

Patología ginecológica en mujeres con trasplante renal

Jorge Lopez-Olmos¹

Resumen

Objetivo: Estudio de la patología ginecológica en mujeres afectas de trasplante renal.

Diseño: Estudio de edad, paridad, abortos, nuligestas, menopáusicas, edad a la menarquía y a la menopausia, antecedentes médicos y quirúrgicos, indicación, tipo y año del trasplante renal, antecedentes ginecológicos y patología actual. Se realiza exploración ginecológica, toma de muestras para citología cervicovaginal, ecografía transvaginal, y en algunos casos: solicitud de mamografías, muestra para virus del papiloma (VPH-ADN), cultivo bacteriológico o de ITS (infecciones de transmisión sexual).

Resultados: En 11 años (2008-2018), sobre 51,342 consultas, tenemos 23 casos de trasplante renal (TR), representan 0,044 %. La edad media fue 56 años (entre 29 y 74). Paridad media, 2,26 (0-7). Hubo 2 nuligestas (8,69 %), y 17 menopáusicas (73,91 %). Sólo 6 casos eran menores de 45 años (26,08 %). Todos los casos eran IRC (insuficiencia renal crónica). Tenían: HTA en 47,82 %, diabetes en 13,04 %. Un caso de 60 años, padecía EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) por tabaquismo, y falleció por insuficiencia respiratoria en relación a adenocarcinoma de pulmón. 5 casos tenían histerectomía y 3 casos de menopausia precoz quirúrgica. En la patología actual: condilomas vulvares, miomas, cistocele, rectocele, desfondamiento de cúpula vaginal, e hipermenorreas anemizantes.

Las citologías fueron todas normales, excepto 3 casos con vaginosis bacteriana, y un caso con LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Las ecografías fueron normales, así como las mamografías, en los casos practicados. El análisis de VPH-ADN fue negativo en 3 casos, y positivo en uno, el cual se negativizó a los 4 años.

Conclusiones: Con TR, hay que hacer controles anuales de citología cervicovaginal, VPH-ADN, colposcopia y biopsia si procede, y ver vulva y ano. Vacunar de VPH previamente al TR, si no la tuviera, y hacer las exploraciones pertinentes para detectar otros tipos de tumores en relación a la historia previa de la paciente.

PALABRAS CLAVE

Trasplante renal; Citología; VPH-ADN; Ecografía vaginal; Mamografías.

Gynecologic pathology in women with renal transplantation

Recibido: 18 de junio de 2024

Aceptado: 25 de septiembre de 2024

Abstract

Objective: Study of gynecologic pathology in women affected by renal transplantation.

Design: We conducted a study on age, parity, abortions, nulligravides, menopausal women, age at menarche, age at menopause, medical and surgical history, indication, year and type of renal transplantation, gynecologic history, and current pathology. We performed gynecologic exploration, cervical cytology, transvaginal sonography, and, in some cases, mammography, HPV-DNA (human papillomavirus) testing, bacteriologic cultures, and cultures for STIs (sexual transmitted infections).

Results: Over a period of 11 years (2008-2018), among 51,342 consultations, there were 23 cases of renal transplantation, which represented 0.044 %. The mean age was 56 years (range 29-74), and the mean parity was 2.26 (range 0-7). There were 2 nulligravides (8.69 %) and 17 menopausal women (73.91 %). Only 6 cases were under 45 years old (26.08 %). Chronic renal insufficiency was present in all cases, with hypertension in 47.82 % and diabetes in 13.04 %. One patient suffered from COPD due to tobacco use and died of respiratory insufficiency related to lung adenocarcinoma. There were 5 cases of hysterectomy and 3 cases with surgical premature menopause. Current pathology included vulvar condylomata, myomas, cystocele, rectocele, vaginal cup removal after hysterectomy, and hypermenorrhea with anemia. Cervical cytologies were all normal except for 3 cases of bacterial vaginosis and one case of LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion). Transvaginal sonographies and mammographies were normal in all cases performed. HPV-DNA was negative in 3 cases and positive in one case, which had become negative after 4 years.

Conclusions: Yearly controls of cervicovaginal cytology, HPV-DNA, colposcopy, and biopsy if necessary, as well as vulvar and anal examinations, are mandatory for women with renal transplants. HPV vaccination should be given if not previously received, and further investigations should be conducted for the detection of other types of tumors based on the patient's medical history.

KEY WORDS

Renal transplantation; Cervicovaginal cytology; HPV-DNA; Transvaginal sonography; Mammography.

¹Centro de Especialidades de Monteolivete, España. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8924-6100>. Correo: jlopezo@sego.es.

Introducción

El trasplante renal (TR) es la mejor opción para pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal.¹ España es el primer país del mundo en TR por millón de habitantes, siendo 63,1 a partir de donante fallecido.² En el 2000 hubo 1938 TR, en 2017 fueron 3269 (siendo 57 infantiles). Representó un aumento de 9 % respecto a 2016. En 2018 se contabilizaron 3310 TR en España. En la Comunidad Valenciana, hubo 190 en 2011, pasando a 335 en 2017. También se aprecia el aumento de casos.

