupresor ha mostrado un papel protector en lo que respecta a la disminución del riesgo, tanto de aparición como de recaída, de neoplasia maligna, así como también ha evidenciado la obtención de una baja tasa de rechazo al injerto y un mantenimiento de una función renal estable⁴²⁻⁴⁴. Sin embargo, este fármaco no está exento de riesgos, destacando entre estos la proteinuria, la dislipemia y la anemia, por lo que deberá utilizarse bajo unas indicaciones muy precisas y en unas condiciones determinadas⁴⁴.

En lo que a factores de riesgo se refiere, a lo largo de esta revisión se han podido desarrollar y obtener resultados de varios de ellos. Mientras que, en la gran mayoría de artículos revisados, no se encontró una evidencia significativa entre el sexo y el desarrollo de tumores postrasplante, Yeh et al. (2020), en su estudio, obtuvo como factores de riesgo propios en trasplantados renales el sexo femenino, el ser portador de la hepatitis B y el uso del micofenolato³⁹. En esta presente revisión, los tratamientos inmunosupresores que se asociaron a un mayor riesgo de malignidad fueron la ciclosporina y la azatioprina, por lo que, a estos, y según lo recientemente expuesto, se les podría añadir el micofenolato.

El cáncer de piel es la neoplasia más frecuente observada en esta población según se demuestra a lo largo de toda esta revisión, y quedando además respaldado por otros muchos estudios^{39,40,45,46}. Los pacientes con inmunosupresión de por vida, tienen grandes riesgos de sufrir lesiones en la piel. En este sentido no sólo se incluyen las neoplasias cutáneas, sino que también se incluyen las infecciones (sobre todo verrugas virales), el acné o la hiperplasia de glándulas sebáceas entre otras⁴⁷. En su estudio, Zavaratto E et al. (2019), llevaron a cabo un análisis acerca de los principales factores de riesgo para el cáncer de piel no melanoma; siendo este, el tipo de cáncer de piel más evidenciado en nuestros resultados, y llegaron a concluir que el sexo masculino, la edad avanzada en el momento del trasplante, el fototipo claro, el lentigo solar y los antecedentes de quemaduras solares así como de daño actínico crónico contribuyen de manera significativa en la aparición de este tipo de tumores. De esta forma evidenciaron la necesidad de llevar a cabo un cribado dermatológico para cada uno de los trasplantados renales de forma periódica⁴⁸.

Finalmente, hay muy poca evidencia acerca de posibles recomendaciones para la prevención de la aparición de estas complicaciones. Sin embargo, a las recomendaciones ya aportadas en esta revisión podemos añadir otras exclusivas para el cáncer de piel. Concretamente, la reducción de la exposición de la piel a la luz ultravioleta, las consultas dermatológicas frecuentes o el uso de retinoides profilácticos han resultado de ayuda para la reducción de la aparición de estas malignidades⁴⁹.

Limitaciones del estudio

Esta revisión sistemática presenta algunas limitaciones. En primer lugar y la principal de ellas, la búsqueda bibliográfica. A pesar de haber obtenido un alto número de resultados en todas las bases de datos utilizadas, la gran mayoría de los artículos no incluían datos generales acerca de la incidencia de neoplasias en esta población, tratando principalmente sobre neoplasias específicas o no centrándose específicamente en pacientes renales, sino en la población trasplantada general. Por este motivo, el número de artículos aquí incluido ha sido bastante reducido en comparación con los resultados obtenidos en la búsqueda. Por otro lado, la evaluación de la calidad de la evidencia ha demostrado un nivel medio, por lo que los resultados obtenidos en esta revisión deberían ser considerados cautelosamente.

Consideraciones prácticas

Consideramos que esta revisión puede ayudar tanto a los profesionales sanitarios como a la población general a concienciarse acerca de los riesgos de someterse a un trasplante, concretamente en este caso, a uno renal. Además, al evidenciar los pocos datos de prevención que aquí se incluyen, es una buena forma de potenciar la necesidad de llevar a cabo estudios que puedan colaborar y aportar más datos al respecto. Finalmente, al conocer los posibles factores de riesgo, también es una buena oportunidad de dar a conocer cómo podemos intentar evitar o al menos reducir la probabilidad de aparición de malignidades postrasplante.

