



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Donación de Órganos en Pacientes
con Tumor Maligno Primario Cerebral:
Posibles Donantes en la Región de Murcia.
Análisis de los Registros Internacionales y Nacionales.

D. Juan Antonio Encarnación Navarro

2022

UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA

Donación de órganos en pacientes con tumor maligno primario cerebral: Posibles donantes en la Región de Murcia. Análisis de los registros internacionales y nacionales.

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la
Universidad de Murcia

Presentada por:

Juan Antonio Encarnación Navarro

Dirigida por:

Dr. D. José Luís Alonso Romero, jefe de Servicio de Oncología Médica. Hospital
C. U Virgen de la Arrixaca. Profesor asociado del Área Medicina.
Universidad de Murcia.

Dr. Mario Royo-Villanova Reparaz, coordinador de trasplantes del Hospital
C. U Virgen de la Arrixaca. Servicio de Medicina Intensiva del Hospital
C. U Virgen de la Arrixaca.

Murcia 2022

Gracias a ti surgió esta idea, papá.
Gracias a ti seguimos siendo felices, mamá.
Gracias a ti estoy hoy aquí, hermana.
Gracias a ti soy así, abuelo.
Gracias a ti se pudo llevar a cabo, Clara.

AGRADECIMIENTOS

Mis primeras palabras no pueden ser para otra persona que no sea la que ha originado todo el trabajo que viene a continuación. Un 24 de diciembre nos cambió la vida, de forma repentina y sin oportunidad de volver a atrás: recibimos esa llamada del radiólogo de guardia, que nunca olvidaré, donde dijo que no tenía claro el resultado del escáner cerebral que te acababan de hacer. A partir de ahí surgió un nuevo camino en nuestras vidas, el de luchar contra ese tumor cerebral horrible que te atacaba. Papá, sigues luchando con la misma ilusión que el primer día y, gracias a esas ganas por vivir que nunca has perdido, haces que sigamos con la misma sonrisa que el día 23 de diciembre. Nunca te podremos devolver todo lo que has hecho desde ese día 24. Pero la gran “culpa” de que tú seas así es de la unión que creasteis tú y mamá, mi “Fefi”. No conozco a otra persona como tú, mamá. No te puedo describir con palabras, creo que aún no se ha creado la palabra que te defina. Solo puedo decirte GRACIAS. Y gracias a ti, hermana, siempre estás ahí cuando te necesitamos. Sin ti, ese día hubiera cambiado todo. Gracias a Salvador, a Salva y María —el abuelo no estaría así sin vosotros—. No puedo acabar sin dar las gracias al resto de mi familia, y en especial a mi abuelo, mi “Gili”: nadie sabe lo que te echo de menos, cada día, pero nunca te irás definitivamente de mi lado.

Todo gran trabajo conlleva un gran sacrificio. A pesar de este sacrificio, el camino hasta aquí ha estado repleto de buenos momentos que nunca se borrarán de mi memoria. En mi caso, no se puede concebir el fruto de este trabajo sin la ayuda de mis dos directores, tan diferentes, y, a la vez, tan iguales en su talento como profesionales de la medicina. José Luis, con su perseverancia y actitud crítica constante. Siempre has sido duro, en el buen sentido, y sé que no hubiéramos llegado hasta aquí sin todo lo que me has ayudado. Gracias por ser mi director, pero sobre todo mi amigo, y haber estado cuando te hemos necesitado. Mario, con sus ideas geniales y su sonrisa, siempre aportándonos conocimiento, pero con un toque de buena actitud que contagias a todos los que te rodean. No sé si el resultado hubiera sido el mismo, pero, sin duda, el proceso ha sido tan estimulante y bonito gracias a vosotros.

Quiero también dar las gracias a mi jefe de servicio y a mis compañeros del servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Sin vosotros y sin vuestra ayuda, este camino habría sido un camino casi imposible de recorrer. También doy las gracias a los residentes, por su ayuda y estímulo constantes.

Doctora, creo que por primera vez te llamo Isabel, pero es que la ayuda que me brindas en todos los sentidos hace que ya no te vea como una compañera, sino como una persona muy

importante en mi vida; nunca podré devolverte todo lo que has hecho por mí y por mi familia, gracias de corazón a ti y a Julio.

No quisiera olvidarme de ninguno de mis compañeros, en especial de Enrique, que siempre está para lo que lo necesite, en cualquier ámbito de mi vida.

No puedo dejar de dar las gracias a mis compañeros de guardia de interna: a Nico, por toda su ayuda; a Gabriela, por valorar y apoyarme siempre en este tema tan complicado; a Vladi, por enseñarnos a luchar cada día; y, sobre todo, a mis amigos más que compañeros Javi, Gabi, Sonia, David, Laura, Kike y Mario.

Agradecer el enorme esfuerzo de Miriam, que, a pesar de no parar de trabajar, perdió su propio tiempo para dedicarlo a revisar este trabajo. Eres una máquina y los hechos lo demuestran.

Creo que las últimas palabras deben ser para la persona más importante en este trabajo y en mi vida. Clara, la gran parte de este trabajo existe gracias a ti, por aguantar de forma incondicional a mi lado y por tu ayuda desinteresada día tras día. Ha sido muy bonito recorrer este camino de tu mano. Nada de lo que haga podrá llegar a ser tan grande como tú. Gracias.

RESUMEN

Introducción:

Tradicionalmente, los órganos de pacientes que tienen de forma activa una enfermedad maligna o han sido tratados de ella no se consideran de forma habitual como candidatos al proceso de donación, incluso cuando no hay evidencia de metástasis. Actualmente, la donación en estos pacientes está muy regulada por las diferentes guías internacionales, diferenciando y clasificando los riesgos de transmisiones según tumor primario y estadio de la enfermedad. Un caso particular es el de los pacientes con enfermedad oncológica del sistema nervioso central (SNC), que sí han sido empleados ocasionalmente, sobre todo aquellos con tumores de bajo grado, y de los que se dispone de experiencia previa para la donación de órganos. En los pacientes con tumor maligno primario cerebral se ha observado una baja tasa de metástasis extracraneal, lo que podría hacer que el riesgo fuera asumible en determinadas circunstancias. Cada año fallecen pacientes en la Región de Murcia debido a tumores malignos del SNC que podrían ser posibles donantes y a los que actualmente no se les ofrece esta posibilidad de donación: si atendemos a los posibles receptores que fallecen sin llegar a recibir un órgano, la inclusión de algunos de estos pacientes como donantes podría resultar una solución efectiva y factible que podría suponer la reducción de las listas de espera y disminuir la mortalidad de unos receptores cada vez más numerosos.

Objetivos principales:

Evaluar y analizar la literatura publicada y los registros internacionales de donantes con tumor primario maligno del SNC, con el objetivo de estimar el riesgo fiable y aproximado de transmisibilidad en donantes con tumor primario maligno del SNC. Estudiar el número de pacientes fallecidos en los últimos 10 años en la Región de Murcia con tumor del SNC y, por tanto, estimar la potencialidad de donación en estos 10 años.

Objetivos secundarios:

Analizar el riesgo de transmisión individualizado por cada tipo de órgano trasplantado de donantes con tumor primario maligno del SNC. Identificar el órgano y receptor adecuado para este tipo de donantes. Establecer unas pautas de actuación con donantes con tumor primario maligno del SNC.

Material y Métodos:

Hemos realizado un estudio que se ha dividido en 2 fases: estudio de los pacientes fallecidos y revisión bibliográfica. En cuanto al estudio de los pacientes fallecidos, se diseñó un estudio observacional analítico, retrospectivo, no aleatorizado y unicéntrico. En cuanto a la revisión

bibliográfica, se realizó un estudio detallado, selectivo y crítico de la literatura. Se realizó una búsqueda de la bibliografía hasta enero de 2022 para identificar cualquier estudio que documentara la donación de un paciente con neoplasia cerebral maligna, hubiera transmitido o no la enfermedad al receptor. También se analizaron las guías europeas de trasplante y las guías americanas de trasplante. En cuanto al estudio de los pacientes fallecidos en la Región de Murcia, la población de nuestro estudio incluye a todos los pacientes con tumor cerebral, fallecidos debido a progresión de la enfermedad oncológica o a cualquier otra causa, entre el 1/1/2011 y el 30/6/2021.

Resultados:

En cuanto a la parte de la población fallecida en la Región de Murcia con tumor cerebral primario en los últimos 10 años, se han obtenido 667 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para el estudio propuesto. Con respecto a la distribución por edad, hubo 151 pacientes fallecidos menores de 50 años, lo que representa el 22 % del total de la muestra. En relación a la búsqueda bibliográfica, se han obtenido 2 casos de transmisión de la enfermedad oncológica cerebral primaria del donante dentro de los diferentes registros internacionales y 5 casos clínicos de transmisión no asociados a registros.

Conclusiones:

La tasa de transmisión de los donantes con tumor cerebral primario maligno podría estimarse que es $< 1\%$ y, por tanto, estos donantes podrían ser considerados de bajo riesgo. Sin embargo, esto no se puede establecer de forma rigurosa con los datos publicados en la literatura por lo que, sería más adecuado tratarlos como de riesgo indeterminado. En nuestra Comunidad fallecen unos 15 pacientes al año con tumor cerebral primario menores de 50 años a los que se podría ofrecer de manera sistemática la posibilidad de donar. El trasplante cardíaco con órganos procedentes de donantes con tumor cerebral primario maligno puede considerarse seguro, permitiendo prácticamente la autosuficiencia para el trasplante cardíaco. Para el resto de órganos habría que estudiar individualmente el balance riesgo-beneficio según la situación del receptor, considerándose los pacientes en código 0 y pacientes con hepatocarcinoma como los pacientes más adecuados. Con respecto a la donación renal, se deberían realizar actuaciones con la toma de decisiones compartidas entre el equipo asistencial y el receptor. Es necesario establecer una guía clínica de actuación segura y viable para estos pacientes, con una búsqueda activa por parte de la coordinación y de los servicios implicados, de cara a la donación y al seguimiento de los receptores.

ABSTRACT

Introduction:

Traditionally, organs from patients who actively have, or have been treated for, a malignant disease are not routinely considered candidates for the donation process, even when there is no evidence of metastasis. Currently, donation in these patients is highly regulated by the different international guidelines, differentiating and classifying the risks of transmission according to the primary tumor and stage of the disease. A particular case is that of patients with oncological disease of the central nervous system (CNS), who have been used occasionally, especially those with low-grade tumors, and for whom there is prior experience in organ donation. A low rate of extracranial metastases has been observed in patients with primary malignant brain tumors, which could make the risk acceptable in certain circumstances. Every year patients die in the Region of Murcia due to malignant tumors of the CNS who could be potential donors and who are currently not offered this possibility of donation: if we attend to possible recipients who die without receiving an organ, the inclusion of some of these patients as donors could be an effective and feasible solution, which could lead to the reduction of waiting lists, and decrease the mortality of some recipients, which are more and more numerous.

Main objectives:

To evaluate and analyze the published literature and the international registries of donors with a malignant primary tumor of the CNS, with the aim of estimating the reliable and approximate risk of transmissibility in donors with a malignant primary tumor of the CNS. To study the number of patients who died in the last 10 years in the region of Murcia with a CNS tumor and therefore estimate the potential for donation in these 10 years.

Secondary objectives:

To analyze the individualized risk of transmission for each type of organ transplanted from donors with a malignant primary tumor of the CNS. Identify the appropriate organ and recipient for this type of donor. Establish guidelines for action with donors with a malignant primary tumor of the CNS.

Material and methods:

We have carried out a study that has been divided into 2 phases. Regarding the study of deceased patients, an analytical, retrospective, non-randomized, single-center observational study was designed. Regarding the bibliographic review, a detailed, selective and critical study of the literature was carried out. A search of the literature up to January 2022 was conducted

to identify any studies documenting the donation of a patient with malignant brain neoplasia, whether or not the disease was transmitted to the recipient. The European transplant guidelines and the American transplant guidelines were also analyzed. Regarding the study of patients who died in the region of Murcia, the population of our study includes all patients with brain tumors, who died due to progression of the oncological disease or any other cause, between 1/1/2011 and 6/30/2021.

Results:

Regarding the part of the population that died in the region of Murcia with a primary brain tumor in the last 10 years, 667 patients who met the inclusion criteria for the proposed study were obtained. Regarding age distribution, there were 151 deceased patients under 50 years of age, which represents 22 % of the total sample. In relation to the bibliographic search, 2 cases of transmission of the donor's primary cerebral oncological disease were obtained within the different international registries and 5 clinical cases of transmission not associated with registries.

Conclusions:

The transmission rate of donors with malignant primary brain tumor could be estimated to be <1 % and therefore these donors could be considered low risk. However, it cannot be rigorously established with the data published in the literature, so it would be more appropriate to treat them as of undetermined risk. In our community, about 15 patients die a year with a primary brain tumor under the age of 50 who could be systematically offered the possibility of donating. Heart transplantation with organs from donors with malignant primary brain tumor can be considered safe, practically allowing self-sufficiency for heart transplantation. For the rest of the organs, the risk-benefit balance would have to be studied individually according to the situation of the recipient, considering patients with code 0 and patients with hepatocarcinoma as the most suitable patients. With regard to kidney donation, actions should be carried out with shared decision-making between the healthcare team and the recipient. It is necessary to establish a clinical guide for safe and viable action with these patients, with an active search by the coordination and the services involved, with a view to donation and monitoring of recipients.

Índice de contenidos

1. Introducción.....	25
1.1. Donantes de riesgo no estándar.....	29
1.1.1. Tipo de donantes de riesgo no estándar	31
1.1.2. Donantes de riesgo no estándar con antecedentes neoplásicos.....	32
1.1.3. Tipo de órganos trasplantados de los donantes de riesgo no estándar y seguimiento de estas donaciones	34
1.2. Tumores del sistema nervioso central.....	36
1.2.1. Incidencia y mortalidad.....	36
1.2.2. Clasificación.....	42
1.2.3. Diagnóstico y tratamiento.....	46
1.2.4. Fármacos utilizados durante el tratamiento.....	51
1.3. Donación en pacientes oncológicos	53
1.3.1. Riesgo de transmisión en pacientes con enfermedad oncológica previa	56
1.3.2. Riesgo de transmisión de donantes con enfermedad oncológica en el sistema nervioso central	67
1.4. Ética.....	92
1.5. Justificación	95
2. Hipótesis.....	97
3. Objetivos	98
3.1. Objetivos principales.....	98
3.2. Objetivos secundarios.....	98
4. Material y métodos.....	99
4.1. Diseño del estudio	99
4.2. Estrategia de búsqueda y bases de datos	99
4.3. Fuente de datos de los posibles donantes.....	100
4.4. Ámbito.....	100

4.5.	Población de estudio de los posibles donantes	100
4.5.1.	Criterios de inclusión de pacientes.....	101
4.5.2.	Criterios de exclusión de pacientes	101
4.6.	Variables evaluadas de los posibles donantes	101
4.7.	Recogida de datos de los posibles donantes	105
4.8.	Análisis estadístico de los posibles donantes.....	105
4.8.1.	Análisis descriptivo	105
4.8.2.	Análisis de supervivencia	105
4.9.	Consideraciones éticas.....	106
4.10.	Seguimiento clínico	106
5.	Resultados	107
5.1.	Resultados de los pacientes fallecidos por tumor primario del sistema nervioso central en la Región de Murcia en los últimos 10 años.....	107
5.1.1.	Análisis descriptivo de las características clínico-patológicas de las pacientes del estudio.....	107
5.1.2.	Enfermedad oncológica	110
5.1.3.	Tipo de tratamiento recibido	113
5.1.4.	Estudio de extensión.....	115
5.1.5.	Fallecimiento de los pacientes	118
5.2.	Resultados de la revisión bibliográfica	131
6.	Discusión	133
6.1.	Análisis de los registros internacionales de donantes con tumor primario maligno del sistema nervioso central.....	133
6.2.	Estimación del riesgo de trasmisión en donantes con tumor maligno del sistema nervioso central.....	141
6.3.	Estudio individualizado de cada órgano trasplantado de donantes de tumor cerebral primario maligno del sistema nerviosos central.....	146
6.4.	Análisis de los posibles donantes con tumor maligno del sistema nervioso central fallecidos en los últimos 10 años en la Región de Murcia.....	163
6.5.	¿Existe el riesgo 0 en la donación en cuanto a la enfermedad oncológica?	166

6.6. protocolo de actuación con donantes con tumor primario maligno del sistema nervioso central.....	167
6.7. Limitaciones del estudio	170
7. Conclusiones.....	171
Referencias bibliográficas	172
Anexos.....	186
Anexo 1. Informe del comité ético Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca	186
Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos	187
Anexo 3. Áreas de salud de la Región de Murcia	189
Anexo 4. Correos electrónicos con los diferentes autores	190

Índice de figuras

Figura 1. Número Total y Tasa anual de donantes de órganos. España 1993-2021. Por millón de población.	25
Figura 2. Tasa anual de donantes de órganos en España y otros países. 2017-2021.	26
Figura 3. Donantes de órganos eficaces por CCAA: Número absoluto. España 2021.	26
Figura 4. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos.	28
Figura 5. Flujo general de los Donantes de Riesgo No Estándar. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	30
Figura 6. Distribución general de los Donantes de Riesgo No Estándar eficaces por tipos. España 2013- 2016.	31
Figura 7. Número de Donantes de Riesgo No Estándar y porcentaje del total de donantes eficaces. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	31
Figura 8. Neoplasias en el donante. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	32
Figura 9. Neoplasias del Sistema Nervioso Central en el donante. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	33
Figura 10. Trasplantes realizados por tipo en función de la localización de la neoplasia del donante (N=432). Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	34
Figura 11. Evolución de los receptores (mediana de seguimiento 24 meses). Donantes con antecedentes de neoplasia. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.	35
Figura 12. Tipos de cáncer responsables de mayor mortalidad en España. Estimación para el año 2020, ambos sexos.	39
Figura 13. Tasas de incidencia de tumores cerebrales primarios por tipos histológicos y por grupos de edad.	39
Figura 14. Distribución de tumores del sistema nervioso central en adultos, clasificados según histología.	44
Figura 15. Tratamiento del Glioblastoma.	48
Figura 16. Tratamiento de los gliomas anaplásicos.	49
Figura 17. Flujo de trabajo: acciones para la detección/evaluación de enfermedad oncológica en posibles donantes de órganos.	55
Figura 18: Diagrama de donantes inscritos con tumores del SNC y órganos donados. KONOS, Red Coreana para Compartir Órganos.	59

Figura 19. Aparición de tumores en los receptores de órganos de donantes con tumores del sistema nervioso central.	59
Figura 20. Análisis de la causa de muerte entre los receptores de órganos de donantes con tumores del sistema nervioso central según los órganos trasplantados.	60
Figura 21. Incidencia de transmisión de enfermedad en pacientes con tumor del sistema nervioso central de este estudio.	69
Figura 22. Proceso de metastatización hematológica.	82
Figura 23. Mecanismos reguladores de las células madre cerebrales.	84
Figura 24. Estructuras de Scherer.	89
Figura 25. Número de pacientes presentados en cada fase del estudio.	107
Figura 26. Distribución poblacional de fallecimientos según el rango de edad.	108
Figura 27. Porcentaje de muertes en pacientes con tumor del sistema nerviosos central según sexo.	109
Figura 28. Porcentaje de los tratamientos aplicados en los pacientes fallecidos.	113
Figura 29. Porcentaje de muertes según Área de salud.	119
Figura 30. Causas de muerte de los pacientes.	120
Figura 31. Pacientes totales fallecidos por cada mes durante los años del estudio.	121
Figura 32. Pacientes fallecidos menores de 50 años por cada mes durante los años del estudio.	122
Figura 33. Valores analíticos de bilirrubina en los pacientes medidos en $\mu\text{mol/L}$	124
Figura 34. Valores de INR obtenidos.	125
Figura 35. Valores de la actividad de protrombina medidos por %	125
Figura 36. Valores de GOT de la muestra en U/L	126
Figura 37. Valores de GPT de la muestra en U/L.	127
Figura 38. Valores de Gamma GT de la muestra en U/L.	127
Figura 39. Valores de fosfatasa alcalina de la muestra en UI/L	128
Figura 40. Pacientes con alteración hepática (Transaminasas y/o aumento bilirrubina y/o alteración de la coagulación).	128
Figura 41. Valores del aclaramiento renal de la muestra obtenidos en mL/min.	129
Figura 42. Pacientes con aclaramiento renal > 90 ml/min	130

Figura 43. Valores de la última creatinina medida en la muestra, en mg/dl.....	130
Figura 44. Incidencia de transmisión de enfermedad en pacientes con tumor del sistema nervioso central de este estudio.	135
Figura 45. Figura. Hospital Atkinson Morley, donde se instaló el primer prototipo de escáner cerebral EMI MARK I (b), con el que se obtuvo en 1971 la primera TAC cráneo-encefálica (c).	137
Figura 46. Pacientes en lista de espera de trasplante en Gran Bretaña en septiembre de 2021.	147
Figura 47. Muertes en lista de espera por órgano en Gran Bretaña en el año 2020.	148
Figura 48. Pacientes en lista de espera por órganos en Alemania durante los años 2017-2019.	149
Figura 49. Pacientes en lista de espera por órgano en Italia en 2020.	150
Figura 50. Muertes en lista de espera por órganos en Italia.	151
Figura 51. Actividad de trasplante cardíaco (número absoluto y pmp). España 1990-2021.	154
Figura 52. Trasplantes cardíacos por CCAA de residencia de los receptores. Número absoluto (Tasa anual pmp). España 2021.	155
Figura 53. Porcentaje de donantes eficaces en muerte encefálica que son donantes cardíacos, por Comunidades Autónomas. España 2020. “n” corresponde al número de donantes en muerte encefálica en cada Comunidad Autónoma.	156
Figura 54. Evolución del número de pacientes incluidos en lista de espera cardíaca y número total de pacientes en lista de espera cardíaca España 2011-2020.	157
Figura 55. Pacientes en lista de espera cardíaca y pacientes trasplantados por CCAA. España 2020.	157
Figura 56. Evolución lista de espera. España 2020.	158
Figura 57. Evolución del número de pacientes incluidos ese año (Inclusiones) y número total de pacientes en lista de espera para trasplante hepático. España 2011-2020.	159
Figura 58. Evolución de la lista de espera renal a final de año y del trasplante renal. España 1991-2020.	159
Figura 59. Evolución lista de espera hepática (incluye 19 multiviscerales). Global de pacientes en España 2020.	160

Índice de tablas

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2021 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).....	27
Tabla 2. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2021 según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos).	38
Tabla 3. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones (izquierda) y en mujeres (derecha) en España para el año 2021.....	41
Tabla 4. Clasificación de los tumores del sistema nervioso central (WHO 2016 classification).	42
Tabla 5. Actualización de la clasificación de los tumores cerebrales de la OMS 2021.....	43
Tabla 6. Tipos de tratamiento según recomendaciones internacionales para cada tipo de tumor cerebral.....	50
Tabla 7. Reacciones adversas a la toma de antiepilépticos.	52
Tabla 8. Trasplantes de donantes fallecidos con antecedentes de cáncer estratificados por tipo de cáncer.	57
Tabla 9. Resultados del Estudio.	61
Tabla 10. Donantes según tipo de tumores del sistema nervioso central y receptores.	62
Tabla 11. Aspectos a considerar en un potencial donante de órganos con una neoplasia activa o previa.....	65
Tabla 12. Recomendaciones internacionales para la valoración del riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica del donante.....	66
Tabla 13. Registros internacionales de donantes con tumor primario de SNC.	68
Tabla 14. Categorías de riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica según el tipo de donante.	73
Tabla 15. Categorizaciones de riesgo sugeridas para tumores del sistema nervioso central.	74
Tabla 16. Escala ECOG validada por la OMS	102
Tabla 17. Distribución etaria de los fallecidos.....	108
Tabla 18. Situación funcional de los pacientes medida por la escala ECOG al diagnóstico.	109
Tabla 19. FRCV en los pacientes fallecidos.....	110
Tabla 20. Grado tumoral basado en la clasificación de la OMS de los fallecidos.	110
Tabla 21. Diagnósticos de los pacientes fallecidos.....	111

Tabla 22. Relación de antecedentes oncológicos en los pacientes del estudio.....	112
Tabla 23. Tipo de QT recibida por los pacientes.....	114
Tabla 24. Dosis de RT recibida por los pacientes.....	115
Tabla 25. Estudio de extensión en los pacientes del estudio, realizado mediante TC TAP...	116
Tabla 26. Diseminación en los pacientes del estudio.	117
Tabla 27. Porcentaje de población abarcada por el área de salud.	118
Tabla 28. Medias de los valores de laboratorio obtenidos de los pacientes en cuanto a su función renal y hepática.....	123
Tabla 29. Casos de transmisión por órganos.....	142
Tabla 30. Casos registrados de transmisión en el total de pacientes y porcentajes de transmisión.	144
Tabla 31. Casos registrados de transmisión en pacientes sin extensión extracraneal de la enfermedad primaria y porcentajes de transmisión.	144
Tabla 32. Pacientes en lista de espera en EE. UU. en septiembre de 2021.....	146
Tabla 33. Relación de Trasplantes Cardíacos en HCUVA desde el inicio de la actividad.....	154

Abreviaturas

AP: Anatomía patológica

ATP: Adenosin trifosfato

BHE: barrera hematoencefálica

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CSC: *Cerebral stem cells*, células madre cerebrales

DAC: Donación en asistolia controlada

EE. UU.: Estados Unidos

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica

FA: Fosfatasa Alcalina

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GGT: Gamma-glutamil transferasa

GB: Gran Bretaña

GBM: Glioblastoma Multiforme

GOT: Transaminasa glutámico oxalacética

GPT: Transaminasa glutámico piruvica

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

IAM: Infarto agudo de miocardio

IDH: isocitrato deshidrogenasa

INR: International Normalized Ratio

IPITTR: Registro internacional de tumores de trasplantes de Israel Penn

KONOS: Red de Corea para el intercambio de órganos (*Korea Network for Organ Sharing*)

ME: Muerte encefálica

OMS: Organización mundial de la salud

ONT: Organización nacional de trasplantes

OPTN: Red de Obtención y Trasplante de Órganos (*Organ Procurement and Transplantation Network*)

Pmp: por millón de población

QT: Quimioterapia

RT: Radioterapia

SABTO: El Comité Asesor sobre la Seguridad de la Sangre, los Tejidos y los Órganos del Reino Unido (*Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs*)

SNC: Sistema nervioso central

TMZ: Temozolamida

TC: Tomografía computerizada

TAP: Toraco-abdomino-pélvico

UNOS: Red unida para el intercambio de órganos (*United Network for Organ Sharing*)

WHO: Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization*)

1. Introducción

El trasplante de órganos es, sin duda alguna, uno de los "milagros" de la medicina actual. El sueño casi imposible de reemplazar un órgano vital en situación de fracaso, como un riñón, un hígado o un corazón, por un órgano vivo y útil se hizo realidad el 23 de diciembre de 1954, cuando los Dres. Joseph Murray y John Merrill del Hospital Peter Bent Brigham de Boston (EE. UU.) trasplantaron un riñón de un gemelo monocigótico a otro. A pesar de las muchas complicaciones iniciales, la era de los trasplantes había comenzado (1).

Durante el año 2019, España tuvo una tasa de 49 donantes por millón de pacientes, siendo una cifra claramente superior a la del resto de países con unos programas de trasplantes ampliamente asentados (la media de la Unión Europea se situó en 22,5 donantes por millón de pacientes). En el año 2020 desciende hasta 37,4 debido a la pandemia por la COVID-19, volviendo a aumentar las cifras en 2021 (2).

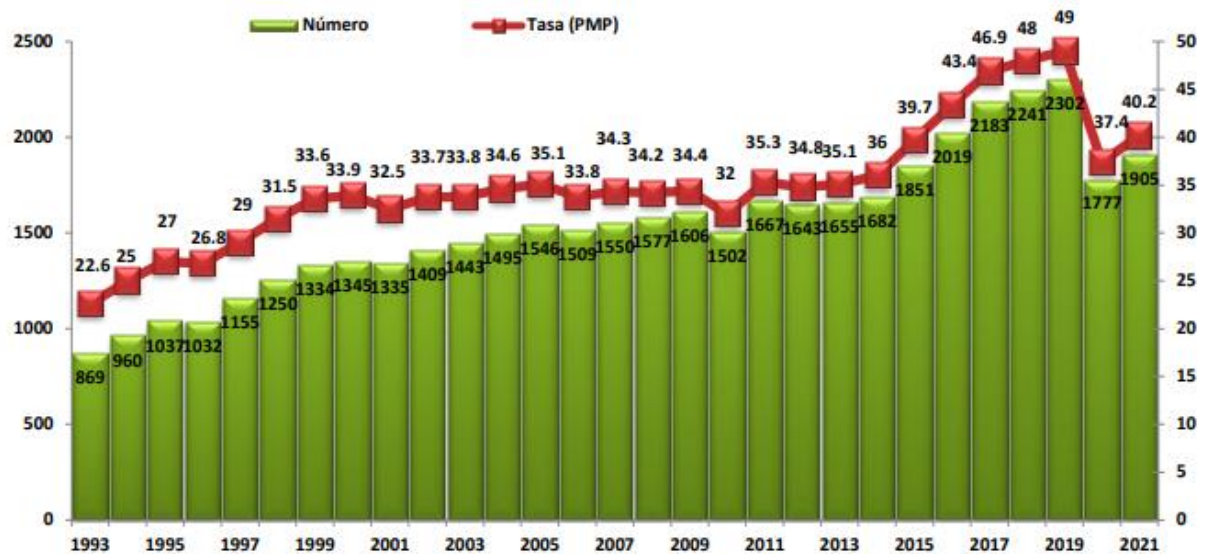


Figura 1. Número Total y Tasa anual (pmp) de donantes de órganos. España 1993-2021. Pmp: por millón de población.