Si se comparan los TR con prioridad urgente y estándar, en un estudio,³ con 74 casos en cada grupo, se vio que con prioridad urgente hubo mayor estancia hospitalaria, menor supervivencia a 3 años (82 % versus 95,8 %), en 33,3 % hubo pérdida del trasplante por trombosis vascular, y más infecciones. El estatus urgente se refiere a: falta de acceso a la diálisis, alto riesgo de suicidio por psicología inestable, con polineuropatía severa, y con problemas severos de vejiga. En el TR con prioridad urgente, tienen mayor tiempo en diálisis, el resultado del TR es inferior, con mayor riesgo de pérdida del injerto.

Con fragilidad del paciente, se asocia a disminución de acceso al TR, pobres resultados en la diálisis y post-TR, peores resultados que incluyen delirio y mortalidad.⁴ Fragilidad, quiere decir: hospitalizaciones, peor función cognitiva, peor calidad de vida y mortalidad. En 32 % tienen menos frecuencia de TR que en no frágiles ($p < 0,001$). 20 % de los TR son en frágiles, y se asocian a peores resultados: dehiscencias, retraso en la función del injerto, mayor estancia, mayor readmisión hospitalaria, intolerancia a inmunosupresores (I-S), menor calidad de vida y mortalidad.

Para lograr la supervivencia en el TR se utilizan drogas inmunosupresoras (I-S), pero con I-Sy TR hay riesgo de cáncer. Los factores serían: la etnia, el grupo sanguíneo y de tejidos, la genética, los I-S, el tabaco, los virus: VPH (virus del papiloma humano), VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), virus del herpes, virus de Ebstein-Barr, citomegalovirus (CMV) y virus de la hepatitis B.

Desde los años 1970, se sabe que hay más riesgo de cáncer que en la población general:⁵ cáncer de piel y labios, linfomas no Hodgkin, y cáncer de cuello uterino (que aumenta 14 veces). Por ello, se necesitan medidas de prevención, la vigilancia regular anual, con citología cervicovaginal, colposcopia y biopsia si procede, y análisis de VPH-ADN. Ecografía transvaginal y mamografías. En caso de contracepción se recomienda la píldora contraceptiva y el condón. En este trabajo, estudiamos la patología ginecológica encontrada en mujeres afectas de TR, siguiendo la metodología pertinente.

Material y métodos

En la Consulta de Ginecología del autor, en el Centro de Especialidades de Monteolivete, de Valencia (España), a lo largo de los 11 años (2008-2018), hemos recogido todos los casos de pacientes afectas de trasplante renal (TR), para estudiar su patología ginecológica, y hacer seguimiento anual de estas pacientes, para prevención de posibles tumores en relación a su riesgo aumentado debido al uso de fármacos inmunosupresores.

Estudiamos: edad, paridad, abortos, nuligestas y menopáusicas, edad a la menarquía y a la menopausia, antecedentes médicos y quirúrgicos, indicación, año y tipo del TR, antecedentes ginecológicos y su patología actual. En cada consulta hemos realizado exploración ginecológica, toma de muestras para citología cervicovaginal de Papanicolaou y en medio líquido (Thin Prep), ecografía transvaginal y solicitud de mamografías si no las tenían hechas por el PDPCM (Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama) de la Generalidad Valenciana. En algunos casos, en relación a edad y/o antecedentes, hemos tomado muestras para estudio de VPH-ADN (mediante hibridación in situ II y re-

acción en cadena de la polimerasa) y / o cultivo bacteriológico vaginal o cultivo para ITS, infecciones de transmisión sexual.

Hacemos un estudio comparativo de la serie con un grupo control sin IRC ni TR de 252 casos, según los datos de la Tabla I.

En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se expresan como: rango, media y desvío estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. La comparación de medias se hace con la t de Student, y la comparación de porcentajes con la X² de Pearson. La significación estadística se considera con p menor que 0,05.

Resultados

En los 11 años (2008-2018), sobre 51.342 consultas, las pacientes afectas de TR han sido 23 casos, representan 0,044 %. En la Tabla II se presenta la distribución de casos por año, y los datos cuantitativos de edad, paridad, abortos, edad a la menarquía y edad a la menopausia, nuligestas y menopáusicas. La media de edad fue 56 años (entre 29 y 74). La paridad media, 2,26 (0-7), y el número de abortos 0,30 (0-2). Eran 2 nuligestas (8,69 %) y 17 menopáusicas (73,91 %). Sólo 6 casos tenían 45 años (26,08 %). La media de edad a la menarquía fue 14 años (13-16) y a la menopausia 46 años (34-56).