De acuerdo con los resultados obtenidos en esta revisión, podemos resumir como principales conclusiones:

- Existe una alta incidencia de alteraciones neoplásicas entre la población trasplantada renal, constituyendo esta una de las principales complicaciones de dicho trasplante, siendo más prevalente en la edad avanzada y en aquellos pacientes con tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y azatioprina.
- Como principales factores de riesgo o predisponentes destacan el tipo de tratamiento inmunosupresor y el trasplante procedente de donante fallecido.
- Los cánceres de piel son los tumores más frecuentes entre todos los reportados por la evidencia, destacando principalmente los cánceres de piel no melanoma, incluyéndose en estos el carcinoma de células basales y el de células escamosas.

- Entre las medidas de prevención se destaca el llevar a cabo un cribado rutinario, fomento de una vida saludable, y promoción y potenciación de la vacunación de la hepatitis B entre esta población.

Los profesionales de enfermería tienen un papel importante tanto en la prevención, como en los cuidados de estas alteraciones neoplásicas, especialmente en las consultas de seguimiento de los pacientes trasplantados de riñón. En estas consultas, además de los controles clínicos habituales (constantes, peso), control de la adherencia al tratamiento farmacológico (inmunosupresores), dieta y hábitos de vida, el profesional de enfermería debe colaborar en la prevención de las neoplasias, teniendo en cuenta el aumento de la incidencia de las mismas y el aumento de la expectativa de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Los autores declaran no haber recibido financiación alguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodrigo-Orozco B. Prevención y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC). *Rev Med Clín Las Condes* 2010; 21(5):779-89.
2. United States Renal Data System: 2017 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2017 [consultado 10 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.usrds.org/>.
3. Rama I, Grinyo JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(9):511-9.
4. Sprangers B, Nair V, Launay-Vacher V, Riella LV, Jhaveri KD. Risk factors associated with post-kidney transplant malignancies: an article from the Cancer-Kidney International Network. *Clin Kidney J* 2018;11(3):315-29.
5. Morath C, Müller M, Goldschmidt H, Schewenger V, Opelz G, Zeier M. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1582-8.
6. Cohen-Bucay A, Gordon CE, Francis JM. Non-immunological complications following kidney transplantation. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-194.
7. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a

- scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(5):434-80.
8. Malysko J, Bamias A, Danesh FR, Debska-Slizien A, Gallieni M, Gertz MA, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: kidney disease in hematological malignancies and the burden of cancer after kidney transplantation. *Kidney Int* 2020;98(6):1407-18.
 9. ANZDATA. ANZDATA: 41st Annual ANZDATA Report [Internet]. 2018 [consultado 10 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-41st-annual-report-2018-anzdata/#:~:text=The%2041st%20Annual%20ANZDATA%20Report,within%20Australia%20and%20New%20Zealand.>
 10. McCaughan JA, Courtney AE. The clinical course of kidney transplant recipients after 20 years of graft function. *Am J Transplant* 2015;15(3):734-40.
 11. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, T-Van Leeuwen M, Stewart JH, Law M, et al. Cancer Incidence Before and After Kidney Transplantation. *JAMA* 2006;296(23):2823-31.
 12. Au E, Wong G, Chapman JR. Cancer in kidney transplant recipients. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:508-20.
 13. ANZDATA. ANZDATA 36th Annual Report 2013: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry [Internet]. 2014 [consultado 10 Abr 2022]. Disponible en: <https://www.anzdata.org.au/report/anzdata-36th-annual-report-2013/>.
 14. Gallagher MP, Kelly PJ, Jardine M, Perkovic V, Cass A, Craig JC, et al. Long-term cancer risk of immunosuppressive regimens after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(5):852-8.
 15. Acuna SA, Huang JW, Scott AL, Micic S, Daly C, Brezden-Masley C, et al. Cancer Screening Recommendations for solid organ transplant recipients: A systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Am J Transplant* 2017;17(1):103-14.
 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.
 17. Collins L, Asfour L, Stephany M, Lear JT, Stasko T. Management of Non-melanoma Skin Cancer in Transplant Recipients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2019;31(11):779-88.
 18. Kumar R, Khosla D, Kapoor R, Bharti S. Small intestinal lymphoma in a post-renal transplant patient: a rare case with late presentation. *J Gastrointest Cancer* 2014;45 (Supl 1):S2-5.
 19. Pérez-Sáez MJ, Canal C, Cofan F, Errasti P, Jimeno L, López-Oliva M, et al. Epidemiología del cáncer en el trasplante renal: incidencia, prevalencia y factores de riesgo. *Nefrología Sup Ext [Internet]*. 2018 [consultado 10 Abr 2022]; 9(1):24-36. Recuperado a partir de: [https://www.revistanefrologia.com/es-epidemiologia-del-cancer-el-trasplante-articulo-X2013757518622259.](https://www.revistanefrologia.com/es-epidemiologia-del-cancer-el-trasplante-articulo-X2013757518622259)
 20. Ma MK, Lim WH, Turner RM, Chapman JR, Craig JC, Wong G. The risk of cancer in recipients of living-donor, standard and expanded criteria deceased donor kidney transplants: a registry analysis. *Transplantation* 2014;98(12):1286-93.
 21. Wong G, Turner RM, Chapman JR, Howell M, Lim WH, Webster AC, et al. Time on dialysis and cancer risk after kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):114-21.
 22. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin* 2010;135(11):507-11.
 23. Vandembroucke J, Von E, Altman D, Gøtzsche P, Mulrow C, Pocock S, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit* 2009;23(2):1-28.
 24. Basic-Jukic N, Kirincich J, Jelakovic B, Kastelan Z. Multiple Primary Malignancies in Renal Transplant Recipients: a Single Centre Retrospective Cohort Study. *Kidney Blood Press Res* 2018;43:1034-41.
 25. Zilinska Z, Sersenova M, Chrastina M, Breza SR J, Bena L, Baltsova T, et al. Occurrence of malignancies after kidney transplantation in adults: Slovak multicenter experience. *Neoplasma* 2017;64(2):311-7.
 26. Vieira P, Barreto P, Pedroso S, Almeida M, Martins LS, Días L, et al. Malignancy after renal transplantation: a single-centre experience. *Port J Nephrol Hypert [Internet]*. 2016 [consultado 11 Abr 2022]; 30(3):205-9. Disponible en: [http://hdl.handle.net/10400.16/2243.](http://hdl.handle.net/10400.16/2243)
 27. Gioco R, Corona D, Agodi A, Privitera F, Barchitta M, Giacquinta A, et al. De Novo Cancer Incidence and Prognosis After Kidney Transplantation: A Single Center Analysis. *Transplantation Proceedings* 2019;51(9):2927-30.
 28. Abdelfadil Elserwy N, Elden Lotfy E, Ashraf Fouda M, Ibrahim Mahmoud M, Farouk Donia A, Elsayed Mashaly M, et al. Postrenal Transplant Malignancy: Incidence, Risk Factors, and Prognosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017; 28(3):579-88.
 29. Fröhlich FA, Halleck F, Lehner L, Schrezenmeier EV, Naik M, Schmidt D, et al. De-novo malignancies after kidney transplantation: A long-term observational study. *PLOS ONE* 2020;15(11).