Fuente: ONT.

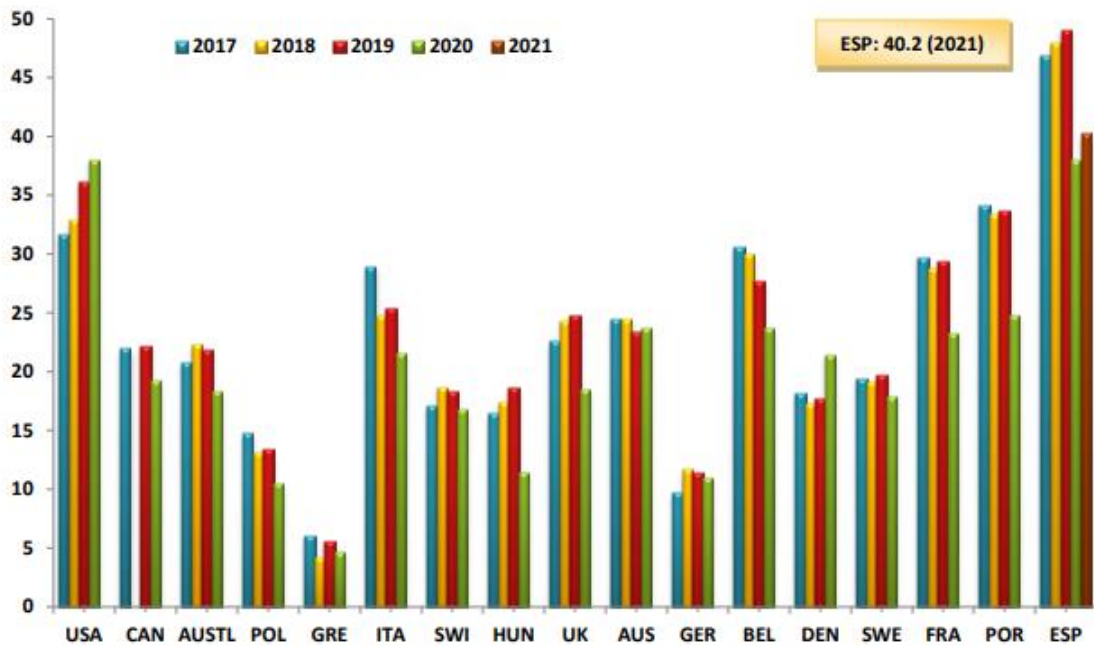


Figura 2. Tasa anual (pmp) de donantes de órganos en España y otros países. 2017-2021.

Fuente: ONT.

Murcia se encuentra entre las Comunidades Autónomas más activas en la donación de órganos a nivel nacional con una tasa anual (pmp) de 52,3 en el último año.



Figura 3. Donantes de órganos eficaces por CCAA: Número absoluto (Tasa anual pmp). España 2021.

Fuente: ONT.

La escasez de órganos sigue siendo una de las principales limitaciones a la hora de afrontar el trasplante de órganos. Aunque el número de pacientes en lista de espera aumenta con el tiempo, el número de trasplantes realizados lo hace a un ritmo menor debido a la escasez de órganos para cubrir la demanda. Este problema se sigue perpetuando desde hace años (3).

El campo de la oncología ha quedado, con frecuencia, al margen en el proceso de la donación de órganos. El motivo ha sido que la transmisión de neoplasias malignas relacionadas con la donación de órganos es una complicación conocida y, a menudo, fatal en receptores de trasplantes inmunosuprimidos.

Por ello, los órganos de donantes posibles que tienen activa una enfermedad maligna o han sido tratados de ella precisan de muchas excepciones para poder ser candidatos al proceso de donación, incluso cuando no hay evidencia de metástasis. Actualmente, la donación en estos pacientes está muy regulada por las diferentes guías internacionales, diferenciando y clasificando los riesgos de transmisiones según tumor primario y estadio de la enfermedad (4).

En España la mortalidad por cáncer es la segunda más frecuente tras las enfermedades cardiovasculares, suponiendo un 26,4 % del total de fallecimientos a nivel nacional en el año 2020. Se estima que, para este año de 2021, se diagnostiquen 276.239 nuevos casos de cáncer en España (5).

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
<45 años	5.802	9.667	15.469
45 a 64 años	46.802	45.030	91.832
≥65 años	106.263	62.675	168.938
Todas las edades	158.867	117.372	276.239

Tabla 1. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2021 (excluidos los tumores cutáneos no melanoma).

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Además, se espera que este número continúe creciendo, tanto a nivel nacional como a nivel mundial, estimándose un crecimiento del número de casos de más del 56,7 % para el año 2040.

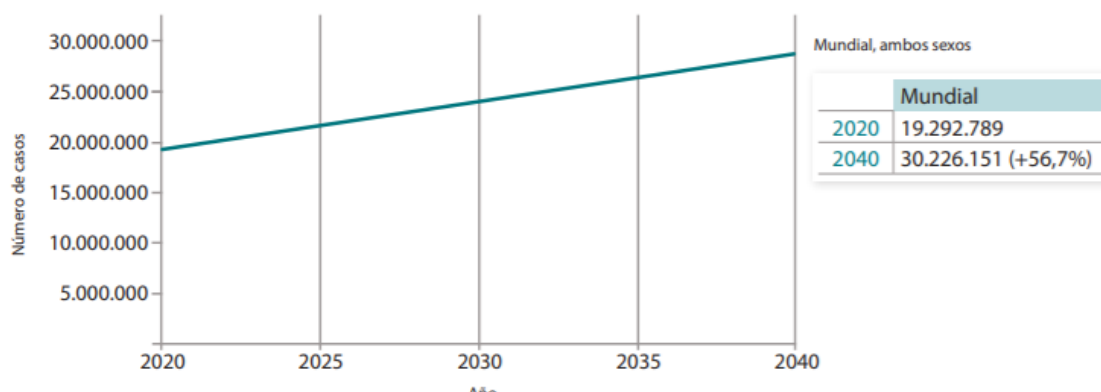


Figura 4. Incidencia estimada de tumores en la población mundial para los años 2020 y 2040, ambos sexos.

Fuente: SEOM.

Algunos de estos pacientes podrían ser, tras una evaluación detallada del riesgo, candidatos a posibles donantes cuyos órganos contribuyan a aumentar la esperanza de vida de pacientes que fallecen en lista de espera de un órgano óptimo para ellos.

1.1. Donantes de riesgo no estándar

El trasplante de órganos es un hecho consolidado a nivel nacional cuyo beneficio para todos los pacientes que lo reciben es evidente. Actualmente su desarrollo se encuentra limitado por el número desproporcionado entre la demanda de los pacientes que se encuentran en la lista de espera para recibir un trasplante y la disponibilidad de órganos.

La proporción actual entre los donantes pertenecientes a grupos de mayor edad va creciendo constantemente. Con este tipo de pacientes, el proceso de donación se hace más complicado, teniendo una menor efectividad por parte de estos donantes, comparada con donantes más jóvenes y sin comorbilidades.

Estos y otros factores hacen crecer la necesidad de encontrar nuevas estrategias que permitan aumentar el número de donaciones y optimizar todo el proceso de donación. Actualmente la ONT continúa innovando y buscando esos donantes que hagan disminuir la lista de espera. Por ello, nace el Plan Estratégico en donación y trasplante de órganos 2018-2022 del Sistema español de donación y trasplante, diseñando proyectos y desarrollándolos con el objetivo de incrementar el número de donantes.

Uno de esos proyectos es el Proyecto de Donante de Riesgo No Estándar (DRNE). Este proyecto se inició en 2013 con la finalidad de conocer las características y la utilización de los donantes de riesgo no estándar en nuestro país, así como los resultados de los trasplantes realizados a partir de ellos.

Para que un donante sea considerado como DRNE, el donante debe tener una condición que pueda tener una influencia potencial en el resultado del trasplante, debido a una función deteriorada del injerto (calidad) o a la transmisión de una enfermedad (seguridad). Esta condición que hace que el donante sea reconocido como DRNE tiene que ser conocida antes del trasplante y, por tanto, asumida por el equipo de trasplante y por el receptor antes de firmar el consentimiento informado.

El informe más actualizado de la ONT con respecto a este tipo de donantes data de los pacientes que donaron entre 2013 y 2016. En él, se identifican 497 donantes que cumplieron la definición de DRNE, lo que supone un 6.9 % de los 7.207 donantes totales registrados en dichos años.

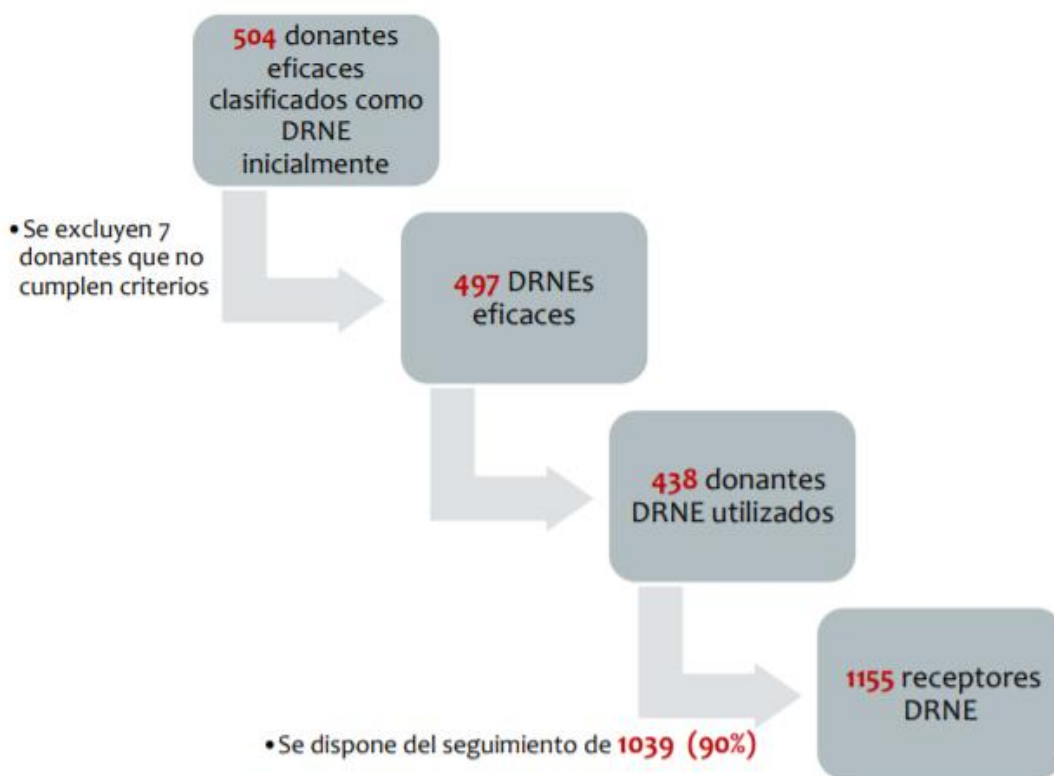


Figura 5. Flujo general de los Donantes de Riesgo No Estándar (DRNE). Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

1.1.1. Tipo de donantes de riesgo no estándar

En cuanto al tipo de DRNE, se observan cuatro grandes grupos, siendo los pacientes con antecedentes oncológicos el grupo más extenso dentro de los DRNE. Los pacientes oncológicos componen un 43,9 % del total de este grupo, las infecciones previas un 21,7 %, los tóxicos un 15,1 % y un grupo donde entran diferentes cuestiones previas al trasplante que corresponden al 19,3 % restante.

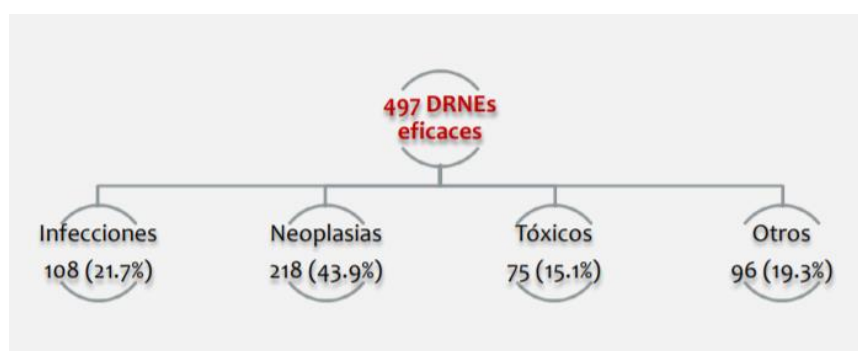


Figura 6. Distribución general de los Donantes de Riesgo No Estándar (DRNE) eficaces por tipos. España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

Este tipo de donantes están creciendo año a año, como claro objetivo de intentar satisfacer las demandas del número de pacientes que se encuentran en la lista de espera.

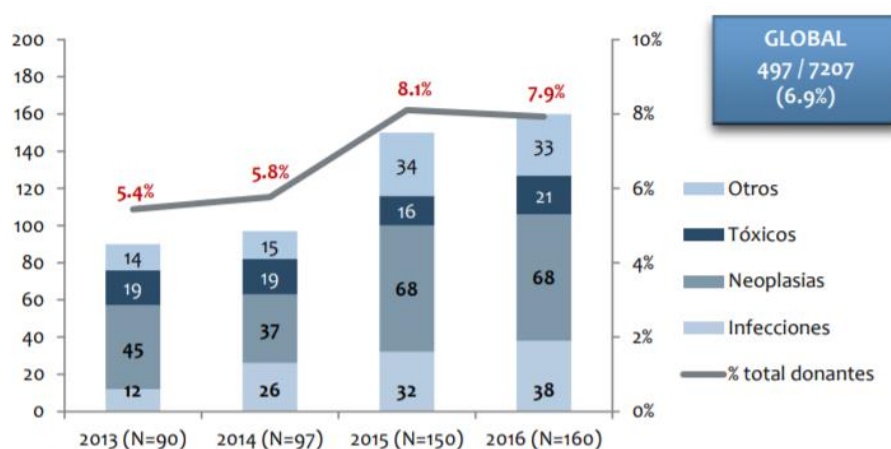


Figura 7. Número de DRNE y porcentaje del total de donantes eficaces. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

1.1.2. Donantes de riesgo no estándar con antecedentes neoplásicos

Durante el período recogido en el informe de la ONT, de 2013 a 2016, hubo 218 donantes de DRNE. En cuanto al tumor primario oncológico, se destaca el origen primario cerebral como el más frecuente de este tipo de donantes, con 77 pacientes en los 4 años.

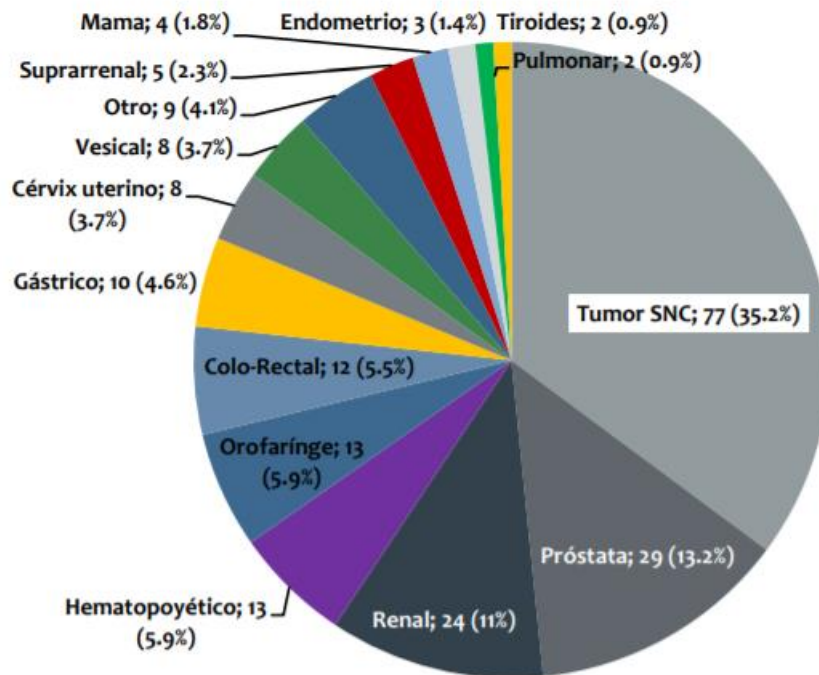


Figura 8. Neoplasias en el donante. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

1.1.2.1. Donantes de riesgo no estándar con antecedentes de tumor del sistema nervioso central

Si nos centramos en los tumores del SNC, la mayoría de los tumores en donantes pertenecía al grupo del grado I de la clasificación de 2016 de la OMS de los tumores de SNC. Estos constituían un 62,3 % de todos los donantes. Un 18,2 % tenían antecedente de un tumor grado II; sólo había dos pacientes con un tumor perteneciente al grado IV, pero sus órganos no fueron utilizados tras obtener el resultado de la biopsia intraoperatoria.

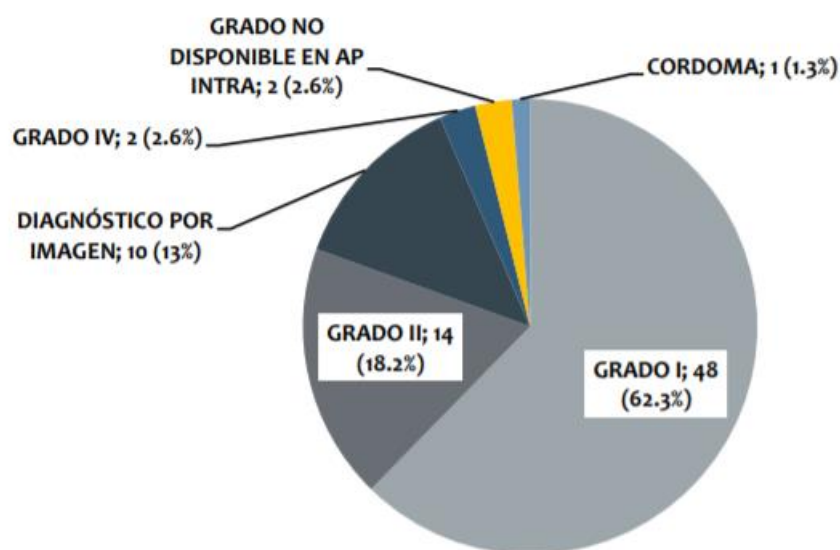


Figura 9. Neoplasias del Sistema Nervioso Central en el donante. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

1.1.3. Tipo de órganos trasplantados de los donantes de riesgo no estándar y seguimiento de estas donaciones

En la donación de estos pacientes se utilizaron todo tipo de órganos. En la figura 10, se exponen el número y la procedencia de esos órganos.

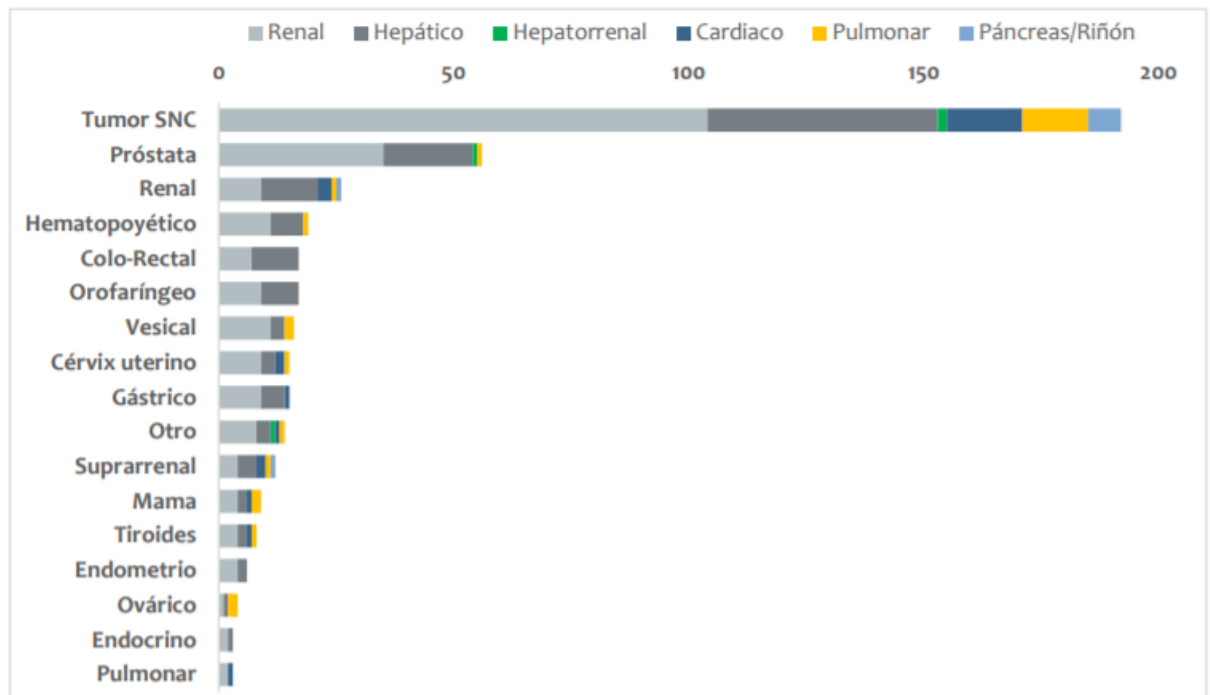


Figura 10. Trasplantes realizados por tipo en función de la localización de la neoplasia del donante (N=432). Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

Según el protocolo de la ONT, los pacientes trasplantados de donantes con neoplasia activa o con antecedente oncológico deben tener tres seguimientos, a los 6, 12 y 24 meses tras el trasplante.

Conforme al informe de la ONT relativo a los DRNE, se dispone de seguimiento en 381 de los 432 pacientes trasplantados a partir de este tipo de DRNE (88 %). La mediana del tiempo de seguimiento es de 725 días. En ningún receptor se ha observado ninguna transmisión.

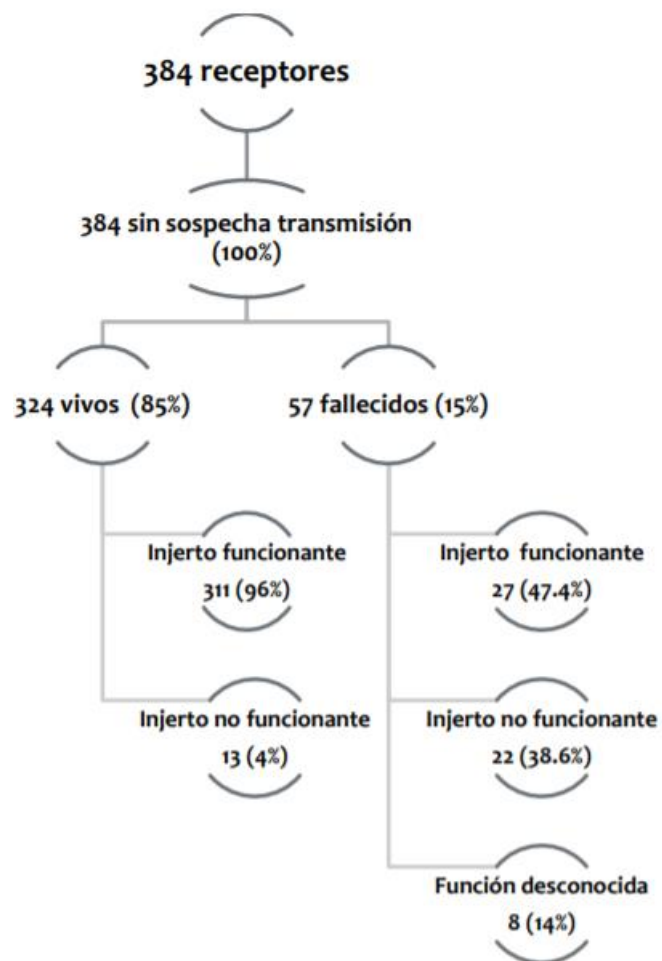


Figura 11. Evolución de los receptores (mediana de seguimiento 24 meses). Donantes con antecedentes de neoplasia. Donación de Riesgo No Estándar, España 2013-2016.

Fuente: ONT (6)

1.2. Tumores del sistema nervioso central

Actualmente, entre los pacientes oncológicos que se consideran candidatos para una posible donación, aquellos con antecedentes de tumores cerebrales de bajo grado son los habitualmente seleccionados.

Los tumores cerebrales primarios son un conjunto de neoplasias diversas que surgen de diferentes células del SNC. La incidencia general de estos tumores ha permanecido más o menos estable durante las últimas décadas, pero sí se han producido cambios en determinados grupos de edad y en varios tipos de tumores.

Los gliomas representan la gran mayoría de los tumores primarios que surgen dentro del parénquima cerebral. El término "glioma" se refiere a tumores que tienen características histológicas similares a las células gliales normales (es decir, astrocitos, oligodendrocitos y células endimarias). Para cada uno de estos tipos de gliomas existen neoplasias que abarcan un amplio espectro de agresividad biológica (7).

Históricamente, las lesiones de crecimiento más lento, correspondientes a los grados I y II de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han denominado comúnmente gliomas de grado bajo, mientras que los tumores de progresión más rápida se conocen como gliomas de grado alto. La clasificación de la OMS recomienda evitar estos términos, ya que agrupan grupos heterogéneos de tumores, muchos de los cuales tienen propiedades biológicas, pronósticos y enfoques de tratamiento significativamente diferentes (8, 9).

1.2.1. Incidencia y mortalidad

Se estima que la tasa de incidencia de los tumores primarios cerebrales y del sistema nervioso en los Estados Unidos en adultos (de 20 años o más) es de 23,8 por 100.000 personas (datos de 51 registros de cáncer, 2013 a 2017) (8). Cada año, a más de 22.000 estadounidenses se les diagnostica un glioma maligno. Aproximadamente un tercio de los tumores son malignos y el resto son benignos o en el límite de malignidad (8, 9). En el resto del mundo se estima la incidencia en 7 por cada 100.000 personas en todo el mundo, lo que representa el 2 % de todos los tumores primarios.

Los motivos del aumento de la incidencia en los últimos años siguen sin estar claros. Existe acuerdo en que al menos parte de este aumento es el resultado de mejores pruebas diagnósticas (10, 11). Sin embargo, la mejora de la capacidad de diagnóstico no puede explicar todo el aumento en la incidencia de tumores cerebrales. Estos datos, junto con la evidencia que sugiere que el aumento puede haber estado ocurriendo durante muchas décadas, dejan abierta la posibilidad de que una exposición ambiental pueda explicar parte de la creciente incidencia de tumores cerebrales (11).

La tasa de incidencia para los niños (de 0 a 19 años) es mucho menor (6,1 por 100.000 niños), siendo una proporción equilibrada entre hombres y mujeres (8). Pero si observamos el porcentaje entre niños y adultos de tumores cerebrales primarios malignos, es más alto en los niños que en los adultos (aproximadamente el 60 frente al 30 %) (8). A pesar de que la incidencia es menor en niños, los tumores cerebrales son la neoplasia maligna sólida más común y la principal causa de muerte por cáncer en niños y adolescentes hasta los 19 años de edad, seguidos de la leucemia y los tejidos blandos (8). El SNC es el tercer lugar de cáncer más común entre los adolescentes y los adultos jóvenes, y el octavo más común entre los adultos de 40 años o más.

En España los tumores primarios del SNC representan un 2 % del total del cáncer en el adulto y hasta casi un 15 % en los niños menores de 15 años (12), con un total de 3.200 fallecimientos anuales por su causa (5). Cada año se diagnostican 4.000 nuevos casos de gliomas malignos en España, de los cuales más de un tercio son glioblastomas (GBM) (5). Los gliomas malignos representan aproximadamente el 60 % de todos los tumores cerebrales primarios en adultos.

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.188
Esófago	2.368
Estómago	7.313
Colon y recto	43.581
Colon	29.372
Recto	14.209
Hígado	6.590
Vesícula biliar	3.008
Páncreas	8.697
Laringe	3.109
Pulmón	29.549
Melanoma de piel	6.108
Mama	33.375
Cuello Uterino	1.942
Cuerpo Uterino	6.923
Ovario	3.659
Próstata	35.764
Testículo	1.329
Riñón (sin pelvis)	7.180
Vejiga urinaria	20.613
Encéfalo y sistema nervioso	4.395
Tiroides	5.431
Linfoma de Hodgkin	1.527
Linfomas no hodgkinianos	9.055
Mieloma	3.165
Leucemias	6.068
Otros	17.303
Todos excepto piel no melanoma	276.239

Tabla 2. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en España para el año 2021 según tipo tumoral (excluidos los tumores cutáneos no melanoma) (ambos sexos).