En la tabla III se presentan los antecedentes médicos, la patología para el TR, el tipo y el año del mismo. En todos los casos se debió a IRC. La HTA se dio en 11 casos (47,82 %), la diabetes en 3 casos (13,04 %) y la depresión en 2 casos (8,69 %). El caso 13, de 60 años, padecía EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), era gran fumadora, con VHC (+), virus de la hepatitis C, y falleció por insuficiencia respiratoria en relación a adenocarcinoma de pulmón.

El caso 2 fue un TR + TP (trasplante de páncreas). El caso 6 fue un autotrasplante renal, con un aneurisma renal y Pitgail uréter. El caso 14 era el tercer TR, desde los 6 años. Y el caso 23, fue un TR fallido, rechazó, y estaba pendiente de un nuevo trasplante. En 3 casos era TR de cadáver (13,04 %). En la Tabla IV, se presentan los antecedentes ginecológicos, la patología actual, y los resultados de la citología, la ecografía vaginal, el VPH y las mamografías.

Entre los antecedentes destacan: el caso 15, con colonización por HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) con VPH-ADN (+) de AR (alto riesgo). Dos casos, 7 y 19, con histerectomía + doble anexectomía; el caso 22 con histerectomía + anexectomía izquierda por carcinoma in situ; el caso 18, con histerectomía vaginal + plastias; el caso 9, con histerectomía simple. Es decir, había 3 casos (13,04 %), con menopausia precoz quirúrgica: el caso 9, a los 38 años, por metrorragia; el caso 19, a los 34 años por mioma, y el caso 21, a los 35 años, por rotura uterina.

Tabla II

Trasplante renal. Casos-año y datos cuantitativos

AÑOS	CASOS		
2008	2		
2009	3		
2010	4		
2011	1		
2012	3		
2013	1		
2014	1		
2015	3		
2016	1		
2017	1		
2018	3		
11 años	23 casos		
51342 consultas	0,04% %		
	RANGO	MEDIA	DESUDIO
EDAD	29-74	56	14,02
GESTACIONES	0-7	2,56	1,75
PARTOS	0-7	2,26	1,81
ABORTOS	0-2	0,3	0,63
EDAD MENARQUIA	13-16	14	1,26
EDAD MENOPAUSIA	34-56	45,94	5,98
	N	%	
NULIGESTAS	2	8.69	
MENOPAUSICAS	17	73.91	

Fuente: elaboración propia.

Tabla I

Estudio comparativo con grupo control

	TR (n=23)	Control (n=252)	SE	
EDAD	56 ± 14,02	47,39 ± 7,29	t=2,91	p<0,01
PARIDAD	2,26 ± 1,81	1,78 ± 1,15	t=2,31	p<0,05
NULIGESTAS	2 (8,69)	26 (10,31)		ns
MENOPAUSICAS	17 (73,91)	43 (17,06)	X ² =40	p<0,001
HTA	11 (47,82)	26 (10,31)	X ² =22,75	p<0,001
DIABETES	3 (13,04)	5 (0,01)	X ² =9,29	p<0,01
DEPRESION	2 (8,69)	21 (0,08)	ns	ns
HIPOTIROIDISMO	1 (4,34)	6 (0,02)	ns	ns
PROLAPSO UTERINO	3 (13,04)	2 (0,007)	X ² =17,84	p<0,001
HIPERMENORREAS	1 (4,34)	6 (0,02)	ns	ns
METORRAGIAS	1 (4,34)	5 (0,01)	ns	ns
CONDILOMAS	1 (4,34)	1 (0,003)	X ² =8,402	p<0,01
CELULAS ATIPICAS	3 (13,04)	0 (0)	X ² =5,35	p<0,05

TR: Trasplante renal. SE: Significación estadística. ns: no significativo

Fuente: elaboración propia.

Tabla III

Antecedentes y patología

CASO	EDAD	ANTECEDENTES	PATOLOGÍA	TR- AÑO
1	73	Hipotiroidismo. Diabetes		2002
2	35			Renal y páncreas
3	35	Depresión	HTA- Insuficiencia renal desde 20 años	2009
4	67		HTA. Nefroangioesclerosis. RD, atrofia	2009
5	55		HTA	
6	61		HTA vascularrenal x fibrodisplasia. Crisis HTA. IR tras IECA. Aneurisma renal . Pitgail uréter.	auto TR
7	65			2009
8	41	Miocardopatía	HTA	2007
9	60		IRC x glomerulonefritis	
10	61		HTA. IRC.	2009, cadáver
11	34		IRC	
12	58		Síndrome hemolítico-urémico	
13	60	VHC (+). EPOC. Tabaquismo. Fallece x insuficiencia respiratoria. Adenocarcinoma pulmonar.	HTA	
14	29		TR desde los 6 años (Tercero). Hipersensibilizada.	
15	74	Insuficiencia aórtica		
16	72	Depresión	Glomerulonefritis esclerosante focal	2008, cadáver
17	70		HTA-IRC	2012
18	68	Obesidad. Diabetes.	HTA. Nefroangioesclerosis maligna. Necrosis tubular aguda.	2008, cadáver
19	54		HTA	
20	64			2000
21	42		Reflujo vesicoureteral	
22	66	Diabetes	HTA	
23	44	Epilepsia	IRC	TR fallido. pendiente 2º TR.