30. Heo J, Noh O, Oh YT, Chun M, Kim L. Cancer risk after renal transplantation in South Korea: a nationwide population-based study. *BMC Nephrol* 2018;19(1):311.
31. Teo SH, Lee KG, Lim GH, Koo SX, Ramirez ME, Chow KY, et al. Incidence, risk factors and outcomes of malignancies after kidney transplantation in Singapore: a 12-year experience. *Singapore Med J* 2019;60(5):253-9.
32. Imamura R, Nakazawa S, Yamanaka K, Kakuta Y, Tsutahara K, Taniguchi A, et al. Cumulative cancer incidence and mortality after kidney transplantation in Japan: A long-term multicenter cohort study. *Cancer Med* 2020;10(7):2205-15.
33. Jeong S, Lee HS, Kong SG, Kim DJ, Lee S, Park MJ, et al. Incidence of malignancy and related mortality after kidney transplantation: a nationwide, population-based cohort study in Korea. *Sci Rep* 2020;10(21398).
34. Nejatifar F, Monfared A, Khosravi M, Lebadi M, Shakiba M, Mokhtari G, et al. Incidence and Risk Factors of Post-renal Transplantation Malignancies in North of Iran, A 20-year Experience. *Iran J Kidney Dis*. [Internet]. 2020 [consultado 14 Abr 2022]; 14(6):439-47. Disponible en: <http://www.ijkd.org/index.php/ijkd/article/view/5861/1214>.
35. Benoni H, Eloranta S, Dahle DO, Svensson MHS, Nordin A, Carstens J, et al. Relative and absolute cancer risks among Nordic kidney transplant recipients- a population-based study. *Transpl Int* 2020;33(12):1700-10.
36. Schrem H, Schneider V, Kurok M, Goldis A, Dreier M, Kaltenborn A, et al. Independent Pre-Transplant Recipient Cancer Risk Factors after Kidney Transplantation and the Utility of G-Chart Analysis for Clinical Process Control. *PLOS ONE* 2016;11(7).
37. Helmy S, Marschalek J, Bader Y, Koch M, Schmidt A, Kanzler M, et al. Risk Factors for De Novo Malignancies in Women After Kidney Transplantation: A Multicenter Transversal Study. *International Journal of Gynecological Cancer* 2016;26(5):967-70.
38. Lee KF, Tsai YT, Lin CY, Hsieh CB, Wu ST, Ke HY, et al. Cancer Incidence among Heart, Kidney, and Liver Transplant Recipients in Taiwan. *PLOS ONE* 2016;11(5).
39. Yeh CC, Khan A, Muo CH, Yang HR, Li PC, Chang CH, et al. De Novo Malignancy After Heart, Kidney, and Liver Transplant: A Nationwide Study in Taiwan. *Exp Clin Transplant* 2020;18(2):224-33.
40. Park B, Yoon J, Choi D, Kim HJ, Jung YK, Kwon OJ, et al. De novo cancer incidence after kidney and liver transplantation: Results from a nationwide population based data. *Sci Rep* 2019;9(17202).
41. Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D, Cimaglia C, Cancarini G, Serraino D, et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997-2012. *J Nephrol* 2017;30(6):851-7.
42. Hou YC, Chang YC, Luo HL, Lu KC, Chiang PH. Effect of mechanistic target of rapamycin inhibitors on postrenal transplantation malignancy: A nationwide cohort study. *Cancer Med* 2018;7(9):4296-307.
43. Cheung CY, Man Ma MK, Chak WL, Chau KF, Wai Tang SC. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant recipients with de novo cancers. *OncoTarget* 2017;8(27):44833-41.
44. Mesa-Ramírez L, Gómez-Vega JC, Pino-Escobar J, Rivera LM, Manzi-Tarapues E, Posada-Chávez JG, et al. Clinical Outcomes after switch to mTOR inhibitors in kidney transplant recipients. *Rev Colomb Nefrol* 2018;5(1):26-35.
45. Rahatli S, Altundag O, Ayvazoglu-Soy E, Moray G, Haberal M. Posttransplant Malignancies in Adult Renal and Hepatic Transplant Patients. *Exp Clin Transplant* 2020;18(4):470-3.
46. Marconi B, Campanati A, Giannoni M, Ricotti F, Bianchelli T, Offidani A. Analysis of neoplastic skin complications in transplant patients: experience of an Italian multidisciplinary transplant unit. *G Ital Dermatol Venereol* 2020;155(3):325-31.
47. Oh CC, Lee HY, Tan BK, Assam PN, Kee TYS, Pang SM. Dermatological conditions seen in renal transplant recipients in a Singapore tertiary hospital. *Singapore Med J* 2018; 59(10):519-23.
48. Zavattaro E, Fava P, Veronese F, Cavaliere G, Ferrante D, Cantaluppi V. Identification of Risk Factors for Multiple Non-Melanoma Skin Cancers in Italian Kidney Transplant Recipients. *Medicina* 2019;55(6):279.
49. Turshudzhyan A. Post-renal transplant malignancies: Opportunities for prevention and early screening. *Cancer Treatment and Research Communications* 2021; 26(100283).