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

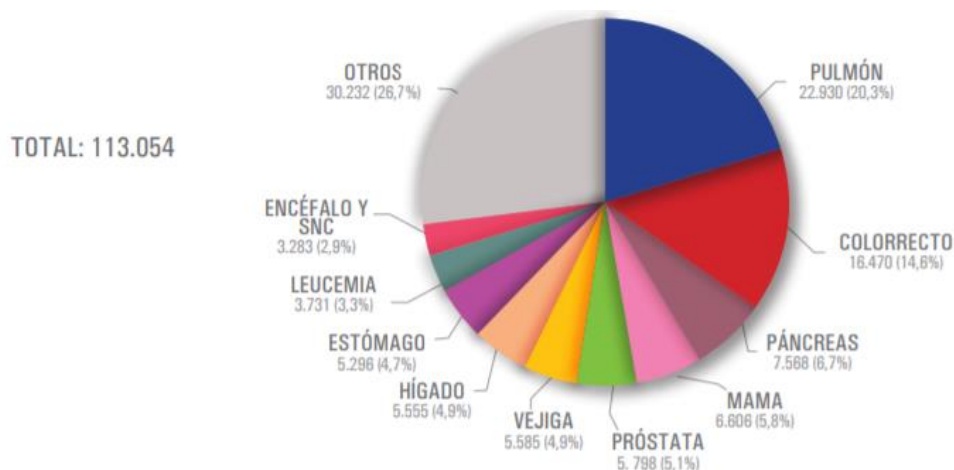


Figura 12. Tipos de cáncer responsables de mayor mortalidad en España. Estimación para el año 2020, ambos sexos

Fuente: GLOBOCAN 2020. Gráfico: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>) © International Agency for Research on Cancer 2020.

El GBM puede desarrollarse a todas las edades, con la incidencia máxima en la sexta década de la vida y una edad media al diagnóstico de 62 años. La mayoría de los GBM surgen "de novo", mientras que los GBM secundarios se desarrollan a partir de un glioma de grado inferior.

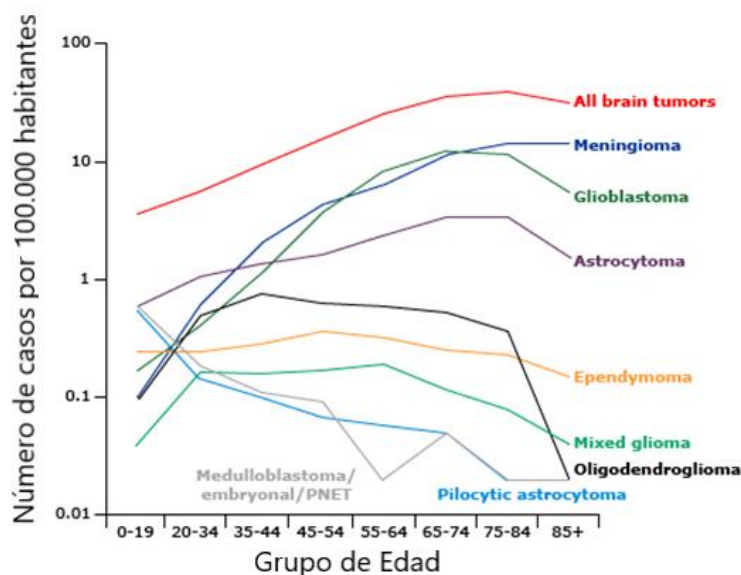


Figura 13. Tasas de incidencia de tumores cerebrales primarios por tipos histológicos y por grupos de edad.

Fuente: Modificada con datos de: Wrensch M, Minn Y, Chew T, *et al.* Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology* 2002; 4:278. Copyright © 2002 Margaret Wrensch, MD.

La exposición a la irradiación ionizante se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de glioma. Además, los síndromes hereditarios raros como los síndromes de neurofibromatosis tipo 1, Cowden, Turcot, Lynch y Li-Fraumeni también confieren un mayor riesgo de glioma.

Las tasas de supervivencia a cinco años para los subtipos histológicos más frecuentes, astrocitoma anaplásico y glioblastoma, son del 30 % y del 5,6 %, respectivamente(8).

La supervivencia en términos generales en los pacientes con tumores cerebrales malignos no ha mejorado significativamente durante los últimos 50 años. Sin embargo, las tasas de supervivencia varían según la edad y el tipo histológico (13). Aunque se ha avanzado poco en cuanto a la supervivencia del GBM en los últimos 30 años, las tasas de supervivencia a cinco años del meduloblastoma aumentaron en un 20 % desde la década de 1970 hasta la de 1980, aunque los datos sugieren una estabilización de las tasas de supervivencia (14).

En general, la edad temprana, un estado funcional apto y el grado histopatológico más bajo son factores pronósticos favorables para los tumores cerebrales primarios. Otros factores pronósticos favorables pero menos significativos incluyen la ausencia de cambios en la conducta mental en el momento del diagnóstico, la ubicación cerebelosa del tumor y la resección quirúrgica completa(15).

En cuanto al sexo, hay un ligero predominio masculino en la incidencia de tumores cerebrales malignos (5). Sin embargo, al evaluar el total de los tipos de tumores tanto malignos como benignos, los hombres representan menos de la mitad de todos los casos (42 frente al 5 %) (8). Esta diferencia se explica principalmente por la mayor incidencia de meningiomas en las mujeres.

TIPO TUMORAL	N	TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	5.725	Cavidad Oral y Faringe	2.463
Esófago	1.895	Esófago	473
Estómago	4.506	Estómago	2.807
Colon y recto	25.678	Colon y recto	17.903
Colon	16.958	Colon	12.414
Recto	8.720	Recto	5.489
Hígado	5.039	Hígado	1.551
Vesícula biliar	1.533	Vesícula biliar	1.475
Páncreas	4.571	Páncreas	4.126
Laringe	2.710	Laringe	399
Pulmón	21.578	Pulmón	7.971
Melanoma de piel	2.430	Melanoma de piel	3.678
Próstata	35.764	Mama	33.375
Testículo	1.329	Cérvix Uterino	1.942
Riñón (sin pelvis)	5.003	Cuerpo Uterino	6.923
Vejiga urinaria	16.578	Ovario	3.659
Encéfalo y sistema nervioso	2.306	Riñón (sin pelvis)	2.177
Tiroides	1.154	Vejiga urinaria	4.035
Linfoma de Hodgkin	866	Encéfalo y sistema nervioso	2.089
Linfomas no hodgkinianos	4.897	Tiroides	4.277
Mieloma	1.849	Linfoma de Hodgkin	661
Leucemias	3.491	Linfomas no hodgkinianos	4.158
Otros	9.966	Mieloma	1.316
Todos excepto piel no melanoma	158.867	Leucemias	2.577
		Otros	7.337
		Todos excepto piel no melanoma	117.372

Tabla 3. Estimación del número de nuevos casos de cáncer en varones (izquierda) y en mujeres (derecha) en España para el año 2021.

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Si analizamos los grupos por raza o etnia, la raza blanca tiene una mayor incidencia de tumores cerebrales primarios en comparación con la raza negra en la mayoría de las histologías (8, 9, 16). Las excepciones incluyen el meningioma, los tumores de la hipófisis y el craneofaringioma, donde las tasas de la de raza negra superan significativamente las observadas en la de raza blanca (8, 16).

En cuanto al linfoma cerebral primario, hubo un aumento general en la incidencia de linfoma primario del SNC desde la década de 1960 hasta la de 1990, lo que se ha atribuido, al menos en parte, a una mayor frecuencia de estos tumores en poblaciones inmunodeprimidas.

1.2.2. Clasificación

La clasificación de los tumores del SNC se actualizó en 2016. Esta reestructuración fue realizada por OMS (17).

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	I	II	III	IV
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant		*		
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant			*	
Glioblastoma, IDH-wildtype				*
Glioblastoma, IDH-mutant				*
Diffuse midline glioma, H3K27 M-mutant				*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted		*		
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted			*	
Other astrocytic tumours	I	II	III	IV
Pilocytic astrocytoma		*		
Subependymal giant cell astrocytoma		*		
Pleomorphic xanthoastrocytoma			*	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma				*
Ependymal tumours	I	II	III	IV
Subependymoma		*		
Myxopapillary ependymoma		*		
Ependymoma			*	
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive		*	*	
Anaplastic ependymoma				*
Other gliomas	I	II	III	IV
Angiocentric glioma		*		
Chordoid glioma of third ventricle			*	
Choroid plexus tumours	I	II	III	IV
Choroid plexus papilloma		*		
Atypical choroid plexus papilloma			*	
Choroid plexus carcinoma				*
Pineal tumours	I	II	III	IV
Pineocytoma		*		
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation			*	*
Pineoblastoma				*
Papillary tumour of the pineal region		*	*	
Meningiomas	I	II	III	IV
Meningioma		*		
Atypical meningioma			*	
Anaplastic (malignant) meningioma				*
Embryonal tumours	I	II	III	IV
Medulloblastoma (all subtypes)				*
Embryonal tumour with multi-layered rosettes, <i>C19MC</i> -altered				*
Medulloepithelioma				*
CNS embryonal tumour, not otherwise specified				*
Atypical teratoid/rhabdoid tumour				*
CNS embryonal tumour with rhabdoid features				*
Neuronal and mixed neuronal-glia tumours	I	II	III	IV
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	*			
Gangliocytoma		*		
Ganglioglioma		*		
Anaplastic ganglioglioma				*
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	*			
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma		*		
Papillary glioneuronal tumour		*		
Rosette-forming glioneuronal tumour		*		
Central neurocytoma			*	
Extraventricular neurocytoma			*	
Cerebellar liponeurocytoma			*	
Tumours of the cranial and paraspinal nerves	I	II	III	IV
Schwannoma		*		
Neurofibroma		*		
Perineurioma		*		
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		*	*	*
Mesenchymal, non-meningothelial tumours	I	II	III	IV
Solitary fibrous tumour/haemangiopericytoma	*	*	*	
Haemangioblastoma		*		
Tumours of the sellar region	I	II	III	IV
Craniopharyngioma		*		
Granular cell tumour		*		
Pituicytoma		*		
Spindle cell oncocytoma		*		

Tabla 4. Clasificación de los tumores del SNC (WHO 2016 classification).

Fuente: Adaptada de: Louis DN, Perry A, Reifenberger G *et al.* The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica* 2016;131(6):803-20.

A finales de 2021, se volvió a actualizar esta clasificación, con algunas variaciones respecto a las clasificaciones anteriores.

Molecular Diagnostic Features	Additional Characteristic Genetic Alterations	WHO 2021—CNS 5th Edition: Adult-Type Diffuse Gliomas	WHO 2016: Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors	WHO 2007 ^a : Astrocytic Tumors and Oligodendroglial Tumors
IDH1 or IDH2 mutation ^{a,b} 1p19q codeletion	<i>TERT</i> promoter mutation <i>CIC</i> mutation <i>FUBP1</i> mutation <i>NOTCH1</i> overexpression	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q codeleted CNS WHO grade 2	Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q codeleted WHO grade II	Oligodendroglioma WHO grade II
		Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q codeleted CNS WHO grade 3	Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q co-deleted WHO grade III	Anaplastic oligodendroglioma WHO grade III
IDH1 or IDH2 mutation ^b Non-codeleted	<i>ATRX</i> loss <i>TP53</i> mutation <i>CDKN2A</i> or <i>CDKN2B</i> homozygous deletion	Astrocytoma, IDH-mutant CNS WHO grade 2	Diffuse astrocytoma, IDH-mutant WHO grade	Diffuse astrocytoma WHO grade II
		Astrocytoma, IDH-mutant CNS WHO grade 3	Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant WHO grade III	Anaplastic astrocytoma WHO grade III
		Astrocytoma, IDH-mutant CNS WHO grade 4	Glioblastoma, IDH-mutant WHO grade IV	Glioblastoma WHO grade IV
IDH-wildtype ^b	<i>TERT</i> promoter mutations Chromosome +7 and -10 <i>EGFR</i> amplification	Glioblastoma, IDH-wildtype CNS WHO grade 4	Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype WHO grade II	Diffuse astrocytoma WHO grade II
			Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype WHO grade III	Anaplastic astrocytoma WHO grade III
			Glioblastoma, IDH-wildtype WHO grade IV	Glioblastoma WHO grade IV
Pediatric-type diffuse high grade gliomas				
H3K27 mutation		Diffuse midline glioma, H3K27 altered CNS WHO grade 4	Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant WHO grade IV	Diffuse intrinsic pontine glioma

Abbreviation: IDH, isocitrate dehydrogenase.

^aThe WHO 2007 classification is not based on any molecular diagnostic features. The WHO 2007 classification included a category oligoastrocytoma WHO grade II and grade III. In 2016 and 2021, these tumors are reclassified as either astrocytomas or oligodendrogliomas based on the absence or presence of 1p19q codeletion.

^bIDH status confirmed by gene sequencing. Absence of mutation by immunohistochemistry in IDH1 codon 132 or IDH2 codon 172 should be confirmed by gene sequencing¹ in people with grade 2 or 3 tumors under the age of 55.⁵

Tabla 5. Actualización de la clasificación de los tumores cerebrales de la OMS 2021

Fuente: Modificada de: Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. J Clin Oncol. 2021 Dec 13; JCO2102036. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34898238>.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Neuro Oncol. 2021 Aug 2;23(8):1231–51. Available from: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/23/8/1231/6311214>

Los tumores más frecuentes en la edad pediátrica son el astrocitoma pilocítico, los tumores embrionarios y los gliomas malignos; mientras que en los adultos se encuentran los meningiomas, los tumores pituitarios y los gliomas malignos (Figura 7) (8, 18).

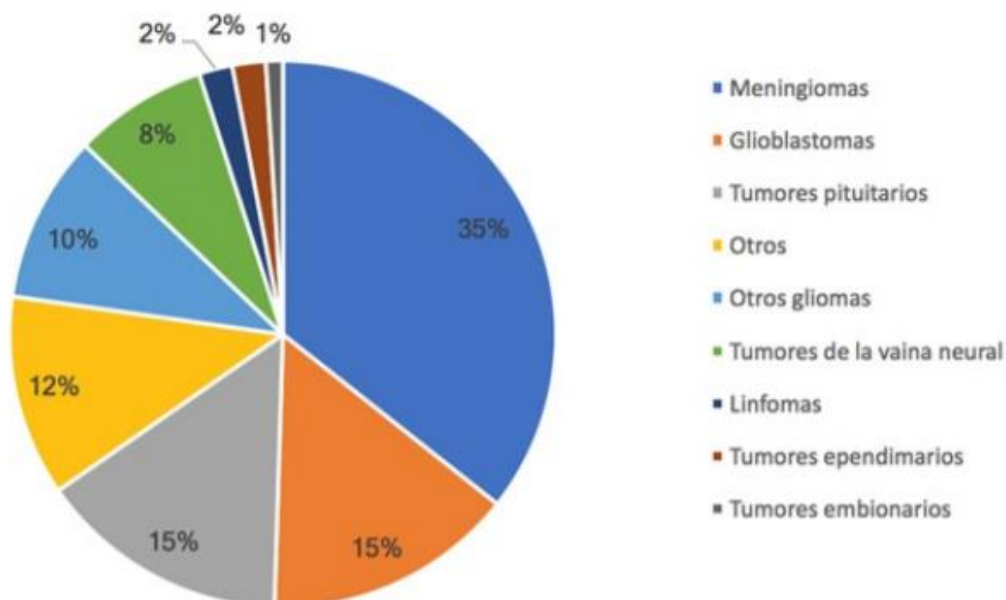


Figura 14. Distribución de tumores del sistema nervioso central en adultos, clasificados según histología.

Fuente: Modificada de: McNeill KA. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2016;34(4):981-98.

La columna vertebral de la clasificación de los gliomas sigue siendo la microscopía óptica, con la ayuda de la inmunohistoquímica y las pruebas moleculares.

En cuanto a los tumores astrocíticos y oligodendrogiales difusos, la clasificación realizada por la OMS en 2016, se aleja de las ediciones anteriores, clasificándolos en función del estado de mutación del isocitrato deshidrogenasa (IDH) junto con otras alteraciones genéticas moleculares clave. La nueva clasificación de la OMS de 2021 aún no se ha implementado por completo en la práctica clínica, utilizándose ampliamente en la actualidad la clasificación de la OMS de 2016 (19, 20).

Actualmente se reconoce que la mayoría de los astrocitomas difusos de grado II y III y esencialmente todos los oligodendrogliomas albergan mutaciones en IDH, mientras que la mayoría de los glioblastomas son de tipo IDH nativo (*wild type*).

Se pueden establecer tres grupos pronósticos, dividiendo los gliomas de grado II y III en tumores con pérdida de expresión de ATRX (que generalmente se correlacionan con la histología del astrocitoma), que tienen un pronóstico intermedio y que se sitúa entre el IDH mutado de buen pronóstico, codificado 1p/19q tumores (histología de oligodendroglioma) y tumores de tipo IDH nativo de mal pronóstico (principalmente asociados con glioblastoma o histología de astrocitoma anaplásico).

Los astrocitomas con IDH mutado tienen un pronóstico significativamente mejor en comparación con sus homólogos de tipo IDH nativo(21).

Existen otros tumores astrocíticos que, a diferencia de los gliomas difusos, están más circunscritos y tienden a tener una historia natural más indolente. Estos incluyen astrocitoma pilocítico, astrocitoma pilomixóide, xantastrocitoma pleomórfico y astrocitoma subependimario de células gigantes.

Los tumores ependimarios tienen características histológicas que se asemejan a las células ependimarias que recubren el sistema ventricular. Los ependimomas tienen una propensión a los ventrículos del cerebro y a la médula espinal. Generalmente se consideran tumores de grado II, pero la alta celularidad y la presencia de mitosis justifican la designación de "ependimoma anaplásico" (Tabla 4). Sigue siendo controvertido si los ependimomas anaplásicos tienen un pronóstico notablemente peor que los ependimomas típicos. Los ependimomas de la fosa posterior en los niños generalmente tienen un pronóstico intermedio, mientras que los tumores espinales en los adultos generalmente tienen un buen pronóstico (22). Los ependimomas mixopapilares, que a menudo tienen un patrón papilar y material mixomatoso en el microscopio óptico, se presentan en la región de la cola de caballo y tienen un pronóstico excelente después de una resección completa.

Los tumores neuronales y neuronal-gliales mixtos son una amplia variedad de tumores cerebrales primarios menos comunes (Tabla 5). La mayoría son tumores relativamente circunscritos asociados con un curso favorable, a menudo tratados con cirugía exclusiva. El más común de estos tumores es el ganglioglioma, un tumor a menudo parcialmente quístico y bien delimitado que tiene un componente astrocítico de bajo grado acompañado de colecciones de células ganglionares neoplásicas. Los gangliogliomas a veces tienen mutaciones del gen BRAF (23). Su comportamiento corresponde al grado I de la OMS.

Los meningiomas representan el tumor más frecuente en el adulto (13-37 %). En torno al 85 % se diagnostica de forma accidental, y el 15 %, son sintomáticos (18, 24, 25). Es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres y además es mayoritaria su incidencia en la raza afrodescendiente. La localización más frecuente es la parasagital (25-60 %) (18, 24, 25). Los meningiomas se inician a partir de la capa aracnoidea de la superficie externa de las meninges e histológicamente se clasifican en tres categorías según la OMS (Tabla 4). Entre el 75-90 % corresponde al grado I, en ellos se incluyen 9 subtipos histológicos (meningotelial, fibroso, transicional, psammomatoso, angiomatoso, microquístico, secretor, linfoplasmocítico y metaplásico); Entre el 5-35 % son del grado II, con 3 subtipos histológicos (atípico, células claras y cordoide), y entre el 1-3 % son del grado III, con 3 subtipos histológicos (rabdoide, anaplásico y papilar) (17). En la edición de 2016 de la Clasificación de tumores del sistema nervioso central de la OMS (17), el meningioma atípico se define como un tumor con mayor actividad mitótica (≥ 4 mitosis por diez campos de alta potencia) y mayor invasión cerebral.

Los tumores pituitarios son el tercer tumor más común del SNC en los adultos (10-15 %), siendo su incidencia de 3,47 por cada 100.000 personas. El tipo histológico más frecuente es el adenoma (9 %). La incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente en > 60 años. La supervivencia estimada a 10 años es del 69 % (26, 27).

1.2.3. Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico preciso de un tumor cerebral requiere una muestra de tejido adecuada para el estudio histopatológico y molecular. Esto se puede obtener mediante biopsia estereotáctica o cirugía abierta. La selección del procedimiento se individualiza según el tipo y grado de tumor sospechado, la ubicación y dependiendo de la situación quirúrgica y sus posibles efectos secundarios.

La resonancia magnética (RM) es una prueba complementaria fundamental en la planificación preoperatoria para estos pacientes. Las imágenes de difusión (tractografía) también se utilizan comúnmente en este entorno para visualizar mejor la relación entre el tumor y los tractos nerviosos. La tomografía computarizada (TC) o PET TC se suele realizar como estudio de extensión.

Para los pacientes con gliomas de grado alto, se puede utilizar un agente de formación de imágenes ópticas (ácido 5-aminolevulínico) para mejorar la visualización y la extensión de la resección del tejido maligno (28, 29).

Habitualmente los tumores cerebrales y en concreto los GBM son tumores infiltrantes que aparecen como lesiones ocupantes de espacio, cuya diseminación suele quedar limitada al sistema nervioso. La sintomatología de estos tumores depende de su ubicación. Los síntomas que se presentan con más frecuencia son cefalea, convulsiones y alteraciones motoras y sensoriales.

La cirugía representa el primer abordaje terapéutico, reduce el efecto de masa y obtiene tejido para el diagnóstico si no se ha podido realizar biopsia previa. La resección máxima segura (sin comprometer la función neurológica) produce beneficios de supervivencia. Cuando la resección no es factible (debido a la ubicación o extensión del tumor), se debe realizar una biopsia con la que se obtenga suficiente cantidad de tejido para la evaluación molecular (30).

La RM postoperatoria debe realizarse durante las 24-48 h posteriores a la extirpación del tumor (II, B) para evitar cambios radiológicos relacionados con hemorragia subaguda, isquemia e inflamación que aparecen más allá de las 72 h(30).

La radioterapia (RT) más temozolomida (TMZ) concomitante y adyuvante mostró, en un gran ensayo aleatorizado de fase III, una mejora significativa en la supervivencia y representa el tratamiento estándar en pacientes entre 18 y 70 años (31).

La RT se administra a una dosis total de 60 Gy en una planificación localizada fraccionada, utilizando una fracción de 1,8 a 2 Gy/día, 5 días a la semana, en un campo que incluye un margen de 1 a 2 cm alrededor de la lesión o cavidad quirúrgica. Se administra temozolamida concomitante 75 mg/m² al día durante 7 días a la semana, durante la RT (31, 32).

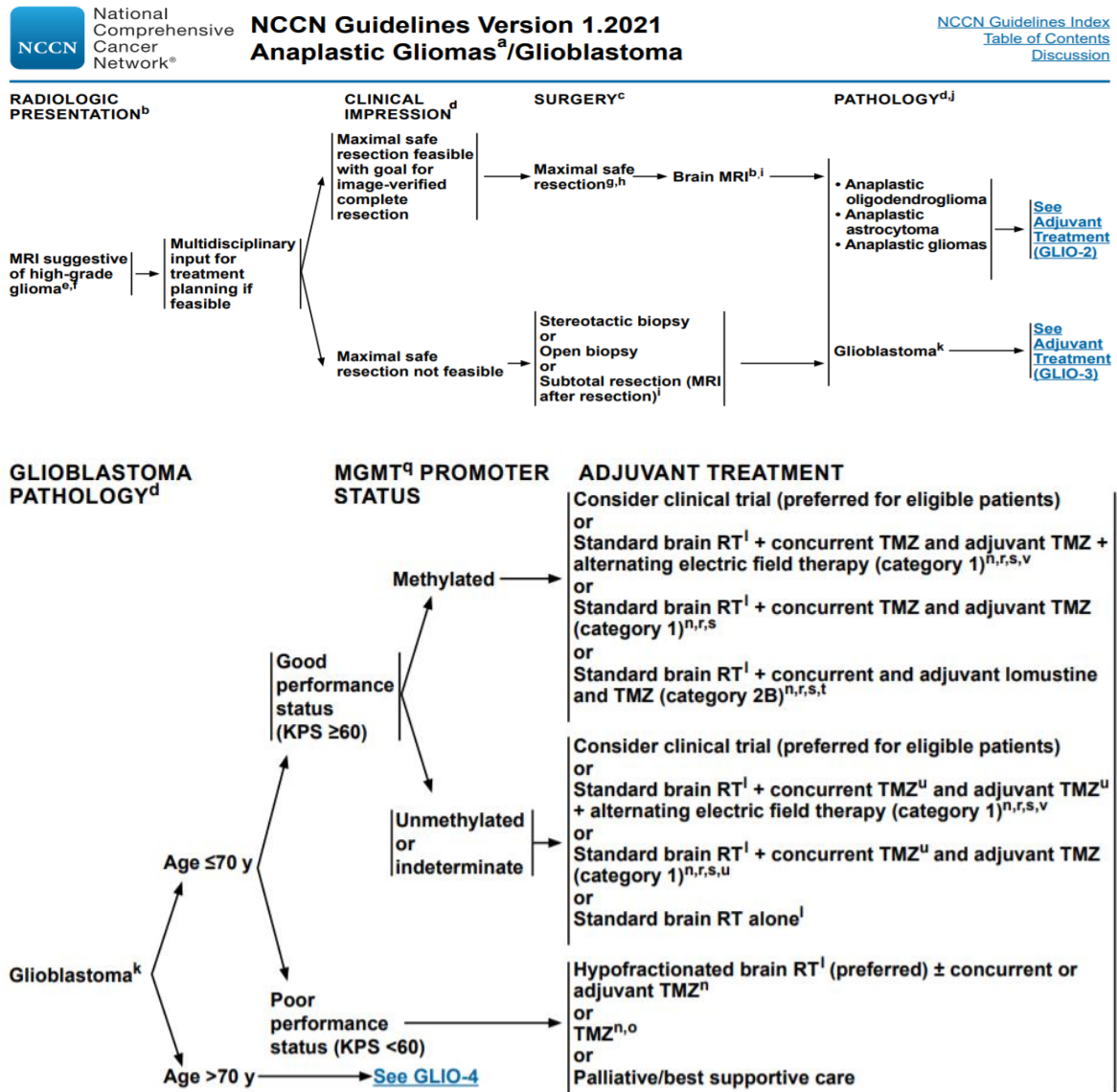
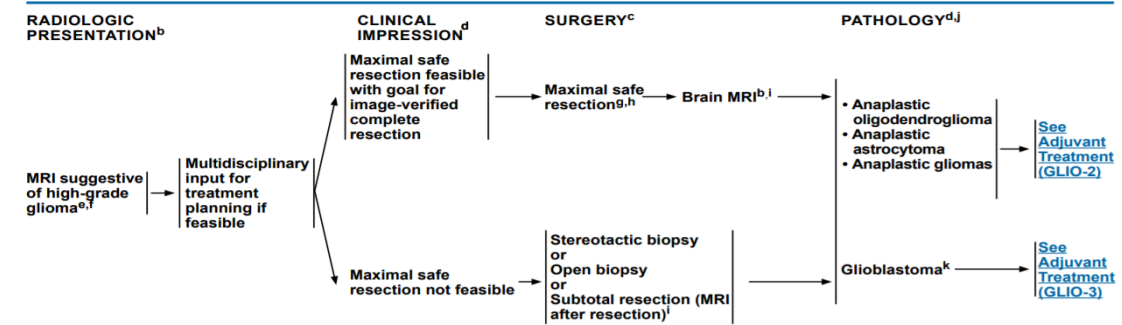


Figura 15. Tratamiento del Glioblastoma.

Fuente: Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers.



ANAPLASTIC GLIOMAS

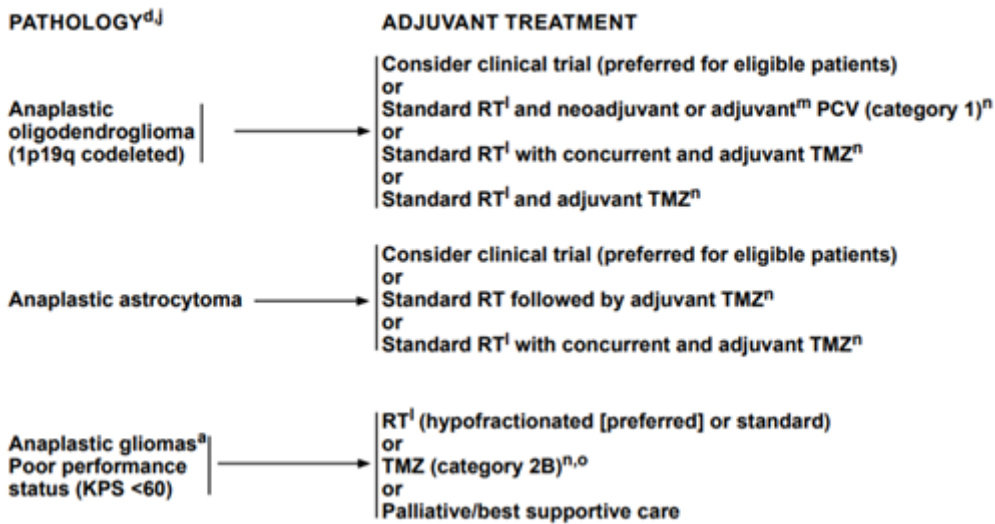


Figura 16. Tratamiento de los gliomas anaplásicos.

Fuente: Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers.