HTA, hipertensión arterial; IR, insuficiencia renal; IECA, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; IRC, insuficiencia renal crónica; VHC, virus de la hepatitis C; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TR, trasplante renal.

Fuente: elaboración propia.

En la patología actual: el caso 14 de 29 años, presentaba condilomas vulvares, en labios menores y horquilla. Se le había practicado biopsia vulvar cuyo resultado fue papiloma, con p 16 negativo. En la citología presentaba LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado), VPH negativo (tipos 16, 18 y otros) y cultivo para ITS negativo.

El caso 1 presentaba estenosis del introito vaginal (mujer de 73 años). El caso 2 era útero miomatoso; el 8 tenía un mioma subseroso y presentaba polimenorreas; el 9, cistocele III; el caso 16, rectocele; el 17, de 70 años, con antecedente de histerectomía vaginal + plastias, ahora presentaba un desfondamiento de cúpula vaginal grado II. Y el caso 23, de 44 años, presentaba hipermenorreas anemizantes. Se le puso un DIU Mirena como tratamiento (dispositivo intrauterino). Estaba pendiente de nuevo TR por rechazo. En la citología tuvo VB, vaginosis bacteriana, en el cultivo tenía Gardnerella vaginalis y Candidas, y el VPH fue positivo de AR y BR, alto riesgo y bajo riesgo, en 2009, y se negativizó en 2013.

Respecto a la citología, rango de controles 1-4, media $2,56 \pm 1,16$, fueron todas negativas, excepto los casos 2, 3 y 23 con VB, y el 14 con LSIL. La ecografía transvaginal fue normal en los casos en edad reproductiva y con útero atrófico en las menopáusicas. Las mamografías en 5 casos fueron todas negativas. El análisis de VPH-ADN en 4 casos, fue negativo en 3, y positivo en uno ya comentado (caso 23).

Al hace el estudio comparativo de la serie con un grupo control sin IRC ni TR, vemos que: hay diferencias significativas en la edad ($p<0,001$), en la paridad ($p<0,05$) y en menopáusicas ($p<0,001$), siendo mayores todas en el grupo TR. Hay diferencias significativas en HTA ($p<0,001$) y en diabetes ($p<0,01$), también en el grupo TR, pero no hay diferencias en depresión e hipotiroidismo. Al comparar la patología ginecológica, hay también diferencias significativas en prolapso uterino ($p<0,001$), en condilomas ($p<0,001$) y en células de cérvix atípicas ($p<0,05$), todas en TR.

Discusión

En una serie de 23 casos de mujeres con TR, media de edad 56 años, 8,69 % eran nuligestas y 73,91 % eran menopáusicas. La paridad media 2,26. Sólo 6 casos (26,08 %) eran < 45 años. En 13,04 % tenían menopausia precoz quirúrgica y otros 3 casos tenían practicada histerectomía.

La patología ginecológica actual encontrada fue variada: condilomas vulvares en un caso, con biopsia de papiloma y p 16 negativo, con LSIL en la citología, VPH 16, 18 y otros: negativo, y cultivo para ITS negativo. Un caso tenía estenosis

Tabla IV

Datos ginecológicos. Resultados

CASO	EDAD	ANTECEDENTES	PATOLOGIA ACTUAL	CITOLOGIA	ECOGRAFIA	MAMOGRAFIAS	VPH
1	73	Nuligesta. Menopausia, 52. Legrado	Estenosis introito	Negativa	Atrofia		
2	35	G2P0A2	Útero miomatoso	VB (2)	Nr		
3	35	G1P0A1		VB. Negativa	Nr		
4	67	G7P7. Menopausia, 40		Negativa	Atrofia		
5	55	G2P2. Menopausia, 50		Negativa 4 años	Atrofia. Calcificaciones		Negativo 2 años
6	61	G5P5. Menopausia, 56		Negativa 2 años	Atrofia	Negativa	
7	65	G3P3. HT+2A a 42 años		Negativa. 2 años	Atrofia		
8	41	G3P2A1. Menopausia, 44	Polimenorreas. Mioma Subseroso, 41,1 x 45,8 mm	Negativa 4 años	Mioma	Negativa	
9	60	G4P4. Legrado. HT a 38 años x metrorragia	Cistocele III	Negativa 3 años			
10	61	G2P2. Menopausia, 45		Negativa 3 años	Atrofia	Negativa	
11	34	G1P1. Quistectomía Ovario Derecho		Negativa 2 años	Atrofia		
12	58	G2P2. Menopausia, 51 Legrado		Negativa 3 años	Atrofia		
13	60	G2P2. Menopausia, 50 VHC (+)	Fallecida x insuficiencia respiratoria. Adenocarcinoma pulmonar	Negativa 3 años	Atrofia		
14	29	Nuligesta.	Condilomas labios menores y horquilla	LSIL+ VPH. LSIL+ VB. LSIL	Nr		16, 18 y otros, negativos
		Biopsia vulva: papiloma		LSIL+ VB			16, 18 y otros, negativo
		p16 negativo		LSIL			ITS; negativo
15	74	G4P4. Menopausia, 44 Conización x HSIL VPH - AR (+)		Negativa 4 años	Atrofia. Calcificaciones		AR, negativo. BR, negativo
16	72	G3P3. Menopausia, 45	Rectocele	Negativa 3 años	Atrofia	Negativa	
17	70	G3P3. Menopausia, 50. Histerectomía vaginal + plastias	Desfondamiento cúpula vaginal II	Negativa 3 años			
18	68	G2P2. Menopausia, 50		Negativa 3 años			
19	54	G1P1. HT+2A a 34 años THSm, 4 años		Negativa 2 años			
20	64	G6P5A1. Menopausia, 48		Negativa 2 años	Atrofia	Negativa	
21	42	G3P1A2. HTS a 31 años x rotura uterina		Negativa			
22	66	G2P2. Menopausia, 49 HT+AI x HSIL, ca. In situ		Negativa			
23	44	G1P1	Hipermenorreas + anemia	VB	Nr		AR (+)
				Negativa 3 años			BR (+)
				VB			Cultivo: Gv + candidas

G P A, gestaciones, partos, abortos; VB, vaginosis bacteriana; VPH, virus del papiloma humano; AR, alto riesgo; BR, bajo riesgo; LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado; HT+2A, histerectomía total + doble anexectomía; HT+AI, histerectomía total + anexectomía izquierda; THSm, Tratamiento hormonal sustitutivo de la menopausia; Gv, gardnerella vaginalis; ITS, infecciones de transmisión sexual.

Fuente: elaboración propia.

del introito vaginal en relación a la edad; 2 casos tenían miomas, otros casos tienen cistocele y rectocele. Una mujer de 70 años con histerectomía vaginal previa ahora presentaba un desfondamiento de cúpula vaginal. Y otra paciente presentaba hipermenorreas anemizantes, estaba pendiente de un nuevo trasplante por rechazo del anterior. En general, son patologías propias de la edad, y según antecedentes.

Respecto a las citologías, fueron todas negativas, excepto 3 casos con VB y un caso con LSIL. Pero no hubo ningún caso de cáncer cervical. En un estudio,⁶ el riesgo relativo (RR) de tener citología de cérvix y anal atípica es 4,37. El VPH-AR y la citología atípica es frecuente en cérvix y ano, con TR. Se recomienda hacer análisis de VPH, porque hay 48,8 % de este valor (+). Las mujeres con TR e infección por VPH requieren control ginecológico, con citología anual, y si hay anomalías, colposcopia (de vulva, vagina y cérvix).⁷ Con VPH hay cáncer de cérvix x 4,9 veces y cáncer de vagina y vulva x 39,6 veces.

Con I-S en TR aumenta la NIC (neoplasia intracervical) y aumenta el riesgo de cáncer de cérvix. Hay que hacer colposcopia. Porque hay alta prevalencia, más persistencia y menos regresión con VPH.⁸ Hay citología anormal entre 8,7 y 70 %, de media 15 % (es decir, 5 veces más). Con I-S hay 9 veces más infección vírica, y 17 veces más que en inmunocompetentes. El cáncer de cérvix es 16 veces más que en la población general, y 9 veces más que en inmunocompetentes.

Con la infección por VPH se detectan coilocitos en la citología,⁹ y hay más infección por VPH en TR que en normales.¹⁰ También se han detectado determinados tipos de virus, como el VPH 74,¹¹ en 5 % en TR, que es un virus ubicuo, pero no causa infección por las defensas del huésped. En cambio, con I-S, sí que aparece.

Estudiando 40 casos de TR y 80 controles, en la India,¹² ven 21 tipos de VPH. Los más frecuentes fueron 16 y 31, en 38,5 %, y el 18 en 30,7 %. En los controles, el más frecuente fue el 16. La prevalencia de VPH en TR es 1,9 veces más que en los controles, pero no hubo displasias. La I-S predispone al cáncer 2-3 veces más, por ello se recomienda vacunar de VPH antes del TR, y hacer citología anual.

En un estudio,¹³ con 58 candidatas a TR de 26-53 años, media 37,2, hacen citología, VPH y colposcopia, antes y a 1 año. Todas las citologías fueron negativas, antes y tras el TR. El VPH fue (+) en 6,9 % (4 casos). No hubo lesiones cervicales o vulvares. Se recomienda hacer citología y VPH antes del TR y luego anualmente. Y evitar las relaciones sexuales de alto riesgo.