En los gliomas infiltrantes difusos de bajo grado, que incluyen oligodendrogliomas y astrocitomas y representan aproximadamente el 5 % de todos los tumores cerebrales primarios. En estos tipos de tumores se ha establecido que dosis bajas de irradiación equivalen a dosis altas (45-50,4 versus 59,4-64,8 Gy) en el tratamiento de gliomas de bajo grado con radioterapia posoperatoria, reduciendo también la toxicidad del tratamiento (33).

IDH-Mutant Glioma			
Recommendation	Therapy	Dose and Schedule	Source
Recommendation 1.1 (IDH-mutant, 1p19q codeleted oligodendroglioma [grade 2]) and 1.4 (IDH-mutant, 1p19q non-codeleted diffuse astrocytoma [grade 2])	Radiation	54 Gy in 30 fractions over 6 weeks	As used in the RTOG 9802 trial ⁶³
	Adjuvant PCV	Procarbazine 60 mg/m ² orally once per day days 8 through 21, lomustine 110 mg/m ² orally once on day 1, and vincristine 1.4 mg/m ² IV once daily on days 8 and 29 in 8 week cycle for a total of six cycles	As used in the RTOG 9802 trial ⁶³ and As used in the EORTC 26951 trial ⁶⁶
	Adjuvant TMZ	150-200 mg/m ² adjuvant TMZ given once daily on days 1-5 every 4 weeks for a maximum of 12 months	As used in the CATNON trial ⁶³
Recommendation 1.3 (IDH-mutant, 1p19q codeleted, anaplastic oligodendroglioma [grade 3])	Radiation	59.4 Gy in 33 fractions at five fractions per week	As used in the EORTC 26951 trial ⁶⁶
	Adjuvant PCV	As in 1.1 and 1.4	
	Adjuvant TMZ	As in 1.1 and 1.4	
Recommendation 1.6 (IDH-mutant, 1p19q non-codeleted anaplastic astrocytoma [grade 3])	Radiation	59.4 Gy given in 33 fractions of 1.8 Gy	As used in the CATNON trial ⁶³
	Adjuvant TMZ	As in 1.1 and 1.4	As used in the CATNON trial ⁶³

IDH-Wildtype Glioma			
Recommendation	Therapy	Dose and Schedule	Source
Recommendation 2.2 and 2.3 (newly diagnosed glioblastoma)	Radiation	60 Gy in 2 Gy fractions 5 fractions a week	As used in the EORTC 26981-22981 trial ¹⁶
	Concurrent TMZ	75 mg/m ² once daily TMZ during RT	As used in the EORTC 26981-22981 trial ¹⁶
	Adjuvant TMZ	150-200 mg/m ² once daily for five out of 28 consecutive days for a maximum of 6 months	As used in the EORTC 26981-22981 trial ¹⁶
Recommendation 2.4 (newly diagnosed supratentorial GBM who have completed chemoradiation therapy)	Alternating electric field therapy	Daily use, > 18 hours per day, until second progression	See EF-14 trial protocol ¹⁴ for details on therapy
Recommendation 2.6 (patients where the expected survival benefits of a 6-week radiation course combined with TMZ may not outweigh the harms)	Hypofractionated radiation	40.05 Gy in 15 fractions over 3 weeks	As used in Perry et al ³⁰
	Concurrent TMZ	75 mg/m ² once daily for 21 days	As used in Perry et al ³⁰
	Adjuvant TMZ	150-200 mg/m ² once daily for five of 28 consecutive days for a maximum of 12 months	As used in Perry et al ³⁰
Recommendation 2.7 (patients with older age, poor performance status, or with concerns about toxicity or prognosis)	Hypofractionated radiation alone	40 Gy in 15 fractions over 3 weeks	As used in Roa et al ¹⁶
	TMZ alone	100 mg/m ² once daily on days 1-7 of every 2 weeks until progression. OR 200 mg/m ² once daily on days 1-5 of every 28 days for up to six cycles	As used in NOA-08 trial ⁶⁶ As used in Nordic trial ⁶⁶

NOTE. Only recommendations with recommended therapy are listed.
Abbreviations: GBM, glioblastoma multiforme; IDH, isocitrate dehydrogenase; IV, intravenous; PCV, procarbazine, lomustine, vincristine; RT, radiation therapy; TMZ, temozolomide.

Tabla 6. Tipos de tratamiento según recomendaciones internacionales para cada tipo de tumor cerebral

Fuente: Modificada de: Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. J Clin Oncol.

1.2.4. Fármacos utilizados durante el tratamiento

Durante la evolución de la enfermedad en pacientes con tumor del SNC se utilizan diferentes fármacos con diversos objetivos. La metabolización de estos fármacos puede producir una disfunción en los órganos metabolizadores a largo plazo, lo que puede conllevar que se deteriore su función con el paso del tiempo y con el aumento de la utilización de ellos. Los fármacos más habituales utilizados en el tratamiento de los tumores malignos del SNC, ya sean a nivel oncológico o a nivel sintomático son:

- **Temozolamida:** Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si no ha provocado toxicidad hematológica y ha sido bien tolerado(31,33,34). Como efectos adversos puede provocar alteraciones de la sangre y del sistema linfático, como neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia y a nivel hepático puede provocar alteraciones frecuentes, como aumento de ALT y poco frecuentes, como aumento de enzimas hepáticas, aumento de Gamma GT y aumento de AST(34).
- **Dexametasona:** Habitualmente se utilizan para el edema cerebral; dependiendo de la causa y gravedad de la enfermedad, se utilizarán dosis de 16-24 mg (hasta 48 mg) al día. Durante la terapia con radiación, así como en el tratamiento conservador de tumores cerebrales no operables pueden requerirse dosis bajas de mantenimiento con dexametasona. Como efectos secundarios a nivel vascular provoca hipertensión, riesgo aumentado de arteriosclerosis y trombosis, vasculitis (también como síntoma de retirada después de tratamiento de larga duración), fragilidad capilar. No provoca efecto a nivel renal ni hepático (35).
- **Antiepilépticos:** Están indicados en el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en los pacientes con tumor del SNC (36, 37).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia			
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis			Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, leucopenia	Panцитopenia, neutropenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), hipersensibilidad (incluyendo angioedema y anafilaxis)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia	Pérdida de peso, aumento de peso	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Depresión, hostilidad/agresividad, ansiedad, insomnio, nerviosismo/irritabilidad	Intento de suicidio, ideación suicida, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, estado confusional, ataque de pánico, inestabilidad emocional/cambios de humor, agitación	Suicidio completado, trastornos de personalidad, pensamiento anormal, delirio
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, cefalea	Convulsión, trastorno del equilibrio, mareo, letargo, temblor	Amnesia, deterioro de la memoria, coordinación anormal/ataxia, parestesia, alteración de la atención	Coreoatetosis, discinesia, hiperkinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, crisis epilépticas
Trastornos oculares			Diplopia, visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		
Trastornos cardíacos				Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos		
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas		Pancreatitis
Trastornos hepato biliares			Pruebas anormales de la función hepática	Fallo hepático, hepatitis
Trastornos renales y urinarios				Lesión renal aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Debilidad muscular, mialgia	Rabdomiólisis y aumento de creatinfosfoquinasa sanguínea*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia/fatiga		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Lesión	

Tabla 7. Reacciones adversas a la toma de antiepilépticos.

Fuente: Cima.aemps.es

- Trimetoprima y sulfametoxazol: se utilizan como tratamiento y prevención de la neumonía producida por *Pneumocystis jiroveci*. Como efectos a nivel hepático están descritos como efectos con una prevalencia muy rara, la elevación de transaminasas séricas, elevación de los niveles de bilirrubina, ictericia colestática y necrosis hepática. A nivel renal pueden producir con una prevalencia muy raras, alteración de la función renal (en algunos casos se notifica como insuficiencia renal) y nefritis intersticial (38).

1.3. Donación en pacientes oncológicos

El campo de la oncología no está instaurado de manera sistemática en el proceso de donación, que cada vez se ha vuelto más complejo, dado que la transmisión de neoplasias malignas relacionadas con la donación de órganos es una complicación que ha ocurrido en algunas ocasiones y puede ser a menudo fatal en receptores de trasplantes inmunosuprimidos.

El uso cada vez mayor de donantes de edad avanzada, en quienes es más probable la malignidad, podría aumentar aún más el riesgo de transmisión de cánceres ocultos. Por otro lado, el riesgo de transmisión debe ponderarse en el contexto de los importantes beneficios que ofrece el trasplante de órganos, en cuanto a supervivencia y calidad de vida (4).

No obstante, debido a las consecuencias potencialmente graves para los afectados y para la donación y el trasplante en general, es obligatorio seleccionar cuidadosamente a los posibles donantes con la intención de minimizar el riesgo de transmisión de enfermedades neoplásicas.

Por ello, los órganos de los posibles donantes que tienen activa una enfermedad maligna o han sido tratados de ella normalmente no son considerados adecuados para el trasplante, incluso cuando no hay evidencia de metástasis (39–42).

Actualmente el objetivo en el ámbito de la donación de órganos es tanto ofrecer a un mayor número de personas la posibilidad de donar sus órganos una vez fallecidos como la de conseguir una mayor esperanza de vida a aquellos necesitados de un órgano después del trasplante.

El creciente número de pacientes en lista de espera, junto con la escasez de órganos disponibles para trasplante ha fomentado la reconsideración de los criterios para la aceptación de órganos de donantes con antecedentes de malignidad en el pasado o en el momento del fallecimiento (4, 43–45), reconociendo el papel clave de los equipos médicos en la realización de una evaluación riesgo-beneficio para cada caso particular (46).

La recomendación actual es la de realizar una selección cuidadosa de los donantes, para reducir el riesgo de transmisión. Actualmente, la transmisión de la enfermedad oncológica

se da en el 0,05 % de los receptores de órganos de un donante con antecedente oncológico, cifra respaldada por varias publicaciones (4, 44, 47–49)(50, 51) Esta transmisión es tan baja debido al extremo cuidado con que se realiza la selección de los donantes con antecedentes oncológicos. Actualmente, la selección de estos pacientes se realiza con las diferentes guías internacionales, que advierten de la probabilidad de trasmisión dependiendo de la enfermedad oncológica primaria y de su estadiaje.

La caracterización adecuada del donante y los órganos es esencial, y también es un requisito legal para los Estados miembros de la UE (46), y debe incluir información sobre cualquier historia previa y sobre el hallazgo incidental de cualquier malignidad en el donante.

Los coordinadores de trasplantes se enfrentan con frecuencia a decisiones difíciles con respecto al uso de órganos de donantes que se conoce que tienen o han tenido cáncer. Los coordinadores y los equipos de trasplantes necesitan pautas para el manejo de situaciones tan complejas, aunque en última instancia habrá que analizar cada caso de forma individual (4).

Estas son las recomendaciones actuales para detectar y evaluar el estado del donante previo a la donación:

- Historia clínica del donante y exploración física.
- Determinaciones de laboratorio.
- Estudios de imagen (ecografía abdominal y/o Tomografía computerizada (TC)).
- Examen de los donantes y de los órganos durante la extracción de órganos.

Si durante el proceso de extracción se encuentra una masa en cualquier órgano o una adenopatía sospechosa de malignidad, se debe realizar un examen histopatológico antes de trasplantar cualquier órgano. Si no se puede obtener un diagnóstico histológico preciso de una masa sospechosa, el donante debe ser excluido a menos que el receptor esté suficientemente enfermo y no sea probable que reciba otra oferta, en cuyo caso el análisis de riesgo-beneficio puede favorecer el trasplante. Debe enfatizarse que tales casos de aceptación del riesgo serían excepcionales y solo deberían emprenderse con el consentimiento plenamente informado del receptor o de su familia. Si se diagnostica un tumor de un donante después de que los órganos ya han sido trasplantados, los receptores deben ser informados y deben participar en la decisión de si conviene llevar a cabo la extracción del injerto y/o el nuevo trasplante.

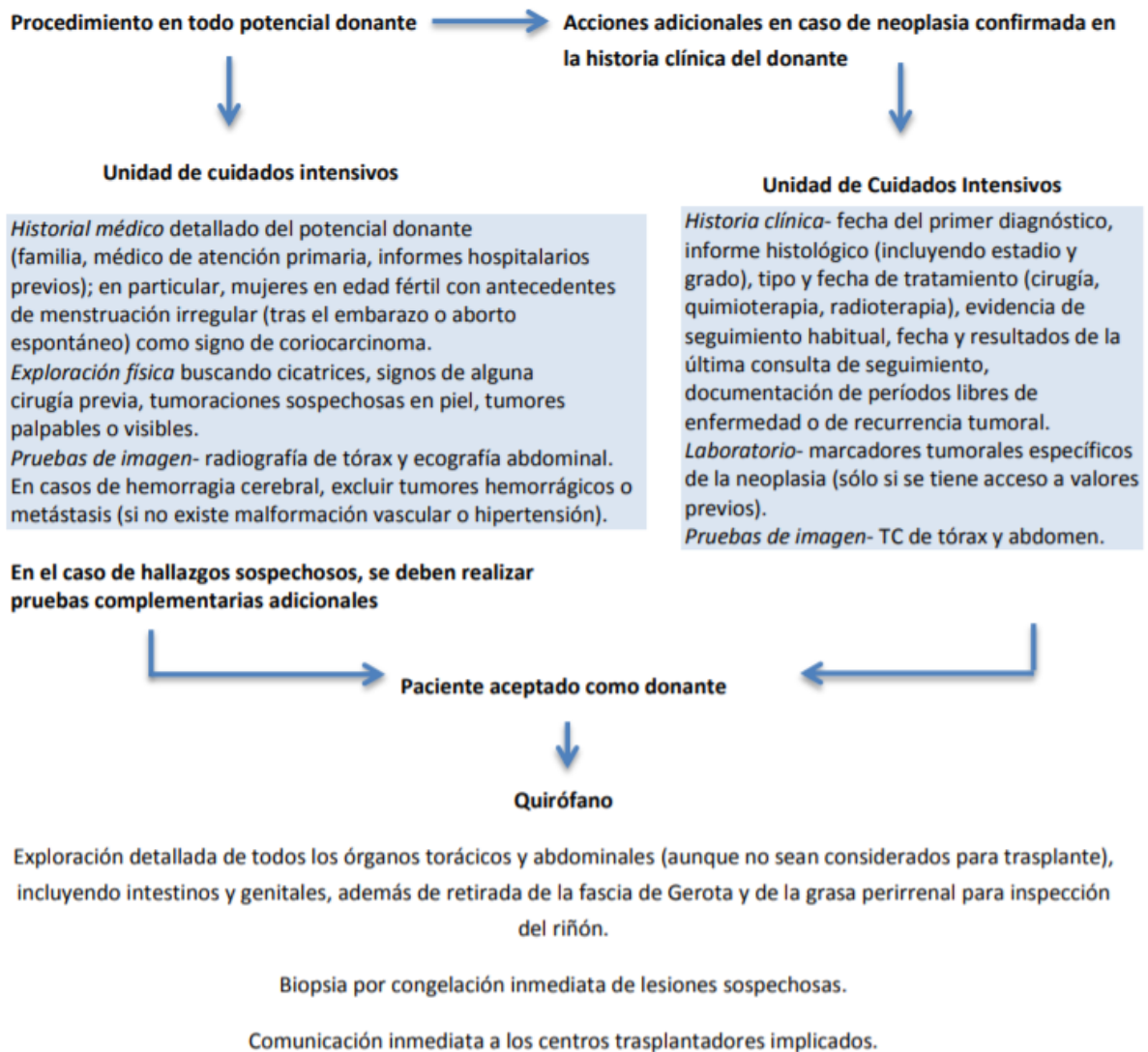


Figura 17. Flujo de trabajo: acciones para la detección/evaluación de enfermedad oncológica en posibles donantes de órganos.

Fuente: Documento de consenso sobre la evaluación del donante de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. ONT.

1.3.1. Riesgo de transmisión en pacientes con enfermedad oncológica previa

Aunque no se conoce con precisión exacta la frecuencia de donantes con enfermedad oncológica ni el riesgo de transmisión de esa enfermedad a través del trasplante de órganos, existe información basada en los datos disponibles de los registros de diferentes organizaciones de trasplantes. Los datos adicionales, de los muchos informes de casos publicados sobre todo tipo de transmisión oncológica, pueden servir como información de apoyo, pero no pueden contribuir a una estimación precisa del riesgo (4).

1.3.1.1. Registros internacionales

En cuanto a los registros disponibles de pacientes con antecedentes oncológicos, destacamos los registros estadounidenses, como el primer informe realizado por la United Network for Organ Sharing (UNOS), entre 1994 y 1996, y publicado en el año 2000 (52). En este registro se documentó una incidencia del 1,7 % de donantes con antecedentes de cáncer. De estos 257 donantes, el 85 % presentaba antecedentes oncológicos a nivel de piel, cerebro y genitourinarios, pero no se especificó ningún diagnóstico o estadio histológico preciso. El 15 % restante presentaba otros tipos de cáncer, teniendo en su mayoría un intervalo libre de recurrencia de > 5 años y algunos pacientes presentaban > 10 años sin enfermedad oncológica antes de la donación. No se informó transmisión en ninguno de los casos de donación.

Un informe más reciente realizado entre 2000-2005 (53) analizó 2.508 donantes con antecedentes de cáncer y en él se identificó la transmisión de dos tumores del donante: se transmitió un GBM (activo en el momento de la donación) a tres receptores, un receptor renal, un receptor hepático y a un receptor pulmonar, no siendo transmitida la enfermedad al receptor cardíaco ni al otro receptor renal (54), y un melanoma maligno (reintervenido 32 años antes de la donación) que transmitió en uno de seis receptores. Los pacientes receptores pulmonar y hepático fallecieron, así como el receptor del paciente con antecedente de melanoma. Al paciente que recibió el riñón en el cual se produjo la transmisión se le realizó el explante renal y volvió a diálisis (54).

Donor cancer type	Deceased donor transplants							
	Total	Kidney	Liver	Heart	Lung	Heart–lung	Pancreas	Kidney–pancreas
Skin (basal, squamous)	776	383	306	47	28	0	5	7
Melanoma	140	72	45	13	5	0	1	4
CNS: glioblastoma multiforme	175	74	55	24	11	2	3	6
CNS: astrocytoma	152	76	37	20	7	1	5	6
CNS: meningioma	80	40	26	7	5	0	0	2
CNS: pituitary	31	14	7	7	2	0	1	0
CNS: ependymoma	8	4	1	3	0	0	0	0
CNS: oligodendroglioma	31	11	7	6	4	0	0	3
CNS: other	165	75	46	23	11	0	3	7
Uterine cervix	336	178	108	24	8	1	4	13
Breast	126	68	53	3	1	0	0	1
Prostate	66	23	42	1	0	0	0	0
Uterine endometrial	65	34	24	3	3	0	0	1
Bladder	20	8	9	2	1	0	0	0
Ovarian	75	40	28	2	5	0	0	0
Testicular	28	14	9	3	2	0	0	0
Kidney	15	1	9	1	2	0	1	1
Colorectal	38	19	17	2	0	0	0	0
Thyroid	34	22	12	0	0	0	0	0
Tongue/throat	11	7	4	0	0	0	0	0
Lung	10	5	5	0	0	0	0	0
Leukemia/lymphoma	51	28	16	3	1	0	0	3
Other, specify	75	40	25	5	4	0	0	1
Total	2508	1236	891	199	100	4	23	55

Tabla 8. Trasplantes de donantes fallecidos con antecedentes de cáncer estratificados por tipo de cáncer.

Fuente: Deceased Donors With a Past History of Malignancy: An Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing Update. *Transplantation* 84(2):272-274, July 27, 2007.

Ninguno de los donantes tenía evidencia de una malignidad activa, con la excepción de los cánceres de piel no melanoma (células basales y de células escamosas) y los donantes con cánceres del SNC (55).

Estas cuatro transmisiones por neoplasias malignas transmitidas por donantes ocurrieron en el mismo período que las 39.519 muertes en lista de espera (55).

Aunque los 2.508 trasplantes de órganos de donantes con antecedentes de cáncer (Tabla 6) constituyen solo el 2,2 % de los 113,167 órganos de donantes fallecidos trasplantados entre 2000 y 2005, dieron como resultado trasplantes exitosos y una mejor duración y calidad de vida para muchos pacientes (4, 55).

Otro informe realizado entre 1994-2001 (56) describió 11 neoplasias malignas no relacionadas con el SNC transmitidas por donantes en 15 (0,017 %) de 108.062 receptores trasplantados durante este período. Los tumores transmitidos fueron los siguientes: un melanoma (cuatro receptores), un tumor neuroendocrino de células pequeñas (dos receptores), un adenocarcinoma, un cáncer de páncreas, un carcinoma de células escamosas indiferenciado, dos cánceres de pulmón, un tumor renal notificado como oncocitoma, un tumor papilar de origen desconocido, un cáncer de mama y un cáncer de próstata (de un donante con adenocarcinoma de próstata con metástasis en los ganglios linfáticos encontradas en la autopsia posterior a la obtención). Fueron diagnosticados en los receptores entre 3 y 40 meses después del trasplante (media de 14,2 meses).

Ison y Nalesnik (40) informaron de 28 neoplasias malignas transmitidas por donantes (siete carcinomas de células renales, cuatro carcinomas de pulmón, dos melanomas, un cáncer de hígado, tres cánceres de páncreas, dos cánceres de ovario, dos neoplasias neuroendocrinas, seis linfomas y un GBM) de 2005 a 2009. Nueve receptores murieron a causa de los tumores transmitidos. No hay datos del receptor del GBM.

Otros registros internacionales como el realizado en Australia con base en los datos del registro central de cáncer de ese país, en el que había 2.502 receptores de 1.431 donantes. Entre los 1.431 donantes, 38 de ellos (3 %) tenían antecedentes de cáncer o lo presentaban en el proceso de donación. De esos 38 donantes hubo 68 receptores (mediana de seguimiento de 6,7 años). Se constataron 4 (6 %) transmisiones, ninguna de ellas de tumores de SNC (57).

A nivel mundial se ha visto aumentado el número de pacientes en lista de espera de órganos (58). Un ejemplo es Corea, donde el número de receptores de trasplantes de órganos en lista de espera ha aumentado significativamente de 3.628 en 2001 a 30.544 en 2018.

En este país se hizo un estudio retrospectivo en el que se analizaron los datos de 2.804 donantes de órganos con muerte cerebral informados en la Red Coreana para el intercambio de órganos (KONOS) desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2014. De ellos, 28 donantes presentaban tumor en SNC. Hubo 91 receptores desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2014. Los receptores fueron 54 hombres y 37 mujeres, con una edad promedio de $46,3 \pm 13,3$ años (media \pm DE). De los 17 donantes con tumor cerebral confirmado por biopsia, se obtuvieron 51 receptores, de los cuales ningún receptor tuvo transmisión de la enfermedad oncológica previa presentada en el donante (59).

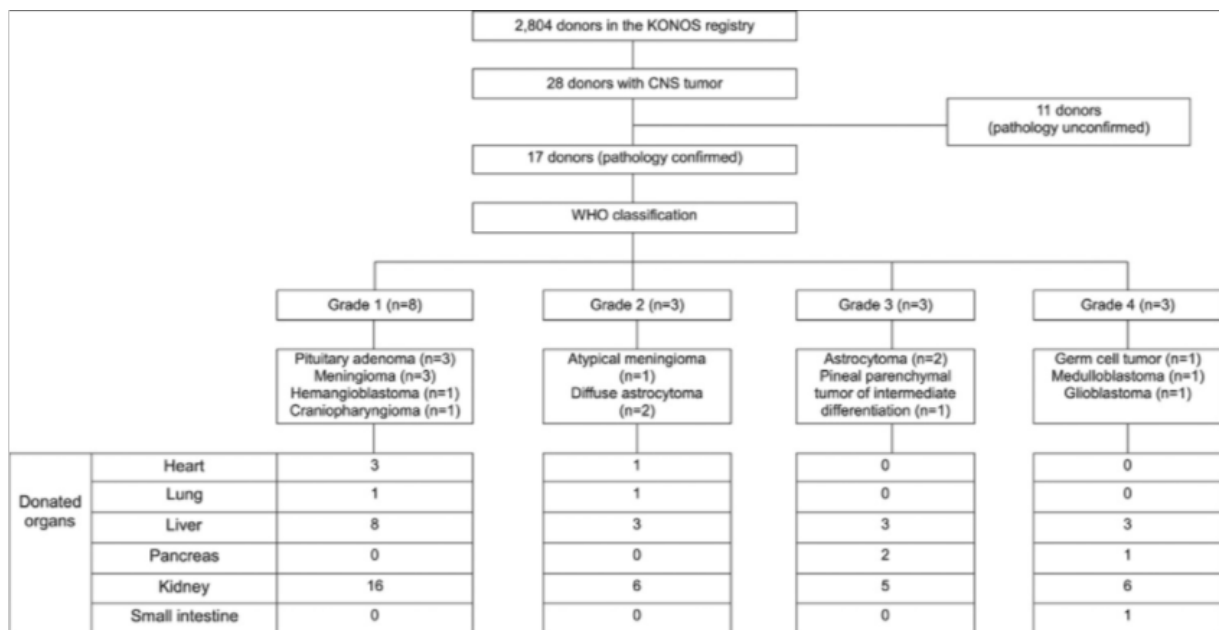


Figura 18: Diagrama de donantes inscritos con tumores del SNC y órganos donados. KONOS, Red Coreana para Compartir Órganos.

Fuente: Safety of Donation From Brain-dead Organ Donors With Central Nervous System Tumors: Analysis of Transplantation Outcomes in Korea. Transplantation 104(3):460-466, March 2020.

Donors			Total recipient no.	Tumor existence before transplantation	Transplanted organs	Tumor occurrence after transplantation	Transplanted organ in the recipients with tumors	Period from transplantation to tumor occurrence	Pathology of occurring tumors in the recipients	Pathology of the donors' CNS tumor
IPITTR risk	OPTN/ UNOS risk	No.								
High	High	3	5	2	Liver (3) Kidney (2)	-	-	-	-	-
High	Low	3	9	1	Liver (2) Liver + kidney + small intestine (1) Kidney (5) SPK (1)	-	-	-	-	-
Low	High	11	37	4	Heart (4) Lungs (2) Liver (10) Kidney (20) Liver + Kidney (1)	3	Liver + kidney (1) Kidney (2)	1 y 1 mo ^a 7 y 3 mo 2 y	HCC, lung/bone metastasis Thyroid cancer Kaposi's sarcoma	Pituitary adenoma Diffuse astrocytoma Meningioma
Low	Low	0	0	0	-	-	-	-	-	-
Not confirmed	11	34	4	4	Heart (3) Lungs (1) Liver (10) Kidney (20)	4	Kidney (4)	3 y 3 mo 3 y 6 mo 5 y 4 y 1 mo	Renal cell carcinoma Carcinoma in situ of the cervix uteri B-cell lymphoma Colon cancer	-

Figura 19. Aparición de tumores en los receptores de órganos de donantes con tumores del SNC.

Fuente: Safety of Donation From Brain-dead Organ Donors With Central Nervous System Tumors: Analysis of Transplantation Outcomes in Korea. Transplantation 104(3):460-466, March 2020.

Transplanted organ	Total recipient no.	No. of death (%)	Year and month of transplantation	Date of death	Period from transplantation to death	Cause of death
Heart	4	1 (25)	2006.10	2007.07.02	9 mo	Sepsis
Lung	2	1 (50)	2012.11	Unknown	Unknown	Sepsis
Liver	15	5 (33)	2005.01	2005.12.13	11 mo	Unknown
			2006.03	Unknown	Unknown	Intra-abdominal bleeding
			2008.04	2008.04.13	0 mo	Liver failure
			2012.11	2013.03.21	4 mo	Sepsis
			2006.07	2009.07.11	36 mo	Liver failure
Kidney	27	3 (11)	2014.11	2014.11.08	0 mo	Cardiovascular infarct
			2013.12	Unknown	Unknown	Sepsis
			2008.04	2016.12.18	104 mo	Unknown
Liver + pancreas + small intestine	1	1 (100)	2011.10	2013.08.01	31 mo	Liver failure
Liver + kidney	1	1 (100)	2009.09	2010.12.31	15 mo	Hepatocellular carcinoma, lung/bone metastasis
Kidney + pancreas	1	0 (0)	–	–	–	–

Figura 20. Análisis de la causa de muerte entre los receptores de órganos de donantes con tumores del sistema nervioso central según los órganos trasplantados.

Fuente: Safety of Donation From Brain-dead Organ Donors With Central Nervous System Tumors: Analysis of Transplantation Outcomes in Korea. Transplantation 104(3):460-466, March 2020.

A nivel europeo existen diferentes registros nacionales. Los datos del Registro de trasplantes del Reino Unido, se recogieron entre 2001-2010 con un total de 14.986 donantes (48). En los cuales se informó de 15 transmisiones (0,06 % de todos los receptores) de trece neoplasias malignas ocultas de donantes (seis carcinomas de células renales (CCR), cuatro neoplasias de pulmón, un linfoma, un carcinoma neuroendocrino, un carcinoma de colon), con resultado de muerte en tres receptores. Ninguna transmisión provocada por tumores del SNC.