Nosotros tuvimos un caso de LSIL en la citología con VPH negativo. Con VPH 16 positivo, puede haber progresión a lesión de alto grado en 28% en un estudio de 167 pacientes seguidas 3 años.¹⁴ Para otros,¹⁵ el screening se recomienda hacerlo a los 6 meses. La incidencia de VPH fue 15,23 %. A los 6 meses, hubo 16 casos (10,59 %) con citología negativa y VPH (+), y 11 casos (7,28 %) con citología positiva: 6 LSIL y 5 HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto riesgo). Era más alta incidencia de citología positiva. Si los tumores aumentan, es por la pérdida de vigilancia antineoplásica y por el aumento de la edad de la paciente. Se recomienda hacer también ecografía vaginal para ver la línea endometrial, y pedir marcadores tumorales.

En una serie de 120 TR,¹⁶ 70 hombres y 50 mujeres, hubo 4,80 % de condilomas, 11 % de queratosis y 5 % de cáncer. En 58 especímenes de 42 pacientes, fueron VPH (+) el 66 %. Los casos de cáncer (5/120) fueron 4 de piel y 2 cánceres anogenitales. La irritación crónica es un factor sinérgico de carcinogénesis. En 21 casos de TR, 10 casos tenían cáncer escamoso de piel.¹⁷ Con I-S hay VPH en nalgas en 17/21 y en la frente en 17/20. Muchos tipos de VPH son ubicuos en la piel normal. El VPH (+) tiene acción mutágena por la luz ultravioleta. La I-S promueve la infección VPH de la piel.

Con la I-S y el TR, aumenta el cáncer de cérvix, vagina y vulva, en relación al VPH, tipos 16, 18, 45 y 56. En un estudio¹⁸ de tipos de VPH por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), en cáncer tras TR y sin TR, hubo 20 casos de cáncer genital de 16 TR, y 26 casos: 13, en inmunocompetentes con igual cáncer, y 13

normales. Con diferencia $p = 0,06$, se detectaron los tipos 16 y 18. Aumentaron en TR 55 %: en inmunocompetentes con cáncer 38 %, y en normales 15 %. El cáncer de cérvix aumenta 14 veces con TR. La secuencia es: I-S, VPH cáncer.

Con TR aumenta el cáncer en general. Se estudiaron 1584 casos desde 1970.¹⁹ En 106 pacientes hubo 132 lesiones tras TR. Fueron:

1. de piel, 32 casos: cáncer de piel no melanoma, cáncer escamoso, cáncer basal, sarcoma de Kaposi.
2. genitourinarios, 28 tumores
3. tracto gastrointestinal, 22 casos: adenocarcinomas, displasias, carcinoide.
4. linfoproliferativos, 10 casos.
5. ginecológicos, 10 casos (2 de ovario, 4 de endometrio, uno de cérvix, vulva, ano, y una displasia)
6. tiroides: 3 cánceres papilares.

Hubo 14 muertes por cáncer, más en el tracto gastrointestinal, luego linfoproliferativos y piel. Hay peor pronóstico. El cáncer ocurre en los primeros años tras el TR. Se recomienda hacer líneas de seguimiento de los tumores para la prevención: gastroscopia, colonoscopia, citología + biopsia endometrial.

En nuestra serie falleció una paciente de 60 años, afecta de EPOC por tabaquismo, con insuficiencia respiratoria en relación a un adenocarcinoma de pulmón, a los 4 años del TR. En un estudio de 1980-2012,²⁰ en 262 mujeres, 257 con TR y 5 con TR+TP, hubo aumento de riesgo de displasia en general y cervical, y los factores fueron con trasplante renal y con TR a edad joven. Aumentó el riesgo de NIC x 10. Se recomienda hacer examen anual, citología + VPH, y ver la vulva.

En un estudio de 2004-2011,²¹ ven la incidencia de cáncer cutáneo con fototipos de piel clase V y VI, en 102 TR (42 mujeres y 60 hombres). La incidencia fue débil, sólo 8 cánceres (1 cáncer cutáneo melanoma y 2 cánceres de cérvix). La relación hombre / mujer fue 1,7. El cáncer es 3-5 veces más que en la población general, es más precoz y más agresivo.

Con la I-S hay efecto directo carcinogénico,²² inhiben la reparación del ADN: ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolatomofetil y sirolimus. Hay 14 veces más cáncer de cérvix, 50 veces más cáncer de vulva y 100 veces más cáncer de ano. En TR, hay VPH en 22-63 %, varios subtipos y lesiones independientes. Se recomienda hacer prevención anual, vacuna VPH y en vulva y ano hacer seguimiento con fotos.

En un estudio de 40 años de TR (1968-2008), con 1023 mujeres,²³ hubo 16 casos de cáncer (1,6 %): 6 de vulva, 5 de cérvix y 5 de ano. Hubo VPH+AR en 91,7 %, el tipo 16 predomina (54,5 %). En las lesiones hay diferentes tipos de VPH. Es alta frecuencia de malignidad, y todas con VPH (+), y lesiones multifocales. Se recomienda hacer screening anogenital.

En un estudio²⁴ con 217 casos de TR (63 %) o TH, trasplante hepático (37 %), comparando con 816 mujeres normales, de control, el deseo de gestación fue 42 % versus 40 % ($p = 0,638$), igual a en la población general. Postrasplante, con un hijo, no quieren más, 80 % versus 46 % ($p < 0,001$). Los factores que influyen son: la edad (odds ratio, OR = 0,79), el n° de hijos vivos (OR = 0,22), y el uso de drogas contraindicadas en el embarazo (OR = 0,27). En las mujeres jóvenes con el TR, se reduce la mortalidad y mejora la calidad de vida, hay mejora con los ciclos, en la función gonadal, y puede tener embarazos, que pueden ser complicados (por los antecedentes médicos, las drogas I-S y la edad). Se necesita consejo reproductivo, y planificación familiar, e intervalo mínimo para el embarazo.

En nuestra serie las mujeres en edad reproductiva eran 7; todas menos una tenían hijos, una tenía una histerectomía, y ninguna quería tener más hijos (incluso la que no tenía). En un estudio de calidad de vida con TR+TP simultáneo,²⁵ que son mujeres más jóvenes y más medicadas, más vulnerables social, emocional y físicamente, les presentan un cuestionario a 4 semanas del T y a 12 meses. Eran 118 casos (57 TR y 18 TR+TP). A 1 año, mejoraron, excepto en trabajo. Con TR en

la mujer, no hay diferencias con las normales de la misma edad; en cambio, en los hombres sí, por peor salud física y mental. Con TR, hay disfunción sexual en 45-50 % en hombres, y en las mujeres hay más depresión. Con TR+TP mejoran en el trabajo y en el sueño. En nuestra serie, hay un caso en una mujer de 35 años.

El TR en > de 65 años, en un estudio de 23 años (1993-2016),²⁶ son 109 TR (76 hombres y 33 mujeres). Comparan dos grupos: 65-70 años y 71-76 años. La mortalidad fue 39,4 %: 76,8 % en hombres y 23,2 % en mujeres. Las causas fueron: infecciones 42 %; tumores 23 %; enfermedad cardiovascular 14 %; enfermedad cerebrovascular 7 %, y desconocidas 14 %. Los factores de la mortalidad son: edad, retraso en la función del injerto y tiempo de isquemia. En las mujeres la infección fue 52 % y los tumores 55 %. El TR en > 65 años es seguro, posible y con buena supervivencia del injerto. La mortalidad es significativa en > 71 años.

En nuestro caso de mortalidad, ya referido, no tiene relación con el TR, sino con su patología médica previa de años de evolución, y en relación con la misma. Nuestra serie tiene limitaciones por el escaso número de pacientes estudiados. Y las conclusiones son: no hemos hallado casos de cáncer. Todas las citologías fueron negativas, excepto casos de infección por VB y un caso de LSIL con VPH negativo. Un VPH positivo se negativizó en 4 años. Las ecografías vaginales y las mamografías también fueron normales.

La prevención primaria se recomienda hacerla actualmente con la vacuna de 9 tipos.²⁷

En conclusión, lo que se recomienda hacer son: controles anuales de citología, análisis VPH+ADN, colposcopia y biopsia si procede, ver vulva y ano (hacer fotos), vacunar de VPH si previamente no la tienen, y las demás exploraciones referidas en relación a su historia previa.

Referencias

1. Martínez PF y Damia D. Trasplante renal, en Manual de Urología, de Gueglio G y Martínez PF. Del Hospital, Ed. Journal, Buenos Aires. 2014, 19: 333-354.
2. Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Estadísticas. Memorias de Actividad de donación y trasplante. 2022. Disponible en: <https://www.ont.es/infesp/paginas/datos.aspx>.
3. Veras de Sandes-Freitas T, Gomes Ramalho de Oliveira J, de Alentar Dancas GL, Lobo Mesquita L Barbosa de Almeida ER y de Matos Esmeraldo R. Clinical characteristics and outcomes of kidney transplantation under urgency priority condition. Nephron. 2019, 142 (2): 98-105. DOI: 10.1159/000497120.
4. Haugen CE, Chu NM, Ying H, Warsame F, Holscher CM, Desai NM et al. Frailty and access to kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephtol. 2019, 14 (4): 1-7, DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.12921118>
5. Montagnac R, Hannart V, Rosnet D, Schillinger F y Casola M. Papillomavirus humains, cancer intraépithélial du col utérin et immunosuppression. A propos de deux observations chez des transplantées rénales. Rev Fr Gynécol Obstét. 1992, 87: 61-64.
6. Eleuterio J (Jr.), Cavalcante LR, Gonsalves AKS, Eleuterio RMN y Giraldo PC. Prevalence of high-risk HPV and atypia in liquid-based cytology of cervical and intra-anal specimens from kidney-transplanted women. Diagnostic Cytopathol, 2019, 47 (8): 783-87. DOI: 10.1002/dc.24180.
7. Maclean AB, Lynn KL, Bailey RR, Swainson CP y WALKER RJ. Colposcopic assessment of the lower genital tract in female renal transplant recipients. Clin Nephrol. 1986, 26 (1): 45-47.
8. Freeman-Wang T y Walker P. Colposcopy in special circumstances: pregnancy, immunocompromise, including HIV and transplants, adolescence