Otro estudio (60) analizó 202 donantes, el 1,1 % del total de los donantes (17.639), entre 1990 y 2008, que tenían antecedentes de cáncer, incluidos 61 donantes con cánceres clasificados como inaceptables o de alto riesgo de transmisión según las recomendaciones internacionales (25 glioblastomas, 6 meduloblastomas, 10 cánceres de mama, 5 linfomas, 4 sarcomas, 3 melanomas, otras 8 neoplasias malignas). No se informó transmisión en ninguno de los 133 receptores de órganos de estos 61 donantes. A los 10 años tras el trasplante, el beneficio de supervivencia adicional obtenido al trasplantar órganos de donantes con cáncer inaceptable/alto riesgo fue de 944 (intervalo de confianza del 95 %: 851 a 1037) años de vida, con una supervivencia media de 7,1 (95 %, 6,4 a 7,8) años por beneficiario.

Watson y col. (53) tampoco encontraron transmisiones de los 177 donantes con neoplasias primarias del SNC entre los años 1985-2001. De estos tumores, 33 eran neoplasias de alto grado (24 gliomas de grado IV de la OMS, 9 meduloblastomas).

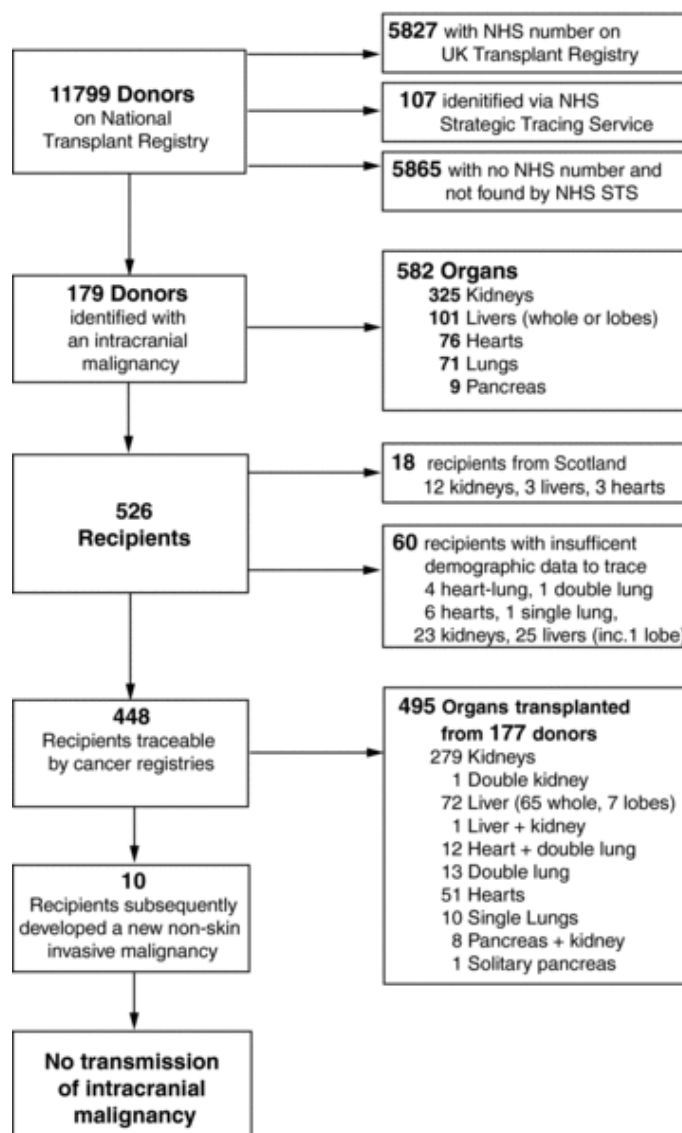


Tabla 9. Resultados del Estudio.

Fuente: Watson CJ, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, *et al.* How Safe Is It to Transplant Organs from Deceased Donors with Primary Intracranial Malignancy? An Analysis of UK Registry Data. *Am J Transplant.* 2010 Jun 1;10(6):1437-44.

Tipo de Cáncer	Número total	
	Donantes	Receptores
Astrocitoma	43	110
Astrocitoma Pilocítico	2	6
Astrocitoma gemistocítico	2	5
Astrocitoma fibrilar	4	13
Gliomatosis cerebri	1	3
Glioblastoma	23	54
Glioblastoma de células gigantes	1	3
Oligodendroglioma	8	17
Ependimoma	2	5
Glioma maligno	36	80
Meningioma maligno	5	13
Meduloblastoma	9	21
Sarcoma de Ewing	1	2
Tumor neuroectodérmico primitivo	2	7
Pineoblastoma	1	1
Neoplasia maligna	35	105
Haemangioblastoma	1	2
Total	177	448

Tabla 10. Donantes según tipo de tumores SNC y receptores.

Fuente: Tabla modificada con datos obtenidos de: Watson CJE, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, *et al.* How Safe Is It to Transplant Organs from Deceased Donors with Primary Intracranial Malignancy? An Analysis of UK Registry Data. *Am J Transplant.* 2010 Jun 1;10(6):1437–44.

A nivel nacional, se realizó un registro por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de 1990 a 2006, donde se notificaron 117 donantes con neoplasias malignas (5,8 por mil donantes) (47). De estos donantes, cinco (0,29 por mil donantes) transmitieron su enfermedad a 10 receptores (0,06 % de todos los receptores en este período). Los antecedentes oncológicos fueron los siguientes: un sarcoma de tejido blando (tres receptores), un cáncer de células germinales (tres receptores), un carcinoma indiferenciado (dos receptores) y dos carcinomas renales. Estos dos últimos casos correspondieron a dos receptores de riñón que fueron trasplantados y posteriormente presentaron un adenocarcinoma renal y un carcinoma papilar, respectivamente. En ambos casos el diagnóstico se realizó mediante biopsia postrasplante.

Otro país europeo como es Italia y su registro del Centro nacional de trasplante, con Taioli y *col.* (61) analizaron a 108 receptores que recibieron órganos de 59 donantes con antecedentes oncológicos entre 2002 y 2004, en su mayoría tumores no eran tumores del SNC. No hubo evidencia de transmisión tumoral después de un promedio de 27,6 meses. Se obtuvieron resultados equivalentes en un registro posterior que incluyó 131 donantes con enfermedad oncológica de 2002 a 2005 (principalmente de próstata y de cáncer de células renales (CCR)) por Zucchini *et al.* (61) sin transmisión objetivada.

En este país se hizo un registro entre 2006-2016, con un total de 23.885 receptores que recibieron órganos de un total de 12.568 donantes, de los cuales 678 donantes (5,4 %) tenían antecedentes de enfermedad neoplásica, aunque ninguno de los respectivos receptores desarrolló una neoplasia transmitida por el donante durante el seguimiento (4). Los tres pacientes que donaron y que transmitieron su enfermedad oncológica, estaban libres de enfermedad en el momento de la extracción. Los tumores que se transmitieron fueron estos: un linfoma no Hodgkin (receptores de hígado y ambos riñones, todos fueron afectados y fallecieron al año del trasplante), metástasis de un tumor primario desconocido (receptores de hígado y ambos riñones, todos fueron afectados y fallecieron a los tres meses del trasplante) y CCR en un riñón (extraído 10 días después del trasplante), mientras que el otro riñón del mismo donante desarrolló un CCR tres años después del trasplante (4).

En Alemania el estudio MALORY analizó los datos de un período de seis años, entre 2006 y 2011, de 248 donantes con antecedentes de neoplasias malignas (702 órganos trasplantados a 648 receptores) (62). La información del seguimiento de estos pacientes se recogió en 2012 del 91 % (589) de los receptores. No hubo transmisión tumoral confirmada (seguimiento medio del receptor 576 días). Los tumores del SNC más frecuentes fueron el GBM (16) y el astrocitoma anaplásico grado III de la OMS (12). No obstante, se produjeron transmisiones tumorales: siete donantes sin sospecha de enfermedad oncológica transmitieron su enfermedad oncológica oculta a 13 receptores. En octubre de 2015, siete de

estos receptores habían fallecido como resultado del tumor transmitido (cuatro receptores de hígado, dos de riñón y uno de pulmón). Tres receptores de riñón (neuroendocrino y cáncer de mama) quedaron sin enfermedad después de ser tratados mediante nefrectomía del trasplante, suspensión de la inmunosupresión y quimioterapia.

Los datos del registro danés, recogidos por Birkeland y Storm (63) durante un período de 27 años, identificaron 13 neoplasias malignas entre los 626 donantes, el 2 % del total de los donantes. De esos donantes, solo uno transmitió la enfermedad oncológica al receptor, un melanoma (estadio desconocido) (0,2 %).

La mayor discrepancia con estos datos ocurre en el Registro internacional de tumores de trasplantes de Israel Penn (IPITTR) (64). En este registro se recogen los datos históricos de 1965 a 2003, en los que se informan frecuencias más altas de transmisión de la enfermedad oncológica del donante que en otros registros. Según datos del IPITTR hasta 2001, de 68 receptores de órganos de donantes con CCR, se informó en 43 pacientes transmisión de la enfermedad. De 30 receptores de donantes con antecedentes de melanomas, la transmisión se produjo en 23 y, de los 14 receptores coriocarcinoma, hubo 13 casos de transmisión tumoral. Según estos registros, durante este mismo tiempo también se transmitieron otros tumores, como de pulmón, colon, mama, próstata y sarcoma de Kaposi, y hubo nueve transmisiones de 53 tumores del SNC.

1.3.1.2. Evaluación del riesgo de transmisión

La posibilidad de transmisión de enfermedades derivadas del donante es un riesgo persistente asociado con el procedimiento. Las transmisiones de enfermedades derivadas del donante se definen como cualquier enfermedad presente en el donante de que se transmite en al menos uno de los receptores. La transmisión esperada, en la que una enfermedad, como el citomegalovirus (CMV) o el virus de la hepatitis B (VHB), se reconoce en el donante y se transmite en el receptor con relativa frecuencia; el uso de profilaxis y el seguimiento, disminuyen el impacto de estas transmisiones de enfermedades (65, 66).

Desafortunadamente, pueden ocurrir transmisiones inesperadas, como Chagas, VIH, VHC, virus de la coriomeningitis linfocítica (LCVM), *Mycobacterium tuberculosis*, rabia y el virus del Nilo Occidental (WNV) (67–70).

Las definiciones de transmisión esperada e inesperada de enfermedades derivadas del donante pueden ampliarse para abarcar el ámbito del paciente oncológico. La mayoría de estos casos entraría en la categoría de transmisión inesperada, ya que el trasplante en paciente con antecedentes oncológicos es una minoría.

Dichos trasplantes generarían un riesgo esperado de transmisión y, de manera similar, deberían conducir a un seguimiento específico con intervención activa según sea necesario.

Relacionado con el donante	Tumor activo	<p>¿Cuál es el tipo específico de tumor?</p> <p>¿Cuál es la extensión del tumor? Es decir, ¿Cuál es el estadio del tumor?</p> <p>¿Cuál es el riesgo de transmisión tumoral basándose en la evidencia disponible actualmente?</p>
	Tumor previo	<p>Todas las preguntas anteriores, además de las siguientes:</p> <p>¿Hace cuánto tiempo ocurrió el tumor? ¿Cuál es el intervalo libre de enfermedad tumoral?</p> <p>¿Está relacionado este tumor con una recidiva tardía?</p> <p>¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad que se espera a los 5 años?</p> <p>¿Recibió el donante tratamiento curativo para el tumor?</p>
Relacionado con el receptor		<p>¿Cuál es la voluntad del potencial receptor? ¿Comprende de forma clara los riesgos asociados?</p> <p>¿Qué tipo de monitorización postrasplante sería apropiada en esta circunstancia? ¿Durante cuánto tiempo?</p> <p>¿Qué opciones de tratamiento existen si se transmite el tumor?</p> <p>¿Qué alternativas existen para este paciente si se retrasa el trasplante por inquietudes sobre la transmisión tumoral?</p>

Tabla 11. Aspectos a considerar en un potencial donante de órganos con una neoplasia activa o previa.

Fuente: modificado de Nalesnik y Ison (40). Documento de consenso sobre la evaluación del donante de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. ONT.

En este tipo de posibles donantes, la falta de seguimiento es una contraindicación para la donación de órganos (excepto para el cáncer de próstata de bajo grado bajo vigilancia activa y ciertos tumores cerebrales).

La clasificación del Consejo de Europa propone una clasificación de riesgo que omite conscientemente cualquier estimación numérica debido a la evidencia limitada actualmente disponible. Los médicos encargados de aceptar y trasplantar un injerto tienen la responsabilidad general de su uso en un receptor en particular, independientemente de los riesgos estimados según las clasificaciones.

CNT (Italia) 2015	DTAC (EEUU) 2011	SaBTO (Reino Unido) 2014	Consejo de Europa 2018
Riesgo estándar	No riesgo significativo	---	---
No estándar - riesgo insignificante	Riesgo mínimo (<0,1%)	Riesgo mínimo (<0,1%)	Riesgo mínimo Donante aceptable para todos los órganos y receptores.
No estándar- riesgo aceptable	Riesgo bajo (0,1-1%)	Riesgo bajo (0,1-2%)	Riesgo bajo a intermedio Donante aceptable, justificado por la situación clínica específica del receptor y la gravedad de su situación clínica, basado en un análisis riesgo-beneficio
	Riesgo intermedio (1-10%)	Riesgo intermedio (2,2% con un límite superior del IC95% de 6,4%). Sólo tumores de alto grado del SNC.	
	Alto riesgo (>10%)	Alto riesgo (>10%)	Alto riesgo La aceptación puede ser debatida en casos excepcionales y para algunos trasplantes vitales en ausencia de otra opción terapéutica, realizando una valoración caso a caso, tras un análisis cuidadoso del riesgo-beneficio, y con el consentimiento informado del paciente.
No estándar- riesgo inaceptable	-----	Contraindicación absoluta	Riesgo inaceptable Contraindicación absoluta por una neoplasia maligna activa y/o enfermedad metastásica.
-----	Riesgo desconocido (no equivalente a contraindicación absoluta)	-----	-----

CNT: Centro Nazionale Trapianti; DTAC: Disease Transmission Advisory Committee; SaBTO: Advisory Committee of the Safety of Blood, Tissues and Organs

Tabla 12. Recomendaciones internacionales para la valoración del riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica del donante.

Fuente: Documento de consenso sobre la evaluación del donante de órganos para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas. ONT.

1.3.2. Riesgo de transmisión de donantes con enfermedad oncológica en el sistema nervioso central

1.3.2.1. Registros internacionales

A continuación, describimos los registros internacionales publicados hasta la fecha de donantes con antecedentes de un tumor primario del SNC, el número de ellos que pertenecen a tumores grado IV/malignos, el número de receptores que han recibido esos órganos y el número de transmisiones que se han producido en estos registros.

País	Años de reclutamiento	Año de publicación	Nº Donantes Tumor SNC	Nº Donantes Tumores malignos	Nº Donantes grado IV	Nº receptores	Nº Receptores de donantes grado IV	Trasmisiones Donantes	Trasmisiones Receptores
Australia (71)	1989–1996	1999	46	28	9	96	¿?	0	
EE. UU. (72)	1992–1999	2002	397	¿?	19	1220	56	0	
EE. UU. (55)	2000–2005	2007	286	243	175	642	175	1	3
EE. UU. (40)	2005-2009	2011	7	7	7	¿?	¿?	1	1
Corea (59)	2005–2014	2020	28	17	3	91	10	0	
República Checa (73)	1986–1998	2001	41	41	11	89	27	0	
UK (53)	1985–2001	2010	177	177	34	448	68	0	
UK (60)	2001-2010	2014	61	61	25	133	¿?	0	
Alemania (62)	2006-2011	2012	28	28	16	¿?	¿?	0	
ONT (47)(74)	2013–2021	2022	107	5	5	279	8	0	
IPITTR(64)	1994-2000	2002	33	33	14	53	21	¿?	9
IPITTR(76)	1970-2002	2003	36	36	15	62	26	¿?	14
Total			>1247	>676	>333	>3113	>391	2	4 (27)

Tabla 13. Registros internacionales de donantes con tumor primario de SNC.

Fuente: elaboración propia con datos obtenidos de: Domínguez-Gil B, Moench K, Watson C, Serrano MT, Hibi T, Asencio JM, et al. Prevention and Management of Donor-transmitted Cancer After Liver Transplantation: Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. Transplantation. 2022;106(1):12–29. Y de: European Committee on Organ transplantation. The Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 2018.

En esta publicación (76) se informaba de una probabilidad de transmisión del 40 % en pacientes con meduloblastoma o del 30 % en pacientes con glioblastomas. Todos los pacientes con meduloblastoma presentaban derivación ventriculoperitoneal.

Incidence of Donor Transmitted CNS Malignancy

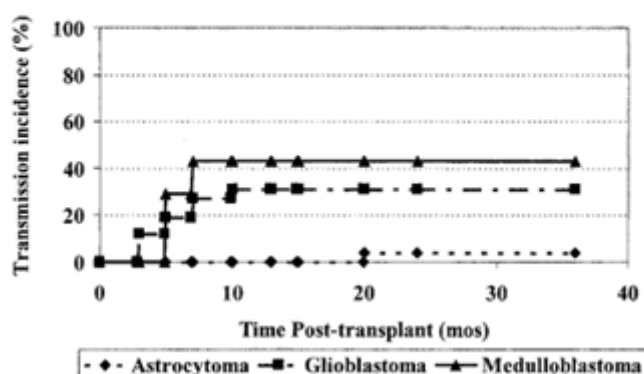


Figura 21. Incidencia de transmisión de enfermedad en pacientes con tumor SNC de este estudio. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, *et al.* Donors with central nervous system malignancies: Are they truly safe? *Transplantation*. 2003 Jul 27 [cited 2021 Sep 12];76(2):340–3.

Fuente: Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, *et al.* Donors with central nervous system malignancies: Are they truly safe? *Transplantation*. 2003 Jul 27 ;76(2):340–3.

Estos datos contrastan con el resto de registros a nivel mundial. Actualmente en Corea, donde la Sociedad Coreana de Trasplantes y la KONOS establecen criterios muy estrictos con respecto a los donantes en muerte cerebral con antecedentes de cáncer, considerando su donación de órganos como una contraindicación, consideran a los tumores de piel en estadios iniciales no melanomas y los tumores cerebrales primarios sin enfermedad fuera del SNC como una excepción de cara a la donación de los pacientes con antecedentes oncológicos (60, 83).

A parte de los registros internacionales mencionados, al realizar una búsqueda en las bases de datos, como PUBMED, las publicaciones existentes son de un número muy bajo. Existen algunos casos clínicos no asociados a ningún registro en el que describe transmisión al receptor.

En 1990, se publicó en EE. UU. un artículo donde se describe un caso de transmisión de un donante de 14 años con tumor glial de alto grado sin confirmación histológica con extensión a médula antes del proceso de donación. En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático de 44 años, donde hubo transmisión hepática. Sin embargo, no hubo transmisión en el receptor cardíaco ni en el renal (77).

En 1993, en un hospital español se describió un caso de transmisión a nivel renal en una receptora de 48 años con transmisión de un GBM del donante a los 17 meses del proceso de donación (78).

En el año 1996, en Alemania se publicó un artículo sobre una donante mujer de 48 años, con diagnóstico de GBM, que falleció cuatro meses después del diagnóstico por una recaída en el tronco encefálico. La receptora de 28 años se había sometido a un trasplante hepático. Cuatro meses tras el trasplante, se observó una masa intraperitoneal e intrahepática que, tras la biopsia, reveló una metástasis de glioma. La paciente falleció a los seis meses del trasplante. En la autopsia no se detectaron más lesiones neoplásicas (79).

En el año 1998, en Reino Unido, se publicó otro caso de transmisión donde el donante tenía 47 años con glioma (no se explica en la publicación el resultado de AP). En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático, que falleció a los seis meses con lesiones intraabdominales de estirpe glial. En los dos receptores renales no hubo transmisión (80).

En septiembre de 2005, en EE. UU. se produjo un caso de transmisión de un donante con un tumor primario del SNC. El donante era un varón de 47 años con GBM que donó pulmones, corazón, riñones y páncreas. El caso de transmisión se produjo en el receptor pulmonar que falleció por causa de la transmisión. Los receptores de los otros órganos del mismo donante permanecen libres de transmisión. A un receptor se le extrajo el riñón trasplantado después de conocer el diagnóstico del donante, sin observar signos de transmisión (81). Este caso es publicado en dos ocasiones, con los mismo datos del donante y los receptores, por médicos asociados al mismo hospital (82).

En 2009, se publicó una revisión retrospectiva de un centro de la Universidad de Rochester (NY) de 1173 trasplantes de hígado realizados entre 1992 y 2006. Identificó 42 donantes diagnosticados con un tumor del SNC. 32 fueron malignos y 10 tumores fueron benignos. 20 (47,6 %) de los tumores del SNC eran glioblastomas multiforme (astrocitoma grado IV), 11 (26,2 %) eran otros astrocitomas y 1 (2,4 %) era un ependimoma anaplásico.

Dentro de los malignos, veinte (62,5 %) neoplasias eran tumores de grado IV. Más del 80 % de los pacientes se sometieron al menos a un tipo de procedimiento (Cirugía, QT o RT). Hubo 1 transmisión de un donante con astrocitoma pilocítico de C2 con metástasis cerebral. No hubo diferencia en la supervivencia entre los receptores de injertos de donantes con tumores del SNC y los receptores de injertos de donantes sin tumores del SNC (1 año: 82 % versus 83,3 %, P = no significativo; 3 años: 77,4 % versus 72 %, P = insignificante) (83).

1.3.2.2. Clasificación de los tumores cerebrales en cuanto al riesgo de transmisión

Actualmente existen diferentes clasificaciones del riesgo de transmisión de los tumores cerebrales según los diferentes organismos internacionales (74). No existen criterios unificados entre ellos que hagan de estas clasificaciones criterios unánimes y establecidos de cara a una posible donación. Todas estas clasificaciones se apoyan en la nueva clasificación de la OMS para establecer sus propios criterios del riesgo de transmisión.

1. Clasificación OMS (17)

- Grado I: Estos tumores son de crecimiento lento, no malignos y se asocian con una supervivencia a largo plazo. Normalmente el tratamiento es quirúrgico exclusivamente.
- Grado II: Solo presentan atipia citológica. Estos tumores son de crecimiento lento, pero reaparecen como tumores de grado superior, ya que son de naturaleza infiltrativa. Pueden ser malignos o no malignos. Un ejemplo serían los astrocitomas difusos de bajo grado que pueden transformarse en astrocitomas anaplásicos y glioblastomas
- Grado III: Cumplen con 2 criterios, es decir, anaplasia y actividad mitótica. Estos tumores son malignos y, a menudo, reaparecen como tumores de grado superior.
- Grado IV: Cumplen con 3 criterios, es decir, anaplasia, actividad mitótica con proliferación microvascular y / o necrosis. Estos tumores se reproducen rápidamente y son tumores malignos muy agresivos, habitualmente con un desenlace fatal rápido.

Tras revisar la clasificación de la OMS, nos centramos en las diferentes clasificaciones de las organizaciones de trasplantes del riesgo de transmisión de los tumores primarios del SNC. El registro internacional de tumores de trasplantes de Israel Penn únicamente diferencia entre bajo y alto riesgo según el grado tumoral, sin entrar en las diferentes histologías o tratamiento recibido por parte del donante.

2. Clasificación de la IPITTR (64)

- Categoría de bajo-intermedio riesgo: Grados I y II de la OMS.
- Categoría de alto riesgo: Grados III y IV de la OMS.

En EE. UU., sin embargo, sí que basan la clasificación de la estratificación del riesgo de transmisión en el tratamiento previo que se ha administrado a los pacientes.

3. Clasificación OPTN/UNOS (52)

A continuación, se muestra la estimación del riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica en pacientes con antecedente de tumor cerebral primario establecida en EE. UU., y las recomendaciones por categorización del riesgo de esos pacientes

Categoría de riesgo	Frecuencia estimada (f)	Uso clínico recomendado
0 Sin Riesgo	0 %	Standard.
1 Mínimo	$0 \% < f \leq 0,1 \%$	Juicio clínico con consentimiento informado
2 Bajo	$0,1 \% < f \leq 1 \%$	Uso en receptores con riesgo significativo sin trasplante. Se requiere consentimiento informado.
3 Intermedio	$1 \% < f \leq 10 \%$	Por lo general no se recomienda el uso de estos donantes. En ocasiones, un trasplante que salve vidas puede ser aceptable en circunstancias en las que la supervivencia esperada del receptor sin el trasplante es corta. Se requiere consentimiento informado.
4 Alto	$> 10 \%$	Se desaconseja el uso de estos donantes excepto en circunstancias excepcionales y extremas. Se requiere consentimiento informado.
U Riesgo desconocido	N/A	El uso debe basarse en el juicio clínico con consentimiento informado.

Tabla 14. Categorías de riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica según el tipo de donante.

Fuente: Elaboración propia, con los datos obtenido de: Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. Transplantation. 2000 Dec 27;70(12):1747–51.

A día de hoy, en España, cualquier tumor del SNC grado III y IV o tumores que hayan recibido tratamiento con QT, RT o cirugía completa se consideran de alto riesgo de transmisión de la enfermedad oncológica, por lo que generalmente quedan excluidos de la posibilidad de donación.

Categoría de riesgo	Tumor
Sin aumento del riesgo	Tumores benignos en los que se excluye la malignidad.
Bajo riesgo (0.1–1 % transmisión)	Tumor del SNC de bajo grado (grado I o II de la OMS). Teratoma maduro primario del SNC
Alto riesgo (>10 % transmisión)	Tumor del SNC (cualquiera) con derivación ventriculoperitoneal, cirugía (que no sea una biopsia sin complicaciones), irradiación, quimioterapia o metástasis extra-SNC. Tumor del SNC grado III o IV de la OMS

Tabla 15. Categorizaciones de riesgo sugeridas para tumores del SNC.

Fuente: Fuente: Elaboración propia, con los datos obtenido de: Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: Donor related malignancies. Transplantation. 2002;74(3):358–62.

4. Clasificación de la SABTO (45)

En Reino Unido, actualmente están en un período de reflexión y cambio en cuanto a las contraindicaciones de este tipo de pacientes para la donación. Diferencian según la histología y clasifican a los tumores grado IV como tumores con riesgo intermedio de transmisión. Para la SABTO no hay evidencia convincente de que el uso de la cirugía, RT o QT pongan al receptor en un riesgo significativamente mayor de transferencia tumoral y no las consideran una contraindicación para el trasplante.

Contraindicaciones absolutas

- Linfoma cerebral primario.
- Todos los tumores intracraneales secundarios.
- Cualquier cáncer con diseminación metastásica.

Tumores intracraneales con riesgo intermedio de transmisión del cáncer (2,2 % con un IC del 95 % superior de 6,4 %) incluyen tumores de grado IV de la OMS y equivalentes:

- Tumor teratoide / rabdoide atípico.
- Coriocarcinoma.
- Glioma difuso de la línea media, mutante M H3K27.
- Tumor embrionario (todos los subtipos).
- Glioblastoma de células gigantes (clasificación antigua).
- Glioblastoma (IDH de tipo salvaje y mutante de IDH).
- Gliosarcoma (clasificación antigua).
- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) - grado IV.
- Meduloblastoma (todos los subtipos).
- Meduloepitelioma.
- Pineoblastoma.

Los tumores intracraneales con menor riesgo de transmisión (<2 %) incluyen el grado III de la OMS y equivalentes:

- Astrocitoma anaplásico, mutante IDH.
- Ependimoma anaplásico.
- Ganglioglioma anaplásico
- Meningioma anaplásico (maligno).
- Oligodendroglioma anaplásico, mutante IDH y 1p / 19q eliminado.
- Xantoastrocitoma pleomórfico anaplásico.
- Carcinoma de plexo coroideo.
- Ependimoma: fusión RELN positiva.
- Hemangiopericitoma / fibroblastoma solitario.
- Tumor papilar de la región pineal.
- Tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia.
- Tumor maligno de la vaina periférica de grado III.

5. Consejo de Europa (4)

El Consejo de Europa divide el riesgo en cuatro categorías:

- Riesgo mínimo: donante aceptable para todos los órganos y todos los receptores.
- Riesgo bajo a intermedio: el donante es aceptable, siempre y cuando esté justificado por la situación de salud específica del receptor o la gravedad de su condición clínica, basado en un análisis de riesgo-beneficio.
- Alto riesgo: aceptar la donación puede discutirse en casos excepcionales y para algunos procedimientos de trasplante que salvan vidas en ausencia de otras opciones terapéuticas según cada caso, después de una evaluación cuidadosa y razonable de la relación riesgo-beneficio, y con el consentimiento informado del paciente
- Riesgo inaceptable: contraindicación absoluta debido a enfermedad oncológica activa o enfermedad metastásica.

1.3.2.3. Evaluación del riesgo de transmisión

En la donación, los pacientes fallecidos por tumores primarios del SNC representan hasta el 1,5 % de las causas de muerte en los donantes (53, 84). En estos pacientes, el que se llegue a producir diseminación de la enfermedad fuera del SNC, es extremadamente raro (0,5-2 %) (85–91). Aun así, hay literatura que describe enfermedad fuera del SNC. Pasquier y col. (90) informaron de la primera gran serie de metástasis de tumores de SNC fuera del propio SNC que incluía 72 informes de casos publicados entre 1928 y 1980. En 2011, otro artículo publicó que había encontrado un total de 286 casos de enfermedad fuera del SNC por GBM en la literatura (91). Los lugares más frecuentes de enfermedad fuera del SNC son los siguientes: pulmones (60 %), ganglios linfáticos cervicales (51 %), los huesos —las metástasis óseas— (31 %) y el hígado (12 %) (54,92,93). Otro artículo realizado por Piccirilli y col. (94, 95) informa que los órganos donde se realizan las metástasis de forma más habitual fuera del SNC son pulmones (34,4 %) y huesos (22,9 %). A nivel cardíaco no se observó ninguna transmisión.

Habitualmente, algunos factores se han relacionado con el riesgo de diseminación extraneural de los tumores del SNC (96):

- Tipo de tumor y grado de malignidad.
- Localización periférica intracraneal.
- Intervención quirúrgica mediante craneotomía o cirugía estereotáctica.
- Derivaciones ventrículo-peritoneales.
- Tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- Duración de la enfermedad y supervivencia tras el tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, hay publicados varios casos donde ocurre la diseminación espontánea a los ganglios linfáticos cervicales, e incluso metástasis a distancia (97). Se estima que en torno al 10 % de estas metástasis ocurren sin ningún tipo de intervención quirúrgica (97).

Los tumores que se diseminan con más frecuencia son el glioblastoma y el meduloblastoma. En un artículo publicado, dentro de la rareza de este hecho, cuando ocurre el porcentaje fue de: en el glioblastoma (41,4 %), seguido por el meduloblastoma (26,7 %), ependimoma (16,4 %), astrocitoma de grado inferior (10,3 %) y oligodendroglioma (5,3 %) (86–88, 98).

Para que esto ocurra, muchos neurooncólogos están de acuerdo en que los factores de riesgo son los siguientes (99, 100):

- Una edad temprana de diagnóstico.
- Un tiempo de supervivencia prolongado.
- La recurrencia de la enfermedad.
- El componente sarcomatoso del glioblastoma.

A pesar de eso, la baja incidencia de metástasis de GBM no se ha podido explicar claramente, pero se han propuesto algunas razones de este hecho:

- La primera razón sería que la baja supervivencia de los pacientes con GBM hace que la gran mayoría no tengan tiempo de desarrollar metástasis.
- La segunda razón es que la barrera hematoencefálica (BHE) juega un papel importante físicamente contra la migración de las células del tumor cerebral al torrente sanguíneo (90).
- Otra razón es que la deficiencia del componente de la matriz extracelular y del sistema linfático en el cerebro dificulta la metástasis de las células tumorales en los espacios extraneurales. Esto no está del todo claro, ya que hay estudios que dicen que sí hay drenaje linfático, como estudios recientemente donde se han encontrado vasos linfáticos en el cerebro, llamados sistema glifático, que atraviesan el seno sagital para terminar en una base más densa del cerebro (88, 101).

1.3.2.4. Papel de los fármacos inmunosupresores en la transmisión de la enfermedad oncológica

El riesgo general de cáncer está moderado por la duración y la intensidad de la inmunosupresión, más que por los componentes individuales del régimen farmacológico. Este punto de vista se ve reforzado por una variedad de estudios de factores de riesgo de cáncer después del trasplante que no han demostrado de manera consistente una asociación de un aumento general del riesgo de cáncer con ningún fármaco específico de inmunosupresión (102).

La evidencia indirecta de este punto de vista es que algunos estudios han demostrado que los episodios de rechazo agudo dentro del primer año después del trasplante confieren un mayor riesgo de malignidad posterior. Aquellos receptores que experimentan un rechazo agudo son tratados con pulsos de inmunosupresión incrementada, aumentando así su carga inmunosupresora en general. Es posible que existan pequeñas diferencias de efecto entre los fármacos, pero que se vean superadas por los efectos mucho mayores de otros factores de riesgo conocidos para el cáncer, como la edad, el sexo, los antecedentes de tabaquismo, la enfermedad subyacente que conduce al trasplante y los antecedentes de cánceres previos (103, 104). Dado el gran efecto de estos factores de riesgo conocidos y la necesidad de equilibrar el riesgo de cáncer a largo plazo con la supervivencia del receptor y del injerto, es probable que cualquier pequeña diferencia entre los fármacos carezca de importancia clínica.

Los estudios *in vitro* sugieren que los inhibidores de calcineurina como la ciclosporina y tacrolimus, promueven la carcinogénesis, potencialmente a través de la producción de citocinas que regulan el crecimiento tumoral (como el factor de crecimiento transformante β). Sin embargo, las diferencias entre los receptores que toman ciclosporina y los que no lo hacen no han dado lugar a diferencias en el cáncer en los ensayos a largo plazo (102, 103).

La azatioprina actúa sobre los mecanismos de ADN y ARN. Cuando se usa como agente único para tratar enfermedades autoinmunes, la azatioprina se asocia con un mayor riesgo de linfomas y un mayor riesgo de una amplia gama de neoplasias sólidas, incluidos carcinomas de células escamosas, tumores de vejiga urinaria, carcinomas de mama y tumores cerebrales. Sin embargo, en los receptores de trasplantes de órganos, la comparación de regímenes de inmunosupresión con y sin azatioprina no ha dado lugar a diferencias en la incidencia de cáncer (102, 103).

El micofenolato se desarrolló originalmente como un fármaco contra el cáncer y actúa mediante el bloqueo de la biosíntesis de purina, inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa. En los estudios de registro de trasplantes, los regímenes que contienen micofenolato no han mostrado diferencias en las tasas de cáncer en comparación con los regímenes sin micofenolato, pero sugieren tasas más bajas de rechazo agudo (102).

El sirolimus y el everolimus actúan bloqueando la proliferación de linfocitos T y B previniendo la activación de la mTOR, que luego detiene la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Además, los mTORi también inhiben la traducción de factores de transcripción, lo que resulta en una reducción de la angiogénesis, evitando la activación de la vía de los complejos multiproteicos (mTORC1 y mTORC2), deteniendo así la proliferación celular, particularmente en el contexto del desarrollo del cáncer (105). Los mTORi tienen propiedades antineoplásicas y son prometedores para reducir la recurrencia del cáncer al tiempo que permiten la inmunosupresión continúe (106). Sin embargo, todavía no está claro si los regímenes que contienen mTORi tienen algún beneficio en la reducción del riesgo de cáncer *de novo*.

1.3.2.5. Vías de diseminación de los tumores del sistema nervioso central

Las células del GBM migran a lo largo de los tractos nerviosos, las meninges y los vasos sanguíneos (107–110), como describió por primera vez Scherer, en 1938 (111). Sin embargo, a pesar de la gran agresividad local de estos tumores, rara vez abandonan el SNC. Aun así, presentan una gran unión a los vasos sanguíneos y generan una gran cantidad de proteasas relacionadas con la invasión (112, 113).

El tejido cerebral es completamente diferente de cualquier otro órgano y el microambiente específico, que comprende los nichos de las células madre y la barrera hematoencefálica (BHE), influye significativamente en la baja tasa de metástasis de los tumores del SNC fuera del cerebro, pero hace que el tumor que invade el cerebro se adapte mejor y pueda tener una gran agresividad local (107).

El cerebro, al igual que otros órganos con jerarquías celulares claramente definidas en cuanto al desarrollo y la homeostasis (sangre, mama, piel y colon), da lugar a tumores con jerarquías celulares muy específicas (114). Dado que los tumores son sistemas complejos que recapitulan la complejidad de órganos y presentan regulación dinámica y poblaciones celulares constituyentes durante el inicio, el mantenimiento y la progresión del tumor (115), esto hace que los tumores de SNC tengan características muy diferentes al resto de tumores.

Varios grupos demostraron en paralelo que los gliomas y otros tumores cerebrales primarios contienen células tumorigénicas autorrenovables (116–119). La nomenclatura de estas células ha sido controvertida, siendo la elección dominante el de células madre cancerosas (CSC). Se ha demostrado que las células madre cancerosas cerebrales son resistentes a la quimioterapia estándar (120) y la radioterapia (121), lo que hace ver la importancia de su papel en la progresión y recurrencia de la enfermedad.

La invasión que realizan estos tumores, es un proceso dinámico que involucra a células epiteliales mesenquimales (EMT) reversibles, creando un estado de gradiente transitorio que está interconectado con la plasticidad epigenética de las CSC metastatizantes (107). Estas células pueden cambiar entre un estado estacionario, de baja proliferación/latente, a un estado migratorio. Instalarse en sus respectivos nichos como CSC latentes en el órgano secundario es una característica común en todos los tipos de metástasis.

Sorprendentemente, a diferencia de otros cánceres sólidos de alto grado, los gliomas malignos no dependen de la metástasis intravascular o linfática para diseminarse; en cambio, las células de los gliomas migran activamente a través de los tortuosos espacios extracelulares del cerebro, lo que conduce a la formación de tumores satélites distantes (107).

El proceso clave involucrado en la regulación de la invasión y la metástasis es la transición epitelial-mesenquimatosa, donde las células pierden polaridad, adhesión célula-célula y la expresión de la superficie celular y proteínas citoesqueléticas, permitiendo que las células adquieran propiedades migratorias (122, 123).

El proceso inverso se denomina transición mesenquimatosa a epitelial, que conduce a la reaparición de células epiteliales de proliferación lenta. Estas células se detienen en la fase del ciclo G0/G1 y aparecen como células inactivas, como las que se encuentran en las micro-metástasis (124) y permanecen en un microambiente específico, los llamados "nichos metastásicos" durante más tiempo, hasta que se activa su proliferación para colonizar el órgano secundario (107, 124).

1.3.2.6. Características de las metástasis hematógenas.

Recientemente, Welch y Hurst (125) redefinieron las "características distintivas de las metástasis" y propusieron las cualidades diferenciales de las células metastásicas:

- Motilidad e invasión.
- Capacidad para modular el microambiente metastásico local.
- Una gran plasticidad de las células madre metastásicas y además siendo reversible.
- La capacidad de proliferar y de colonizar los tejidos secundarios.

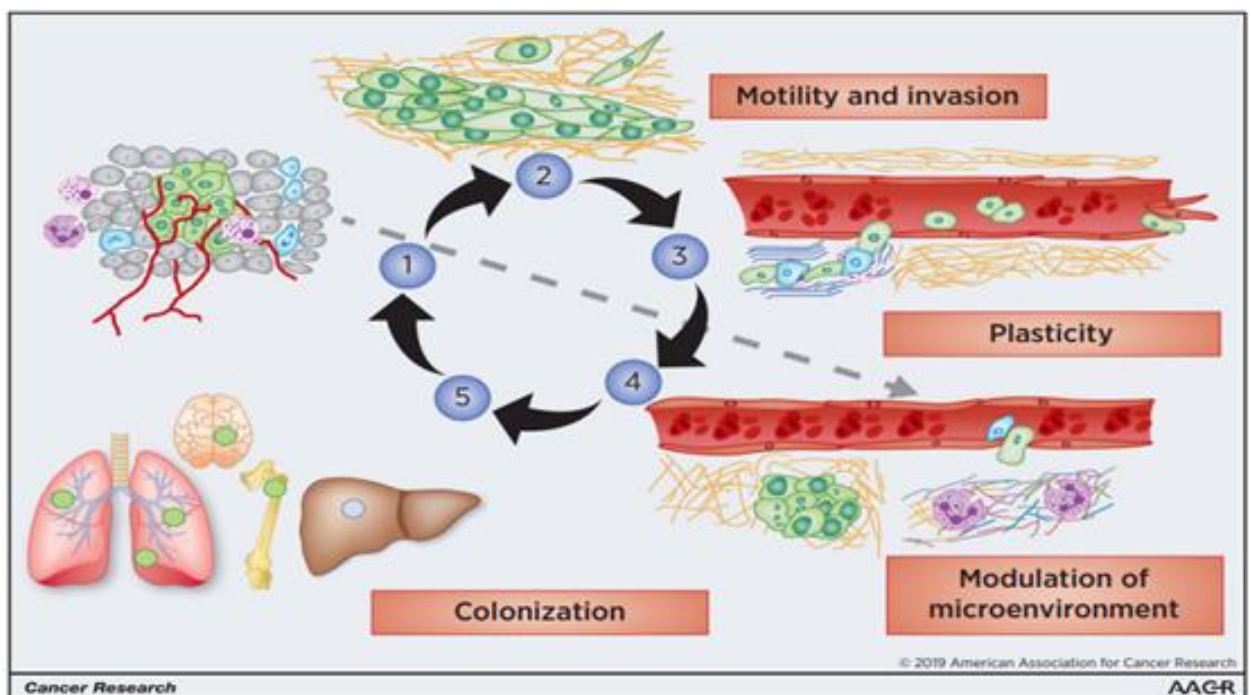


Figura 22. Proceso de metastatización hematogena.

Fuente: Modificada de: D.R. Welch, D.R. Hurst, Defining the hallmarks of metastasis, *Cancer Res.* (2019) 1–18.

El proceso de metástasis comienza cuando las células neoplásicas crecen, reclutan células inflamatorias, inducen angiogénesis e inician el establecimiento de nichos premetastásicos, mientras se generan variantes mutantes. Tras esto, las células neoplásicas comienzan a invadir a través del estroma circundante por una variedad de mecanismos de motilidad, ya sea como células individuales o migración colectiva. Las células individuales que han entrado en los vasos generalmente se mueven a lo largo del endotelio, pero pueden formar émbolos homotípicos (célula tumoral-célula tumoral) o heterotípicos (célula tumoral-célula inmunitaria/plaquetas). Después de sobrevivir en el vaso, las células tumorales se adhieren selectivamente al endotelio o se detienen cuando el diámetro del vaso es demasiado pequeño para atravesarlo. Al detenerse, las células tumorales de adhesión salen de los vasos (extravasación) e interactúan con nichos premetastásicos que son permisivos para la proliferación y colonización de órganos secundarios. La colonización depende de una combinación de factores específicos del tejido y de las células tumorales. Las células que están en el proceso de diseminación, colonizan selectivamente diferentes tejidos, pudiendo dar además el proceso de diseminación adicional (es decir, metástasis a partir de metástasis)(125).

El patrón de diseminación más frecuente es a través de los vasos sanguíneos, pero también puede ocurrir a través de los vasos linfáticos o a través de las cavidades celómicas.

1.3.2.7. Criterios funcionales de las CSC.

Las CSC se definen por características funcionales que incluyen:

- La autorrenovación sostenida.
- La proliferación persistente.
- Provocan la iniciación del tumor en el órgano secundario.

Los CSC de glioma están regulados por seis mecanismos principales, que incluyen factores intrínsecos como la genética, la epigenética y el metabolismo, así como las cualidades extrínsecas de los factores de nicho, el microambiente celular y el sistema inmunológico del huésped.

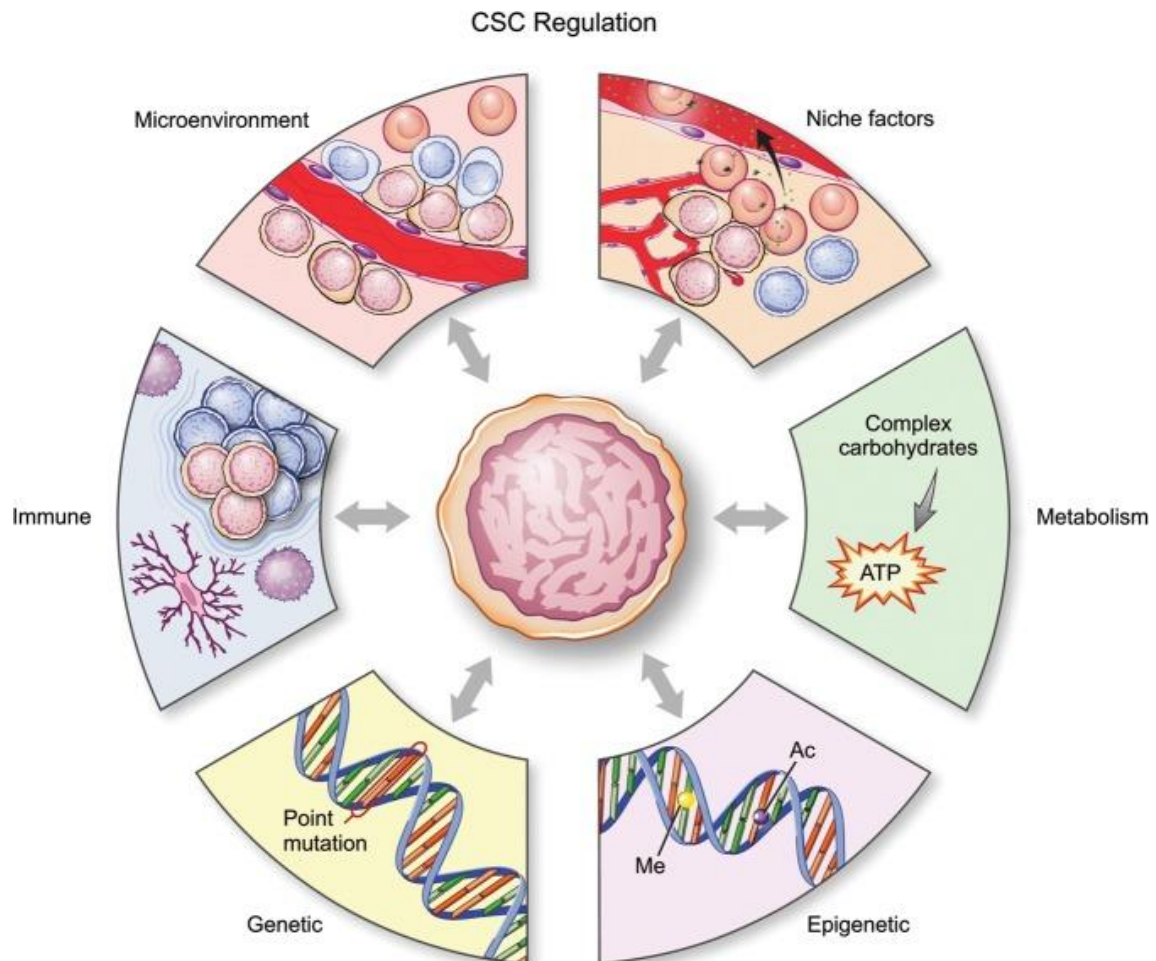


Figura 23. Mecanismos reguladores de las CSC.

Fuente: Modificada de: Lathia JD, Mack SC, Mulkearns-Hubert EE, Valentim CL, Rich JN. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes Dev.* 2015;29(12):1203-1217. doi:10.1101/gad.261982.115 (126)

1.3.2.8. Mecanismos reguladores intrínsecos de CSC

Genética y epigenética

Algunas de las alteraciones más frecuentes incluyen EGFR, IDH1, PDGFRA, HDM2, PIK3CA y el promotor TERT y mutaciones de ganancia de función de PI3KR1 o amplificaciones y mutaciones o deleciones de los supresores tumorales PTEN, TP53, CDKN2A, NF1, ATRX y RB1 (127, 128).

Estos estudios destacan el grado significativo de heterogeneidad intertumoral presente en GBM (129, 130), y también subrayan la complejidad de la evolución clonal y la diversidad clonal, que ocurren durante la génesis de GBM y su relación con la forma y estructura de la jerarquía de CSC.

Metabolismo

Los CSC de GBM residen en diversos microambientes tumorales que limitan los nutrientes, como la glucosa y el oxígeno. En tales condiciones, las células cancerosas, incluidas las CSC de glioma, exhiben el efecto "Warburg", un cambio metabólico hacia la glucólisis aeróbica y la acumulación de lactato a cambio de la producción sostenida de ATP y la generación de metabolitos para la síntesis de macromoléculas. Los CSC de glioma demuestran plasticidad en las vías metabólicas utilizadas en respuesta a restricciones metabólicas y pueden cambiar hacia el uso de la derivación de pentosa fosfato (131).

Esta persistencia inherente de las CSC en condiciones hipóxicas y ácidas, así como la utilización preferencial de la señalización de HIF-2 α en comparación con las NSTC y los progenitores normales, promueve el mantenimiento de la autorrenovación, la proliferación y la supervivencia (132).

1.3.2.9. Factores reguladores extrínsecos de CSC

Factores de nicho

El desarrollo del cerebro está dirigido por una serie de vías reguladoras con actividad controlada espacial y temporalmente. La señalización de Notch y NF- κ B (factor nuclear κ B) instruye el destino de los NSPC. Las vías comunes activadas en las CSC incluyen la señalización Notch, BMP, NF- κ B y (132–136). En conjunto, los factores de nicho representan un tema primordial en la biología de CSC, donde las características de las células madre y progenitoras proporcionan ventajas selectivas para mantener el crecimiento tumoral. Estas vías pueden activarse mediante una combinación de alteraciones genéticas y epigenéticas además de factores microambientales y metabólicos.

La vía Notch juega un papel durante el desarrollo neuronal, funcionando para inhibir la diferenciación neuronal y mantener las poblaciones de NSPC. Esta vía se coopta en GBM, donde la activación NOTCH aberrante estimula a los astrocitos a asumir un estado similar a un tallo acompañado de una mayor proliferación (137, 138).

La importancia de la señalización de Notch en la biología del CSC del glioma se destaca por la convergencia en esta vía de otras vías y factores exógenos, como la hipoxia, la señalización de eNOS y la respuesta a la radiación (139,140). La dependencia de las CSC de glioma en la señalización de Notch se ve respaldada además por experimentos que demuestran el agotamiento de las CSC mediante el tratamiento con inhibidores de la γ -secretasa (141,142).

Sistema inmunitario

La inmunosupresión es un sello distintivo del cáncer (143). A su vez, el cerebro posee una serie única de mecanismos de vigilancia inmunológica que se activan durante los estados patogénicos (144), que intentan proteger de los agentes patogénicos e intentar impedir sus agresiones. Los tumores cerebrales se han caracterizado como agentes inmunosupresores, con lo que aumentan su poder de transmisión a nivel cerebral (145).

Microambiente

Los GBM se infiltran en el cerebro circundante, lo que impide la resección quirúrgica curativa. Los tumores infiltrantes deben adaptarse a nuevos entornos, incluida la formación de nuevos vasos para obtener nutrientes. Los GBM expresan factores de crecimiento proangiogénicos (146), y los CSC impulsan la neoangiogénesis con altos niveles de VEGF (121). Las CSC ubicadas en el nicho perivascular están en estrecho contacto con las células endoteliales (147), lo que permite el compromiso de los ligandos Notch de las células endoteliales con los receptores Notch de las CSC del glioma para activar la señalización Notch, que apoya la autorrenovación de las CSC del glioma (148).

Las CSC también contribuyen a la estructura vascular a través de la transdiferenciación en pericitos para promover el crecimiento tumoral (149). La inhibición de los pericitos derivados de CSC interrumpe la angiogénesis e inhibe el crecimiento tumoral, lo que dirige la atención hacia las estrategias de dirección de células no endoteliales.

1.3.2.10. Razones para la baja incidencia de metástasis.

Los tumores malignos se diseminan en dos fases. La primera fase requiere la formación de células que salgan del órgano inicial en busca de colonizar otros órganos y típicamente ocurre a través de rutas hematógenas y linfáticas. La segunda fase implica la invasión de las células del tumor inicial, dentro de los órganos secundarios mediante la cual puedan formar un nuevo tumor (110).

La incidencia estimada de metástasis GBM extracraneales es de (0.5-2 %) (85–90). A pesar de su agresividad local, estos tumores rara vez abandonan el cerebro. Debido a la rápida progresión y los efectos dañinos de los centros neuronales, los pacientes mueren antes de que se puedan detectar las metástasis sistémicas.

Los obstáculos sugeridos para las metástasis de los tumores cerebrales malignos son los siguientes:

- Protección de la BHE, aunque existen evidencias experimentales que demuestran que la BHE no bloquea eficazmente el 100 % del tráfico celular más allá del espacio intracraneal, y que los vasos sanguíneos pueden ser colonizados por los tumores malignos del SNC.
- Menor número de metástasis linfáticas, atribuidas al escaso número de canales linfáticos en el sistema del SNC. Recientemente se ha descubierto que existe el revestimiento de los vasos linfáticos funcionales, compuestos por los senos duros endoteliales típicos que conducen a los ganglios linfáticos cervicales profundos (101). Estos datos corroboran informes anteriores sobre metástasis de GBM en los ganglios linfáticos en ausencia de cualquier procedimiento quirúrgico preexistente (150).
- Supresión del crecimiento extracraneal de células de GBM por el sistema inmunológico. Aunque hay autores como Muller y col. (151) que identificaron células tumorales en sangre periférica en aproximadamente el 21 % de los pacientes con GBM mediante biomarcador selectivo de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), en pacientes inmunocompetentes, gran parte de las células tumorales acaban siendo detectadas y destruidas por células asesinas naturales (NK) (152).
- La especulación de la incapacidad de las células de los tumores cerebrales malignos para invadir/degradar la ECM de otros tejidos además del cerebro (88,101,107,115). Es posible que los tejidos extraneurales no contengan el medio adecuado de factores de crecimiento que sean capaces de sustentar el crecimiento del glioma con facilidad (110).

Una explicación más de la rareza de las metástasis extracraneales es que, dada la baja tasa de supervivencia a los 12 meses, los pacientes no sobreviven lo suficiente para desarrollar tales metástasis. De hecho, la mayoría de los casos notificados de diseminación extra-SNC han tenido tiempos de supervivencia superiores a la media (54, 110).

1.3.2.11. Si las células de los gliomas no viajan fuera del SNC, ¿a dónde migran estas células? Y ¿por qué son tan agresivos a nivel cerebral y a su vez tienen tan baja incidencia de crecimiento fuera del SNC?

En 1938, Hans Joachim Scherer, un neuropatólogo alemán, publicó un manuscrito (111) ampliamente referenciado en el que seccionó en serie los cerebros de 100 pacientes con gliomas y examinó cuidadosamente el tumor y el cerebro circundante.

Las “estructuras de Scherer” incluyen las siguientes vías de invasión de células de los gliomas malignos: el parénquima cerebral (parte **a** de la figura), vasos sanguíneos preexistentes (parte **b** de la figura), tractos de sustancia blanca (perifascicularmente, intrafascicularmente o interfibrilares) (parte **c** de la figura) y el espacio subaracnoideo debajo de la cubierta meníngea del cerebro (parte **d** de la figura) (111).

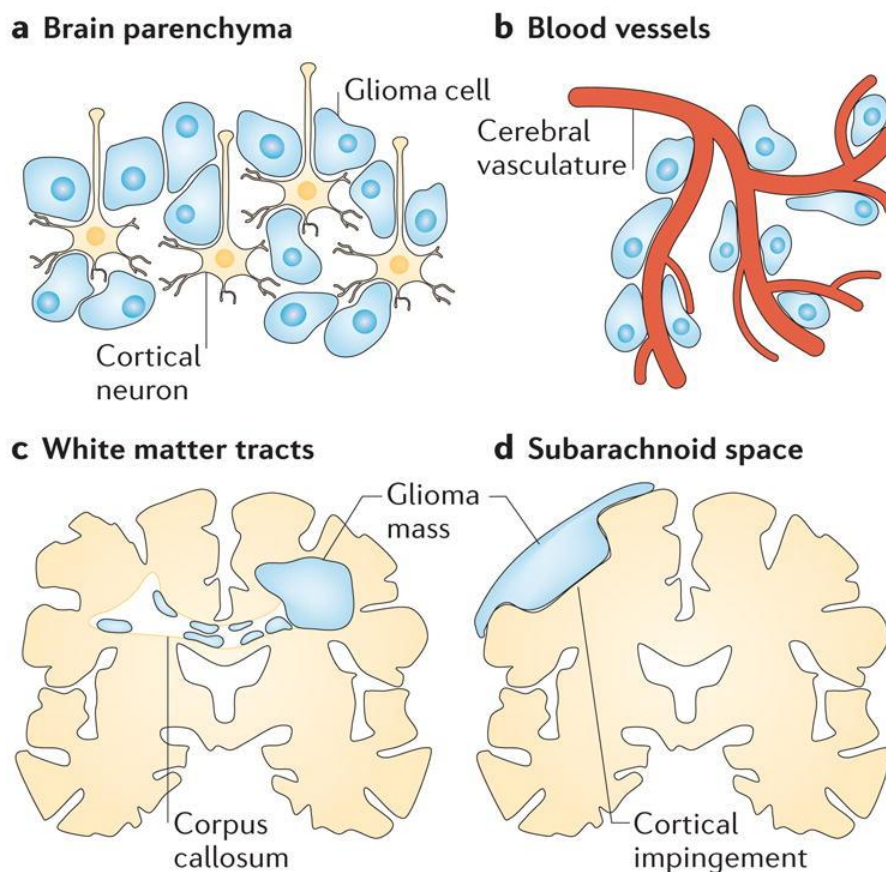


Figura 24. Estructuras de Scherer.

Fuente: Modificada de: Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion.

A raíz de ese manuscrito se han estudiado las vías de crecimiento y diseminación por el SNC de las células de los gliomas malignos. Actualmente, las vías a través de las cuales migran estas células se pueden dividir aproximadamente en dos compartimentos: el espacio perivascular y el parénquima cerebral. Estos espacios difieren con respecto a las limitaciones físicas y mecánicas inherentes (110).

El espacio perivascular está lleno de líquido, es continuo con el espacio subaracnoideo y rodea todos los vasos sanguíneos, incluidas las arterias, arteriolas y venas penetrantes.

El parénquima contiene cuerpos de células neuronales y gliales y sus procesos, por lo que los espacios extracelulares en el parénquima son estrechos y tortuosos, y proporcionan una resistencia física considerablemente mayor que el espacio perivascular (110, 153).