- and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2011, 25(5): 653-665. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.05.008.
9. Busnach G, Civati G, Brando B, Broggi ML, Cecchini G, Ragazzi G, Canino A y Minetti L. Viral and neoplastic changes of the lower genital tract in women with renal allografts. *Transplant Proceed*. 1993, 25 (1 Pt 2): 1389-90.
10. Fairley LI, Chen S, Tabrizi SN, Walker R, Atkins RC y Garland SM. Prospective study of HPV-DNA in cervical specimens from women with renal transplants (letter). *Nephrol Dialys Transplant*. 1994, 9 (10): 1520-1523.
11. Longuet M, Cassonnet P y Orth G. A novel genital human papillomavirus (HPV), HPV type 74, found in immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol*. 1996, 34 (7): 1859-62. DOI: 10.1128/jcm.34.7.1859-1862.1996.
12. Aggarwal R, Suri V, Awasthi S, Naru J, Nijhawan R, Minz M y Jha V. Prevalence and genotypes of HPV in female renal transplant recipients in North India. *Int J Gynecol Pathol*. 2014, 33 (5): 537-42. DOI: 10.1097/PGP.0b013e3182a54ada.
13. Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M y Nahayati MA. Human Papilloma Virus infection in female kidney transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011, 22 (3): 433-46.
14. Peña Salas M^a. S, Escribano Cobalea M, López González E. Repercusión de las lesiones precursoras del cáncer de cérvix relacionadas con el virus del papiloma humano en nuestra población. *Prog Obstet Ginecol*. 2022, 65 (4): 132-9.
15. Paternoster DM, Cester M, Resente C, Pascoli I, Nanhorgne K, Marchini F et al. Human Papillomavirus Infection and cervical intraepithelial neoplasia in transplanted patients. *Transplant Proceed*. 2008; 40 (6): 1877-80. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.05.074.
16. Rüdinger R, Smith IW, Bunney MH y Hunter JA. Human papillomavirus infections in a group of renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 1986, 115 (6): 681-92. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb06649.x.
17. Nordin P, Hansson BG, Hansson C, Blohme I, Larko O y Andersson K. Human papillomavirus in skin, mouth and uterine cervix in female renal transplant recipients with or without a history of cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007, 87 (3): 219-22. DOI: 10.2340/00015555-0235.
18. Brown MR, Noffsinger A, First MR, Penn I y Husseinazadeh N. HPV subtype analysis in lower genital tract neoplasms of female renal transplant recipients. *Gynecol Oncol*. 2000, 79 (2): 220-224. DOI: 10.1006/gyno.2000.5942.
19. Saleeb R, Faragalla H, Yousef GM, Stewart R y Streutker CJ. Malignancies in a renal transplant population: The St Michael's Hospital Experience. *Urol Ann*. 2016, 8 (2): 163-7. DOI: 10.4103/0974-7796.165712.
20. Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, Polterauer S, Sobulska M, Gyoeri GP y Grimm C. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation- a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015, 94 (8): 891-7.
21. Ameline M, Bonnecarrere L, Tressieres B, Hue K, Claudeon J, Blanchet P, Chout R, Cordel N y Saliou P. Incidence of skin and non-skin cancers in Afro-Caribbean renal transplant recipients: Guadeloupe data from 2004 to 2011. *Ann Dermatol Venereol*. 2015, 142 (10): 534-40. DOI: 10.1016/j.ann-der.2015.06.017.
22. Hinten F, Meeuwis KAP, Van Rossum MM y de Hullu JA. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Clin Rev Oncol/ Hematol*. 2012, 84 (2): 161-80. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.02.008.
23. Meeuwis KAP, Melchers WJC, Bouten H, van de Kerkhof PCM, Hinten F, Quint WGV, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation*. 2011, 93 (9): 914-22.

24. Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Madej A, Kociszewska-Najman B, Wielgos M y Pietrzak B. Reproductive life planning in women after kidney or liver transplantation. DOI: <https://doi.org/10.1111 / ctr.13378>
25. Rajkumar T, Mazid S, Vulak-Dzumhur M, Sykes TM y Elder GJ. Health related quality of life following kidney and simultaneous pancreas kidney transplantation. 2018, 24 (9): 975-82. DOI: <https://doi.org/10.1111/ nep.13523>
26. Adani GL, Baccarani U, Crestale S, Pravisani R, Isola M, Tulissi P, Vallone C, Nappi R y Risaliti A. Kidney transplantation in elderly recipients: a single- center experience. Transplant Proc. 2019, 51 81): 132-133. DOI: 10.1016/j.transproceed.2018.04.081.
27. Hernández Aguado JJ, de la Fuente Valero J y Ramírez Mena M. Prevención primaria del virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2019, 62 (3): 266-80. DOI: 10.20960/j.pog.00202.