Tanto el espacio perivascular como los espacios intersticiales del parénquima contienen una combinación de moléculas ECM. En general, el cerebro carece de la rígida matriz de colágeno fibrilar típica de otros tejidos, lo que explica su consistencia gelatinosa (153).

Los espacios intersticiales del parénquima están llenos de una matriz compuesta principalmente por proteoglicanos (familia lectica; también conocida como familia hialectano) y sus compañeros de unión, hialuronano y tenascinas (154). Estas moléculas de ECM que se unen al agua son producidas principalmente por astrocitos y oligodendrocitos y forman un relleno gelatinoso en todos los espacios extracelulares del cerebro. Muchas de estas moléculas, por ejemplo, el neurocano y el brevicán (lectinas) y el fosfocano (un CSPG), son específicas del cerebro y particularmente adecuadas para apoyar la migración celular de estos tumores (154).

Las tenascinas forman una familia de CSPG que se unen a otros componentes de la ECM y a los receptores de la superficie celular, sobre todo las integrinas. Curiosamente, los gliomas depositan sus propias proteínas ECM pro-migratorias y secretan brevicán y tenascinas para aumentar su invasividad (154).

La tenascina C, que juega un papel importante en la migración de células embrionarias, también es producida por gliomas invasores (155). Además, tanto la tenascina C23 como la tenascina W se localizan en los vasos sanguíneos que están ocupados por gliomas y se cree que estimulan la angiogénesis (156, 157). Los estudios *in situ* de células de glioma humano demuestran que cuando se inyectan en el cerebro, la gran mayoría (> 85 %) de las células de glioma entran en contacto con un vaso sanguíneo. El reclutamiento de células de glioma a los vasos sanguíneos se produce a través de la bradicinina, que actúa como péptido de señalización quimiotáctico.

Las células invasoras de los gliomas interactúan con el ECM. Aunque las moléculas de ECM de la membrana basal son importantes para la unión de los procesos celulares, la matriz densa que llena el espacio extracelular puede ser un obstáculo para la migración de estas células. Para poder avanzar, expresan una gran cantidad de proteasas, incluidas las MMP de tipo de membrana MMP1 (también conocida como MMP14), MMP2 y MMP9, la serina proteasa uPA y proteasas de la superficie celular, incluidas las ADAM (desintegrina y metaloproteinasas) (110). Además, reclutan microglía, astrocitos y células endoteliales para secretar también proteasas. La actividad combinada de estas proteasas remodela la ECM para favorecer la invasión tumoral al mismo tiempo que regula la actividad de factores de crecimiento y quimiocinas que aumentan la proliferación y migración del glioma.

1.4. Ética

El 23 de diciembre de 1954, los Dres. Joseph Murray y John Merrill del Hospital Peter Bent Brigham de Boston (Estados Unidos) trasplantaron un riñón de un gemelo monocigótico a otro. Sin embargo, casi de manera inmediata al propio nacimiento de esta técnica, surgieron los primeros conflictos éticos en relación con este tipo de avances (1).

El propio Dr. Murray reconoció en una publicación que le había supuesto “un gran examen de conciencia” el problema ético de extraer un órgano de una persona sana. Sostuvo que "como médicos motivados y educados para curar a las personas enfermas, hacemos un cambio cualitativo básico en nuestros objetivos cuando arriesgamos la salud de una persona sana, sin importar cuán puros sean nuestros motivos". Esta consideración, si bien es únicamente aplicable a los trasplantes de donante vivo, ha ido generando otra serie de conflictos éticos conforme se han planteado nuevos posibles donantes de órganos, tales como aquellos procedentes de muerte encefálica o la donación con asistolia controlada (clasificación Maastrich tipo III) (1).

En España, la ética aplicada a la donación de órganos se rige por los principios de voluntariedad, altruismo, gratuidad, anonimato y equidad. Estos principios tienen su correlación con los principios de la bioética principalista, a saber, autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Nuestro país se sitúa a la cabeza mundial en donación y trasplantes de órganos, siendo referencia para el resto de países por su sistema organizativo y por el estricto cumplimiento de los preceptos que acabamos de citar, lo que nos convierte en referencia de solidaridad para todo el mundo.

Ahora bien, no debe olvidarse que, los principios éticos que rigen el proceso de donación de órganos y de trasplantes pueden llegar a ser muy diversos según el país o la cultura que analicemos, algo fundamental a la hora de entender la toma de decisiones y la forma de actuar en cada lugar. En opinión de muchos expertos en la materia, los principios que hemos convenido adoptar en España nos han alzado a ese primer puesto en la clasificación mundial en número de donaciones por millón de habitantes, gracias también, a su cuidada aplicación a través del trabajo de los profesionales de la salud y a la difusión de la información por parte de los medios de comunicación, entre otros, así como al adecuado sistema de gestión y organización (158).

La ética utilitarista, aplicada a la bioética y a la práctica clínica, considera justificado dirigir todos los recursos médicos a aquellos fines en los que se presuponga que su efecto

beneficioso va a persistir a largo plazo. De esta forma, los bienes, tanto capitales como humanos, se destinarían a preservar el bien por un mayor tiempo.

Esta corriente define la corrección y la adecuación en la toma de decisiones en función de los resultados y las consecuencias que de ellas se deriven, de ahí que también sea conocida como “consecuencialismo”.

Esta doctrina surge en el siglo XVIII, ganando adeptos con el transcurrir del tiempo, en especial en el mundo anglosajón. Su principal creador fue Jeremy Bentham (1748-1832) con su obra *Introducción a los principios de la moral y la legislación*, de 1780, que constituye la base sobre la que posteriormente se han ido realizando matices y pequeños cambios para dar lugar a lo que hoy entendemos por “utilitarismo”.

Dentro de este pensamiento son aceptados los sacrificios inmediatos en pos de conseguir un beneficio futuro que se prevé mayor. Dado que el fin último es encontrar el mayor beneficio posible, es preciso llevar a cabo una cuantificación de los mismos para la adecuada toma de decisiones. De aquí surgen términos que son útiles para la gestión médica, como “años de vida ajustado a calidad”. En un intento de conseguir el máximo bienestar, considera que éste no es más que la suma individual del bienestar de cada uno de los sujetos que componen el grupo, tomando para ello decisiones que afectan, no sólo al individuo en particular, sino al total, para maximizar así los beneficios, dejando de un lado el sentido egoísta que puede suponer buscar el bien de forma exclusiva (159).

Otras corrientes bioeticistas para la toma de decisiones que merecen ser comentadas son el igualitarismo y el prioritarismo.

El igualitarismo enfatiza el estatus moral igual de los individuos al tratar de brindarles la misma oportunidad de tener acceso a los bienes básicos en la vida. Un sencillo ejemplo de un enfoque igualitario para el racionamiento es el puro azar para determinar la prioridad para recibir un recurso escaso. Por ejemplo, si hay dos donantes a la espera de recibir un órgano urgente, de diferentes edades y calidad de vida, y hay dos receptores posibles, uno con antecedentes oncológicos y otro sin antecedentes, esta corriente abogaría por realizar un sorteo al azar para seleccionar a que receptor irían los órganos del paciente con antecedente oncológico, no guiándose por más datos que apoyen su decisión desde un razonamiento lógico. Los principios igualitarios de justicia, en general, son insensibles a factores que también son intuitivamente importantes para muchos, como la necesidad de los pacientes y la probabilidad de obtener beneficios del tratamiento.

Las estrategias por orden de llegada para asignar recursos escasos parecen ser igualitarias, pero a menudo no lo son. Las pautas existentes no de esta teoría no se ajustan a la asignación de órganos en el momento actual. Otro ejemplo de este sistema es la lista de espera hasta 2005 para trasplante pulmonar, donde el tiempo de espera era el criterio principal para la asignación de órganos. Esta cuestión plantea como problema principal que aquellos incluidos en lista en último lugar con una situación clínica mala no podrán tener acceso al órgano.

Por otro lado, el prioritarismo, otra de las corrientes bioeticistas que intenta racionalizar los recursos ante su escasez, intenta ayudar a quienes son considerados los más desfavorecidos, dándoles prioridad en situaciones en las que no todos pueden recibir un recurso particular. Por ejemplo, un seguidor de la corriente del prioritarismo asignaría preferentemente los recursos médicos a los jóvenes antes que a los ancianos, puesto que los jóvenes no han tenido oportunidades de vivir todas las etapas de la vida. Esto se puede considerar ejemplo de una estrategia de asignación prioritaria, que se ha defendido como una forma de asignar órganos para trasplante. La justificación de este principio no se basa en consideraciones sobre el valor intrínseco o la utilidad social de uno; más bien, el objetivo es brindar a todas las personas la misma oportunidad de vivir una vida normal. Cuando se usa solo para guiar las decisiones de asignación, ignora las diferencias de pronóstico entre los individuos (160).

Los desafíos éticos en la atención de la salud son comunes, porque la atención de la salud responde al sufrimiento humano. Actuar de manera ética debe ser parte integral de la profesionalidad en la atención médica. Sin embargo, los profesionales a menudo experimentan incertidumbre o angustia sobre cómo proceder. Los casos que involucran a pacientes con enfermedades potencialmente mortales son los más inquietantes desde el punto ético.

En el momento en que planteamos una donación de un paciente con un tumor cerebral y en el que surgen muchos dilemas éticos, los tres deberes éticos de los profesionales sanitarios deberían ser planear, salvaguardar y guiar a los enfermos, atendiendo a la baja probabilidad de transmisión de la enfermedad y con la ganancia de calidad de vida y de supervivencia que supondría la donación, siempre y cuando el paciente y la familia estén de acuerdo en este proceso.

1.5. Justificación

Gracias a las mejoras técnicas y farmacológicas, el trasplante de órganos es hoy en día una técnica factible y segura. Los avances en el tratamiento inmunosupresor, fruto del amplio conocimiento en el mundo de la inmunología, permiten optimizar los resultados de un procedimiento complejo que aúna la parte quirúrgica y el manejo médico, consiguiendo resultados cada vez más prometedores.

Como consecuencia de estos buenos resultados, se ha ido avanzando en la selección del candidato a recibir un órgano, ampliando la edad y las comorbilidades de los receptores.

Se han establecido nuevas modalidades de donantes, uniéndose a la tradicional muerte encefálica, como la donación en asistolia controlada (Maastrich tipo III). Además de que los receptores cada vez son de edad más avanzada y presentan mayor complejidad de manejo, la lista de espera aumenta progresivamente y por tanto los donantes también deben aumentar para poder satisfacer la creciente demanda. La búsqueda de nuevos donantes resulta complicada por el deber moral y ético de ofrecer a los receptores el mejor órgano posible.

Tradicionalmente los órganos de donantes posibles que tienen de forma activa una enfermedad maligna, o que han sido tratados de ella, no se consideran de forma habitual como candidatos al proceso de donación, incluso cuando no hay evidencia de metástasis. Actualmente, la donación en estos pacientes, está muy regulada por las diferentes guías internacionales, diferenciando y clasificando los riesgos de transmisiones según tumor primario y estadio de la enfermedad.

Un caso particular es el de los pacientes con enfermedad oncológica del SNC, que sí han sido empleados ocasionalmente, sobre todo aquellos con tumores de bajo grado, y de los que se dispone de experiencia previa para donación de órganos. En estos enfermos se ha observado una baja tasa de metástasis fuera del sistema nervioso central, lo que podría hacer que el riesgo pudiera ser asumible en determinadas ocasiones.

Cada año fallecen pacientes en la Región de Murcia debido a tumores malignos del SNC, que podrían ser donantes y a los que actualmente no se les ofrece esta posibilidad de donación. Si atendemos a los posibles receptores que fallecen sin llegar a recibir un órgano, la inclusión de algunos de estos pacientes como donantes, podría resultar una solución efectiva

y factible, que podría suponer la reducción de las listas de espera y disminuir la mortalidad de unos receptores cada vez más numerosos.

2. HIPÓTESIS

Los órganos provenientes de donantes con tumores cerebrales de alto grado podrían ser empleados para trasplante de forma protocolizada, siempre y cuando el beneficio del trasplante supere claramente el riesgo de la eventual transmisión.

3. Objetivos

3.1. Objetivos principales

Evaluar y analizar la literatura publicada y los registros internacionales de donantes con tumor primario maligno del SNC, con el objetivo de estimar el riesgo fiable y aproximado de transmisibilidad en donantes con tumor primario maligno del SNC.

Estudiar el número de pacientes fallecidos en los últimos 10 años en la Región de Murcia con tumor del SNC y por tanto estimar la potencialidad de donación en estos 10 años.

3.2. Objetivos secundarios

Analizar el riesgo de transmisión individualizado por cada tipo de órgano trasplantado de donantes con tumor primario maligno del SNC.

Identificar el órgano y receptor adecuado para este tipo de donantes.

Establecer unas pautas de actuación con donantes con tumor primario maligno del SNC.

4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Hemos realizado un estudio que se ha dividido en 2 fases: un estudio de los pacientes fallecidos en la Región de Murcia en los últimos 10 años con tumor primario del SNC y una revisión bibliográfica de donantes con tumor primario del SNC.

En cuanto al estudio de los pacientes fallecidos, se diseñó un estudio observacional analítico, retrospectivo, no aleatorizado y unicéntrico.

En cuanto a la revisión bibliográfica, se realizó un estudio detallado, selectivo y crítico de la literatura.

4.2. Estrategia de búsqueda y bases de datos

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Scopus y Cochrane Library hasta enero de 2022 para identificar cualquier estudio que documentara la donación de un paciente con neoplasia cerebral maligna, hubiera transmitido o no la enfermedad al receptor. Se emplearon los términos de búsqueda “organ donor” “brain tumor” “brain cancer”, “cns tumor”, “cns cancer”, “transmission” y los enlaces booleanos AND y OR. También se analizaron las guías europeas de trasplante y las guías americanas de trasplante. Se hizo una búsqueda de los registros internacionales con donantes con antecedentes oncológicos. Los textos completos evaluados para la elegibilidad también se sometieron a una búsqueda manual de referencias para identificar artículos relevantes potencialmente perdidos.

Se incluyó cualquier artículo que documentara un donante con tumor cerebral, hubiera transmitido o no la enfermedad inicial al receptor.

4.3. Fuente de datos de los posibles donantes

Los datos de los pacientes fallecidos en la Región de Murcia se obtuvieron de las bases de datos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Para realizar la selección de pacientes se solicitó al servicio de Archivo, Codificación y Documentación del HCUVA un listado de pacientes intervenidos en el HCUVA entre 1/1/2009 y el 31/12/2020, con las siguientes palabras clave para la búsqueda: “glioma”, “glioblastoma”, “GBM”, “astrocitoma”, “ependimoma”, “oligodendroglioma”, “meningioma”. Se obtuvo el número de historia clínica (NHC) de los pacientes mediante una búsqueda en el programa de SELENE (programa informático utilizado en la Región de Murcia que se comporta como una base de datos informatizada de todos los pacientes con proceso médico activo en nuestra Región). Posteriormente se procedió a revisar la historia clínica informatizada y seleccionar a los pacientes, en base a los criterios de selección establecidos.

4.4. Ámbito

El estudio se desarrolla en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, que es un hospital de tercer nivel, referencia del área I de salud, con una población total de 474.532 personas. En este hospital, el servicio de neurocirugía es referencia a nivel regional, asumiendo todos los pacientes que precisen de alguna actuación neuroquirúrgica. Al ser referencia, todos los pacientes de todas las áreas de salud a nivel regional son intervenidos/biopsiados en este hospital, lo que hace que sea una puerta de entrada para identificar a estos pacientes que son candidatos a formar parte de nuestro estudio.

4.5. Población de estudio de los posibles donantes

En cuanto al estudio de los pacientes fallecidos en la Región de Murcia, la población de nuestro estudio incluye a todos los pacientes con tumor cerebral, fallecidos debido a progresión de la enfermedad oncológica o a cualquier otra causa, en la Región de Murcia entre el 1/1/2011 y el 30/6/2021.

4.5.1. Criterios de inclusión de pacientes

1. Pacientes con tumor primario en el SNC que hayan fallecido en la Región de Murcia entre el 1/1/2011 y el 30/6/2021.
2. Pacientes con historia clínica disponible para su revisión.
3. Edad al fallecimiento comprendida entre 18-80 años.
4. Diagnóstico anatomopatológico del tumor del SNC.

4.5.2. Criterios de exclusión de pacientes

1. Diagnóstico de linfoma cerebral primario.
2. Diagnóstico de metástasis en SNC de otro primario conocido con origen distinto al SNC.

4.6. Variables evaluadas de los posibles donantes

- Supervivencia global (SG): Tiempo expresado en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa o fecha del último seguimiento.
- Edad de diagnóstico: Edad expresada en años en el momento del diagnóstico.
- ECOG: Estado funcional del paciente en el momento del diagnóstico de acuerdo con la escala de la OMS.

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Paciente fallecido.

Tabla 16. Escala ECOG validada por la OMS

Fuente: SEOM

- Histología: Subtipo histológico del tipo de tumor del SNC. Los subtipos representados en la muestra fueron los siguientes:
 - Astrocitoma anaplásico
 - Astrocitoma gemistocítico
 - Astrocitoma
 - Astrocitoma pilomixóide
 - Astrocitoma subependimario de células gigantes
 - Ependimoma
 - Ependimoma anaplásico
 - Estesioneuroblastoma
 - Glioblastoma
 - Gliosarcoma
 - Glomus yugular
 - Linfoma cerebral
 - Meduloblastoma
 - Meningioma Meningotelial
 - Oligodendroglioma anaplásico
 - Oligodendroglioma
 - PNET
 - Tumor pineal
 - Xantoastrocitoma pleomorfo

- Grado histológico. Se establecen cuatro grados:
 - Grado I: Estos tumores son de crecimiento lento, no malignos y se asocian con una supervivencia a largo plazo. Normalmente el tratamiento es quirúrgico exclusivamente.
 - Grado II: Solo presentan atipia citológica. Estos tumores son de crecimiento lento, pero reaparecen como tumores de grado superior, ya que son de naturaleza infiltrativa. Pueden ser malignos o no malignos. Un ejemplo serían los astrocitomas difusos de bajo grado que pueden transformarse en astrocitomas anaplásicos y glioblastomas
 - Grado III: Cumplen con dos criterios, es decir, anaplasia y actividad mitótica. Estos tumores son malignos y, a menudo, reaparecen como tumores de grado superior.
 - Grado IV: Cumplen con tres criterios, es decir, anaplasia, actividad mitótica con proliferación microvascular y/o necrosis. Estos tumores se reproducen rápidamente y son tumores malignos muy agresivos, habitualmente con un desenlace fatal rápido.
- Estadio tumoral: Según la clasificación la OMS de 2016 (Tabla 4)
- Fecha de diagnóstico: Fecha de confirmación histológica de diagnóstico del tumor del SNC expresada en mes/año.
- Sexo de los pacientes: Varón/Mujer.
- Patologías previas de los pacientes: Factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP, tabaquismo, alcoholismo), otros procesos médicos previos.
- Presencia de otros tumores: presencia de otros tumores distintos del cáncer del SNC diagnosticados de forma sincrónica o metacrónica con este.
- Tipo de tratamiento recibido, cirugía, QT o RT, con el número de sesiones de QT/ RT, con la dosis total y fraccionada (en Grey).
- Esquema de Quimioterapia. Tipo de fármacos quimioterápicos utilizados durante el tratamiento.
- Tratamiento con bevacizumab: (Sí/No).

- Realización de derivación ventriculoperitoneal: (Sí/No).
- Metástasis extraSNC durante la enfermedad: (Sí/No).
- Existencia de estudio de extensión con TC TAP al diagnóstico del tumor cerebral: (Sí/No).
- Valores analíticos previos al fallecimiento, con función renal, hepática y valores cardíacos.
 - Creatinina (mg/dl)
 - Aclaramiento renal (ml/min)
 - Bilirrubina (mg/dl)
 - INR
 - Actividad de protombina (%)
 - GOT (U/L)
 - GPT (U/L)
 - Gamma GT (U/L)
 - FA (U/L)
 - NT-ProBNP (pg/ml)
 - Troponinas (ng/ml)
- Ecocardiografía previa al fallecimiento: (Sí/No).
- Causa del fallecimiento: Progresión de la enfermedad primaria del SNC, infección, complicación quirúrgica...
- Infección activa en el momento del fallecimiento: (Sí/No).
- Lugar del fallecimiento: Identificando el hospital con su área de salud correspondiente o en domicilio con la unidad de paliativos de su zona.
- Fecha de fallecimiento. Expresada en mes/año, en que se produce el fallecimiento del paciente por cualquier motivo.

4.7. Recogida de datos de los posibles donantes

Los datos de cada paciente se rellenaron en un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) diseñado para tal efecto (Anexo II), tras la revisión de la historia clínica de archivo y la informatizada (SELENE). SELENE es la estación clínica del Sistema de Información Hospitalario Corporativo del Servicio Murciano de Salud (SMS), que comenzó a implantarse en los hospitales a mediados de la década de los 2000.

Posteriormente, estos datos fueron trasladados a una tabla formato Excel. Se asignó un número de caso a cada paciente evaluado y se llevó a cabo la codificación de los datos recogidos (transformación a código numérico) antes de la realización del análisis estadístico. En esta fase se llevó a cabo la detección y corrección de errores en la recogida de datos encontrados. La última actualización de datos se realizó en junio de 2021, siendo esta la fecha del último seguimiento incluido.

4.8. Análisis estadístico de los posibles donantes

Todas las variables recogidas en el estudio se han introducido en una base de datos con la identidad de las pacientes anonimizada. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS Statistics v25 (SPSS Inc., Chicago, IL). El cierre de la base de datos para el estudio estadístico se realizó en junio de 2021.

4.8.1. Análisis descriptivo

Para las variables cualitativas se realizó el cálculo de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas, el cálculo de la media, mediana, rango y desviación típica.

4.8.2. Análisis de supervivencia

Inicialmente se ha realizado un análisis univariante, calculando las medianas de SG y SLP mediante el método de Kaplan-Meier. Para la comparación estadística de supervivencia en función del resultado de cada una de las variables, se han utilizado el test de log-rank y el

de Breslow. Para conocer la asociación entre los diferentes factores con la supervivencia, posteriormente se ha realizado un análisis multivariante mediante el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, calculando el hazard ratio con su intervalo de confianza al 95 %. Se han incluido como covariables todos aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariante. Las diferencias se suponen estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$.

4.9. Consideraciones éticas

El trabajo realizado ha sido valorado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Anexo I). Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no intervencionista en el cual no se ha llevado a cabo ningún procedimiento que no estuviera incluido en la práctica clínica habitual, y dado que los datos obtenidos fueron tratados en todo momento de forma anónima, no se ha considerado necesario obtener de los pacientes incluidos el consentimiento informado. Para este estudio no ha habido ningún soporte financiero.

4.10. Seguimiento clínico

Para realizar el seguimiento de los pacientes y su supervivencia, el trabajo se desarrolló realizando la búsqueda mediante el número de historia clínica en los programas que ofrecen los registros informáticos del Servicio Murciano de Salud (SELENE y ÁGORA), con el objetivo de analizar si los pacientes presentes en el estudio están fallecidos o no.

5. Resultados

5.1. Resultados de los pacientes fallecidos por tumor primario del sistema nervioso central en la Región de Murcia en los últimos 10 años

5.1.1. Análisis descriptivo de las características clínico-patológicas de las pacientes del estudio.

Se obtuvieron un total de 2.505 pacientes, de los cuales hubo fallo de registro en 727, dado que no habían sido diagnosticados de un tumor cerebral primario. De estos 727 pacientes, 523 fueron descartados, ya que el tumor cerebral era metastásico de un tumor primario que estaba fuera del SNC, y 205 fueron descartados porque no tenían AP definitiva (el diagnóstico era exclusivamente por imagen). De esos 1.778 pacientes que fueron evaluados en el estudio, 667 cumplían los criterios de inclusión para el estudio propuesto.

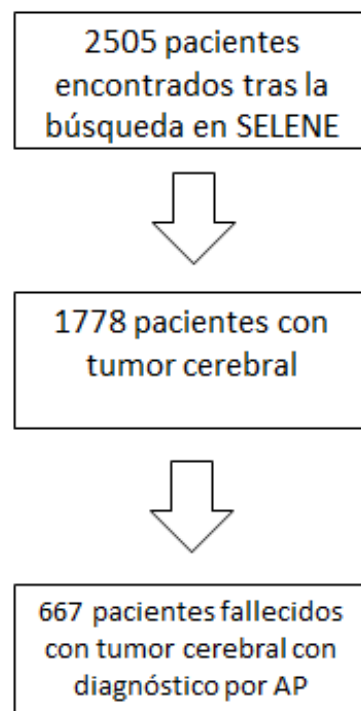


Figura 25. Número de pacientes presentados en cada fase del estudio.

Fuente: Elaboración propia.

5.1.1.1. Características clínicas

La media de edad de diagnóstico de la muestra fue de 65,22 años con un máximo de 80 y un mínimo de 18 años, con una desviación de 16,29 años. La edad de fallecimiento media fue de 61,42, con una desviación de 15,61 con un máximo de 80 y un mínimo de 19 años. La mediana de edad de los fallecidos de la muestra fue de 62,35 años. Con respecto a la distribución por edad, hubo 151 pacientes fallecidos menores de 50 años, lo que representa el 22 % del total de la muestra. La distribución de la muestra por edad, queda representada gráficamente en la tabla 17.

Nº Pacientes Fallecidos	75- 80	70- 75	65- 70	65- 60	55- 60	55- 50	45- 50	45- 40	35- 40	30- 35	25- 30	20- 25	20- 18
667	95	78	109	94	73	63	55	25	24	30	13	7	3

Tabla 17. Distribución etaria de los fallecidos

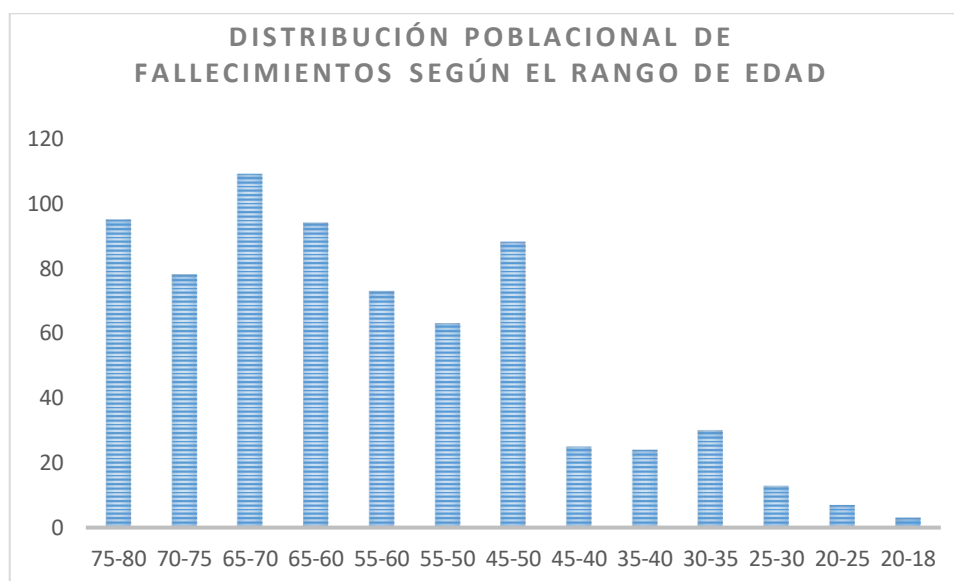


Figura 26. Distribución poblacional de fallecimientos según el rango de edad.

En nuestra muestra se observa un porcentaje levemente mayor de hombres que de mujeres, siendo un 51,9 % del total de los fallecidos hombres y un 48,1 % mujeres.

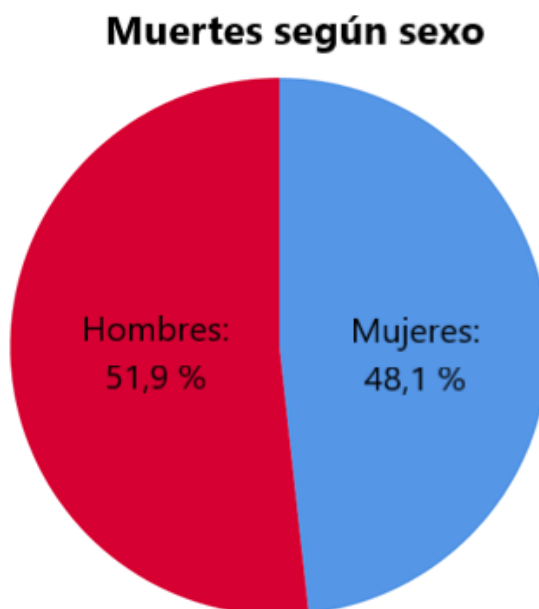


Figura 27. Porcentaje de muertes en pacientes con tumor de SNC según sexo.

En cuanto a la situación funcional de los pacientes medida por la escala ECOG al diagnóstico, en el momento del diagnóstico, 198 pacientes (29,6 %) presentaban un ECOG 0, 402 pacientes (60,4 %) tenían un ECOG 1 y 67 pacientes (10 %) presentaban un ECOG 2 o mayor.

ECOG	Nº Pacientes
0	198 (29,6 %)
1	402 (60,4 %)
≥2	67 (10 %)

Tabla 18. Situación funcional de los pacientes medida por la escala ECOG al diagnóstico.

5.1.1.2. Factores de riesgo cardiovascular de los pacientes

En lo que respecta a los antecedentes cardiovasculares de los pacientes, encontramos que 132 (19,8 %) pacientes de la muestra no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular previo al fallecimiento. Los factores de riesgo cardiovascular son los que se asocian a una mayor probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular, como la HTA, DM,

DLP, tabaquismo, sedentarismo, obesidad... 101 pacientes (15, 2 %) presentaban solo 1 factor de riesgo cardiovascular. La mayor proporción de la muestra presentaban 2 factores de riesgo cardiovascular previo al fallecimiento, en total 256 (38,4 %) pacientes. Por último 178 (26,6 %) pacientes presentaban 3 o más factores de riesgo cardiovascular antes de fallecer.

FRCV	Nº Pacientes
Sin factores	132 (19,8 %)
Solo HTA	28 (4,2 %)
Solo DM	17 (2,6 %)
Solo DLP	32 (4,8 %)
Solo Obesidad	6 (0,9 %)
Solo Tabaquismo	12 (1,8 %)
Solo Alcoholismo	6 (0,9 %)
2 factores	256 (38,4 %)
≥ 3 factores	178 (26,6 %)

Tabla 19. FRCV en los pacientes fallecidos.

5.1.2. Enfermedad oncológica

5.1.2.1. Estadio tumoral en el diagnóstico

La mayor parte de la distribución de los pacientes de la muestra presentaba un tumor del SNC grado IV en el momento del diagnóstico, representando más del 70 % de toda la muestra. La distribución según el grado tumoral fue la siguiente: 22 pacientes (3,3 %) presentaban un estadio I, 88 pacientes (13,2 %) un estadio II, 80 pacientes (12 %) tenían un estadio III y 477 pacientes (71,5 %) un estadio IV (Tabla 16).

Grado Tumoral	Nº Pacientes
1	22 (3,3 %)
2	88 (13,2 %)
3	80 (12 %)
4	477 (71,5 %)

Tabla 20. Grado tumoral basado en la clasificación de la OMS de los fallecidos.

5.1.2.2. Histología tumoral

En cuanto al estudio anatómo-patológico de cada tumor, de los 667 pacientes fallecidos, 464 fueron diagnosticados de GBM (69,7 %), siendo la variante histológica más frecuente. Las estirpes histológicas se describen en la siguiente tabla (Tabla 15).

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Glioblastoma	464	69,7
Astrocitoma anaplásico	56	8,4
Astrocitoma grado II	48	7,2
Ependimoma	16	2,4
Oligodendroglioma anaplásico	14	2,1
Meningiomas	14	2,3
Glioma grado II	10	1,5
Ependimoma anaplásico	8	1,2
Gliosarcoma	8	1,2
Oligodendroglioma grado II	6	0,9
Glioma de tronco	2	0,3
Astrocitoma gemistocítico	2	0,3
Glomus yugular	2	0,3
Astrocitoma pilomixoide	2	0,3
Meduloblastoma	2	0,3
Meningioma Meningotelial	2	0,3
Astrocitoma de células gigantes	2	0,3
Estesioneuroblastoma	2	0,3
Xantastrocitoma pleomorfo	2	0,3
Tumor pineal grado II	2	0,3
PNET Grado IV	1	0,1
Total	667	100,0

Tabla 21. Diagnósticos de los pacientes fallecidos.

5.1.2.3. Diagnóstico de otras neoplasias

Cincuenta y ocho pacientes (7,4 %) presentaron otras neoplasias primarias además del tumor primario del SNC. De esos cincuenta y ocho pacientes, cuarenta y dos pacientes (6,3 %) tenían un período libre de enfermedad mayor a 5 años del otro tumor diagnosticado, período que se considera por la mayoría de publicaciones oncológicas como el intervalo con mayor riesgo de recaída del tumor primario. Por lo que solo el 1,1 % de los pacientes tenían un período libre de enfermedad de la segunda neoplasia menor a 5 años (Tabla 20). Ninguno de los pacientes presentaba enfermedad metastásica del segundo tumor.

Otro tumor	Porcentaje	Nº Casos
Cáncer colorectal		
> 5 años	1,2	8
< 5 años	0	0
Cáncer de mama		
> 5 años	1,8	12
< 5 años	0,3	2
Cáncer de próstata		
> 5 años	0,75	5
< 5 años	0,3	2
Cáncer ginecológico		
> 5 años	1,2	8
< 5 años	0	0
Cáncer de pulmón		
> 5 años	0,45	3
< 5 años	0,3	2
Cáncer renal		
> 5 años	0,9	6
< 5 años	0,3	2
Cáncer gástrico		
> 5 años	0,3	2
< 5 años	0	0
Sarcoma		
> 5 años	0,45	3
< 5 años	0,75	5
Sin tumor previo	91,3	609
Total	100,0	667

Tabla 22. Relación de antecedentes oncológicos en los pacientes del estudio.

5.1.3. Tipo de tratamiento recibido

En la siguiente figura se describen, durante todo el proceso de la enfermedad, los porcentajes de los diferentes tratamientos aplicados a los pacientes que han fallecido. Se destaca que más de la mitad de los pacientes se trataron con cirugía + RT + QT (58 %). La segunda opción más frecuente es la cirugía/biopsia sin ningún tratamiento adyuvante (Figura 25). Dentro de este grupo, el 39,78 % eran menores de 70 años, el 15,05 % eran menores de 60 años y el 6,45 % eran menores de 50 años.

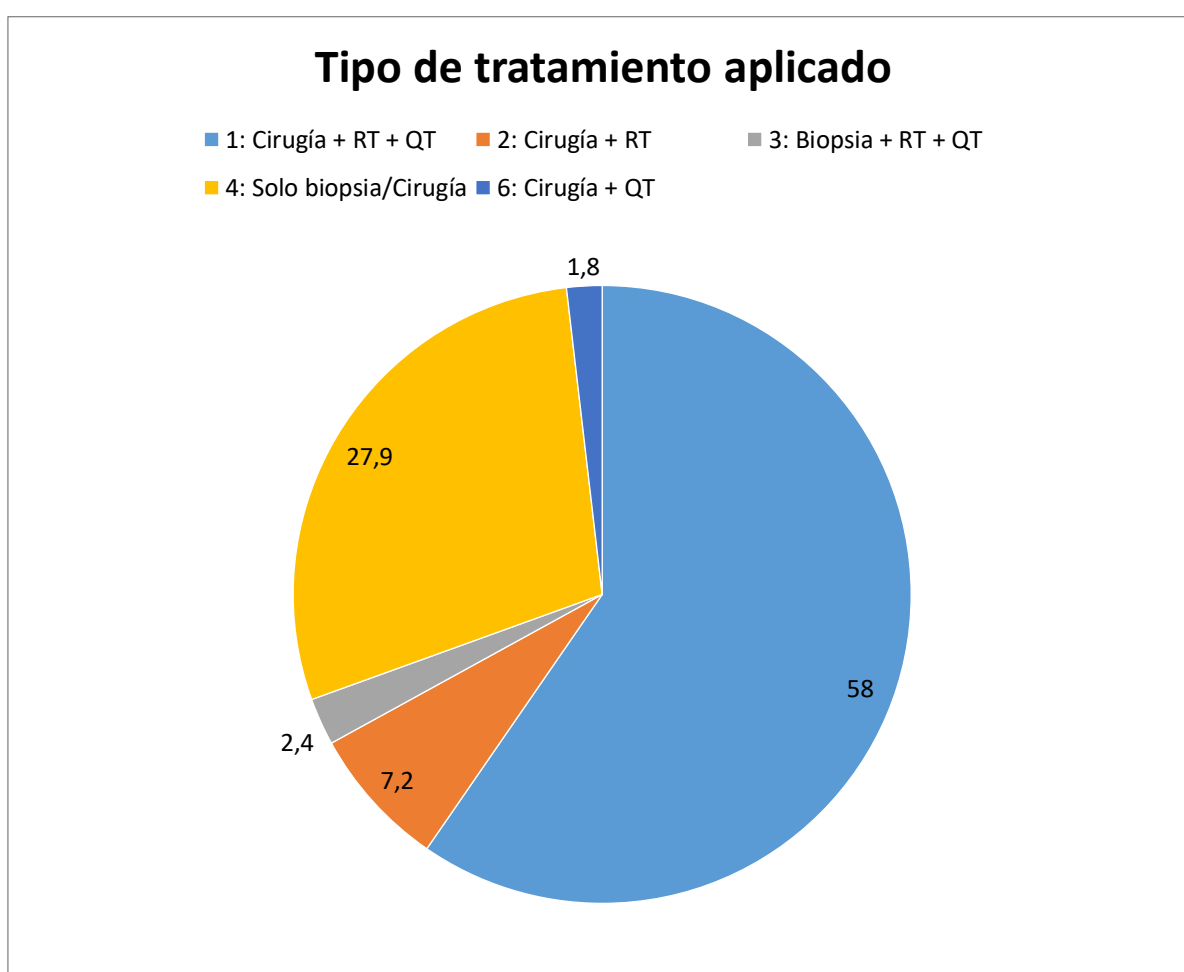


Figura 28. Porcentaje de los tratamientos aplicados en los pacientes fallecidos.

En cuanto a la utilización de la derivación ventrículo peritoneal, sólo se llegó a realizar en 24 pacientes (3,5 %).

5.1.3.1. Tratamiento oncológico

En relación al tratamiento específico oncológico recibido por cada paciente, se destaca que el 38,8 % no recibió ningún tipo de QT y que más de la mitad de los pacientes recibieron 60 Gy de tratamiento con RT cerebral.

Si nos centramos en el tipo de QT recibida por los pacientes, a 199 pacientes (29,8 %) se le administró tratamiento exclusivamente con temozolamida; 110 (16,5 %) pacientes recibieron tratamiento con temozolamida + bevacizumab; 32 pacientes (4,8 %) recibieron biterapia con temozolamida + fotemustina, y la triple terapia se utilizó en 67 pacientes (10,1 %). En total, 408 pacientes (61,17 %) recibieron tratamiento con temozolamida, ya sea en monoterapia o en tratamiento combinado con otro fármaco.

Tipo QT	Porcentaje	Nº Pacientes
Temozolamida	29,8	199
Temozolamida + Bevacizumab	16,5	110
Temozolamida + Fotemustina	4,8	32
Temozolamida + Bevacizumab + Fotemustina	10,1	67
Nada	38,8	259
Total	100	667

Tabla 23. Tipo de QT recibida por los pacientes.

En relación al tratamiento con RT administrado a los pacientes, el fraccionamiento más utilizado en nuestra serie fue el de 60 Gy (2 Gy fracción), el cual se administró a 339 pacientes (50,8 %). El resto de los fraccionamientos administrados a los pacientes se describen en la tabla 17. 221 pacientes (33,2 %) no recibieron tratamiento con RT durante su proceso oncológico.

Dosis RT	Porcentaje	Nº Pacientes
0 Gy	33,2	221
30 Gy	1,85	12
34 Gy	0,3	2
40 Gy	1,85	12
40,05 Gy	0,15	1
45 Gy	0,6	4
46 Gy	0,3	2
50 Gy	0,45	3
54 Gy	9,0	60
55 Gy	0,3	2
56 Gy	0,75	5
58 Gy	0,6	4
60 Gy	50,8	339
Total	100,0	667

Tabla 24. Dosis de RT recibida por los pacientes.

5.1.4. Estudio de extensión

De cara al trasplante es de vital importancia conocer el estado de la enfermedad oncológica con respecto al tumor primario y conocer la existencia o no de enfermedad metastásica fuera del SNC.

En cuanto al porcentaje de estudios de extensión realizados en los pacientes, en el 84,55 % de los pacientes (564 pacientes) se realizó estudio de extensión, con TC TAP o PET TC. En ningún paciente sobre los que se realizó el estudio de extensión con TC TAP se observó enfermedad sospechosa de diseminación fuera del SNC del tumor cerebral primario. Solo el 15,45 % de los pacientes (103 pacientes) no tuvieron un estudio de extensión de la enfermedad tumoral cerebral, probablemente porque los pacientes se consideraban de carácter paliativo, dada la extensión de la enfermedad. Actualmente, a todos los pacientes a

los que se les plantea tratamiento oncológico se le realiza estudio de extensión con TC TAP o, preferentemente con PET TC.

Estudio de extensión con TC TAP	Porcentaje	Nº pacientes
Lesiones óseas no confirmadas AP (Antecedente de tumor renal)	0,15	1
Masa pélvica (AP Sarcoma)	0,15	1
Masa renal sugestiva de hipernefroma	0,15	1
Negativo	83,2	555
No realizado	15,45	103
Nódulo pulmonar sin sospecha	0,9	6
Total	100,0	667

Tabla 25. Estudio de extensión en los pacientes del estudio, realizado mediante TC TAP.

Además de estos datos, no se han encontrado resultados positivos en el registro de anatomía patológica del HCUVA de enfermedad de estirpe glial fuera del SNC. Tras evaluar el resto de estudios radiológicos de estos pacientes (además de TC y PET), no hubo ninguna otra prueba que mostrara diseminación de la enfermedad.

Durante el seguimiento de la enfermedad oncológica se realizaron estudios complementarios para evaluar la posible diseminación de la enfermedad primaria. En ninguno de estos estudios se observó enfermedad fuera del SNC. En 17 pacientes (2,55 %) se observó diseminación a través del SNC, que se objetivó por RM, realizada tras presentar los pacientes cambios en la clínica neurológica.

Diseminación	Porcentaje	Nº Pacientes
No	97,45	650
Diseminación subependimaria	0,15	1
Diseminación Leptomeningea	2,4	16
Total	100,0	667

Tabla 26. Diseminación en los pacientes del estudio.

5.1.5. Fallecimiento de los pacientes

5.1.5.1. Fallecimientos por área de salud en la Región de Murcia

Dado que el seguimiento es a nivel regional, es importante conocer a que área de salud regional pertenecen los pacientes para conocer su hospital de referencia, de cara a una posible donación.

El área con mayor porcentaje de muertes es el área I, que corresponde al HCUVA. El área II y III presentan un total del 13,7 % del total de los fallecidos. Las áreas VI y VII, unidas, representan el 38,3 % del total. Estas áreas de salud son las más cercanas al HCUVA (Anexo 3). La población total de la Región de Murcia es de 1.511.251 habitantes (161), dividiéndose esa población en Áreas de Salud, como queda reflejado en la siguiente figura.

Áreas de Salud	Porcentaje de población
I	31,4 %
II	25,4 %
III	10,6 %
IV	4,9 %
V	4,4 %
VI	10,1 %
VII	6,6 %
VIII	2,8 %
IX	3,8 %

Tabla 27. Porcentaje de población abarcada por el área de salud.

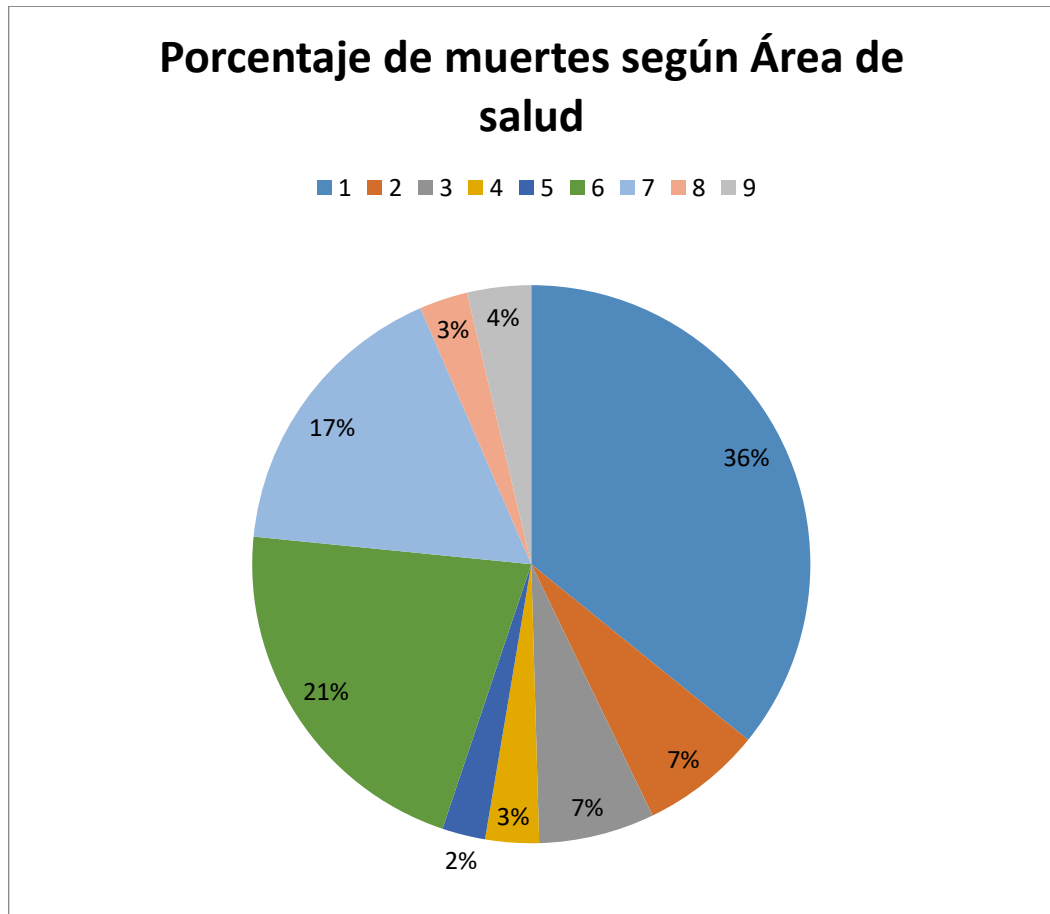


Figura 29. Porcentaje de muertes según Área de salud.

5.1.5.2. Causa del fallecimiento

En cuanto a las causas de muerte, el 92,8 % de las muertes se produjeron como causa de la progresión de la enfermedad a nivel del SNC, un total de 619 pacientes de los 667 totales del estudio. La mortalidad por causa infecciosa fue la segunda causa en estos pacientes y supuso un total de 18 muertes (2,7 %).

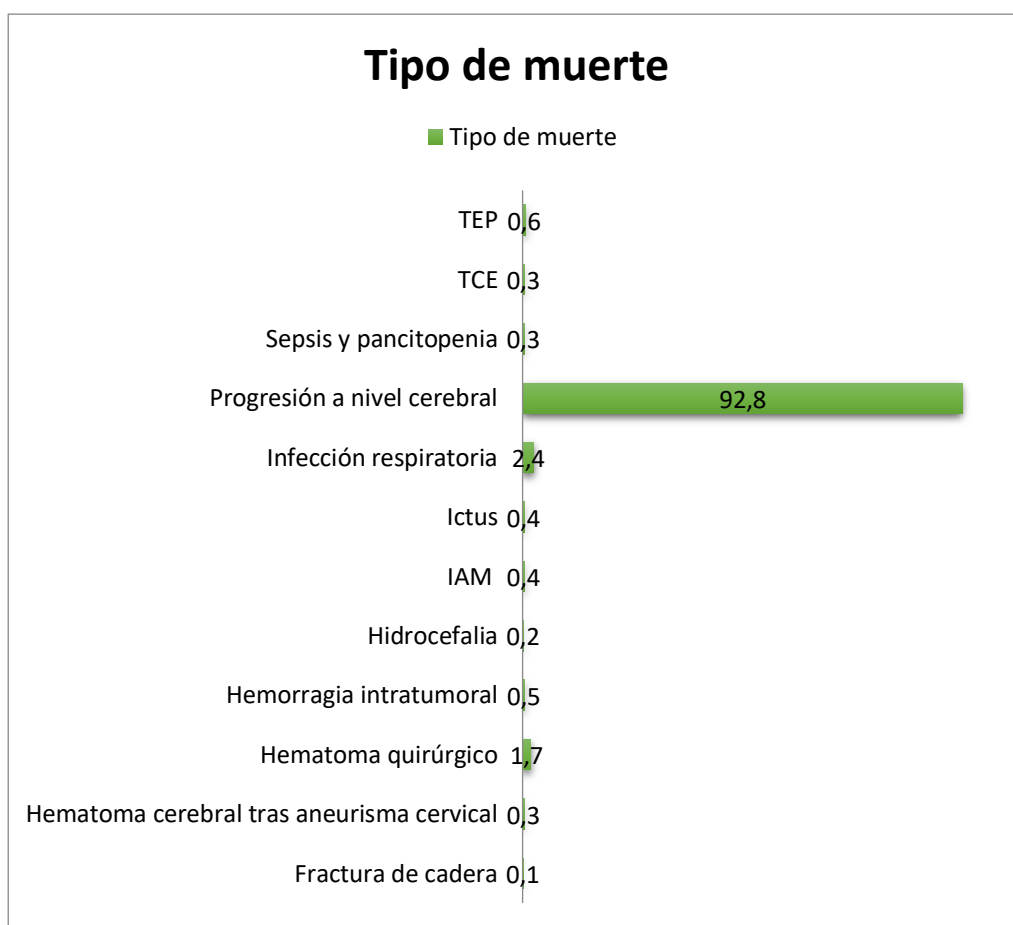


Figura 30. Causas de muerte de los pacientes.

5.1.5.3. Fallecimientos por años de los pacientes

Otra medida realizada en relación con los fallecidos de cara a un posible trasplante, fue la de las muertes de pacientes con tumor cerebral en la Región de Murcia por año. Se hizo un contaje de los fallecidos totales por año y por mes y se añadió otra serie con los fallecidos menores de 50 años por año y por mes.

En 2011 hubo 46 muertes totales y 9 fallecimientos en menores de 50 años; en 2012, 43 muertes totales y 8 fallecimientos en menores de 50 años; en 2013, 55 muertes totales y 12 fallecimientos en menores de 50 años; en 2014, 78 muertes totales y 19 fallecimientos en menores de 50 años; en 2015, 70 muertes totales y 18 fallecimientos en menores de 50 años; en 2016, 71 muertes totales y 19 fallecimientos en menores de 50 años; en 2017, 76 muertes totales y 17 fallecimientos en menores de 50 años; en 2018, 68 muertes totales y 16 fallecimientos en menores de 50 años; en 2019, 62 muertes totales y 15 fallecimientos en menores de 50 años; en 2020, 65 muertes totales y 16 fallecimientos en menores de 50 años, y en 2021, hasta el mes de junio, hubo 33 muertes totales y 8 fallecimientos en menores de 50 años.

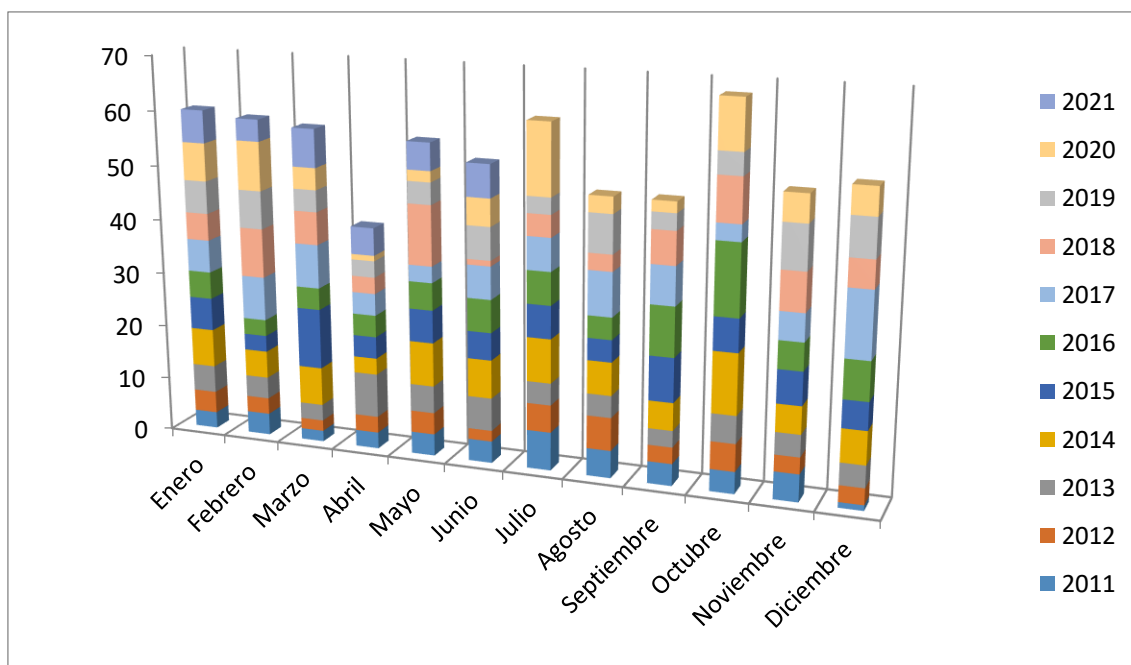


Figura 31. Pacientes totales fallecidos por cada mes durante los años del estudio

Fuente: Elaboración propia.

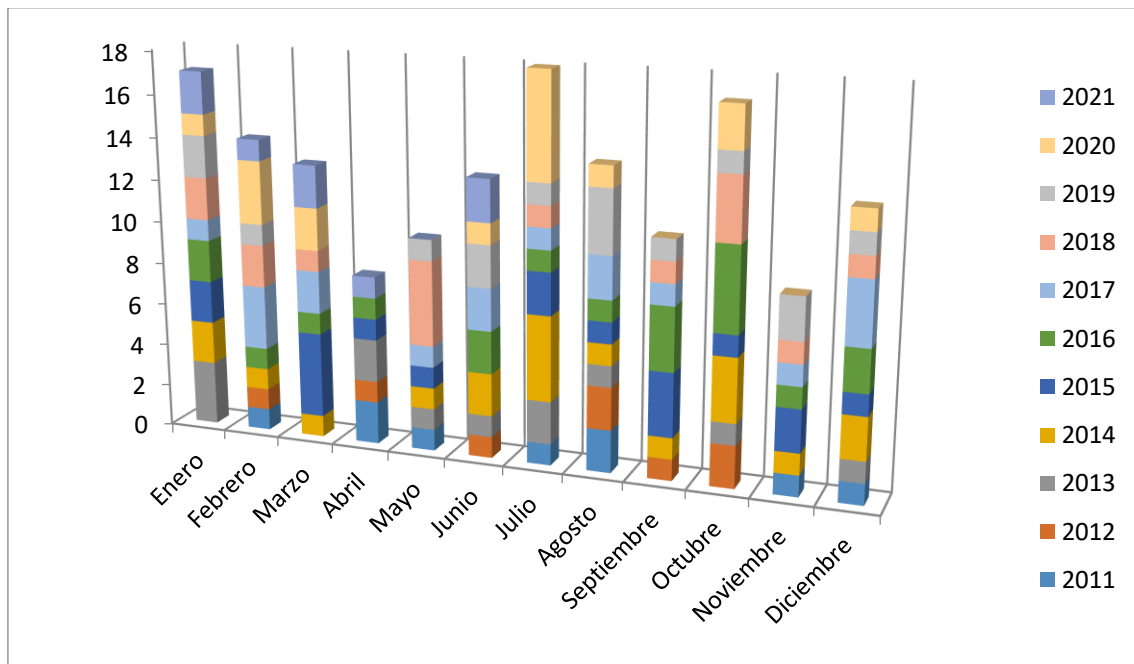


Figura 32. Pacientes fallecidos menores de 50 años por cada mes durante los años del estudio.

Fuente: Elaboración propia.

5.1.5.4. Determinaciones analíticas previas al fallecimiento

De cara al trasplante, hemos recogido la función de los órganos más utilizados en la donación. Para ello hemos recopilado la última determinación analítica de cada paciente del estudio, recogiendo la función hepática (valorada por bilirrubinemia, INR, actividad de protombina, GOT, GPT, Gamma GT y FA), la función renal (determinada por el aclaramiento de creatinina y la creatinina en sangre) y la función cardíaca (con el valor de NT-ProBNP y las troponinas).

En cuanto a los datos de laboratorio recogidos de los pacientes, la media de días entre la última analítica y el fallecimiento de los pacientes fue de 18 días, siendo la mediana de 20 días. En cuanto a los valores analíticos analizados observamos las siguientes medias y medianas:

Determinaciones analíticas previas al fallecimiento									
	Bilirrubina	INR	Actividad Protrombina	GOT	GPT	Gamma GT	FA	Aclaramiento	Última creatinina
Media	0,488	1,03	97,49	22,43	38,05	92,53	97,06	118,949	0,730
Nº pacientes	482	498	498	504	506	470	462	606	628
Desviación	0,297	0,16	16,000	19,299	51,460	312,1	69,39	46,718	0,309

Tabla 28. Medias de los valores de laboratorio obtenidos de los pacientes en cuanto a su función renal y hepática

5.1.5.5. Función hepática

En cuanto a la función hepática de los pacientes en la última analítica previa al fallecimiento, se midieron los siguientes datos:

- El valor de la bilirrubina en sangre se obtuvo en 482 pacientes, con un valor medio de 0,488 mg/dL. En nuestro centro, se considera un valor alterado de bilirrubina a partir de 1,20 mg/dL. En nuestra muestra, 16 pacientes presentan un valor de 1,20 mg/dL o mayor, por lo que solo el 3,31 % de los pacientes de los que tenemos el valor de su última bilirrubina en sangre la presentan alterada.

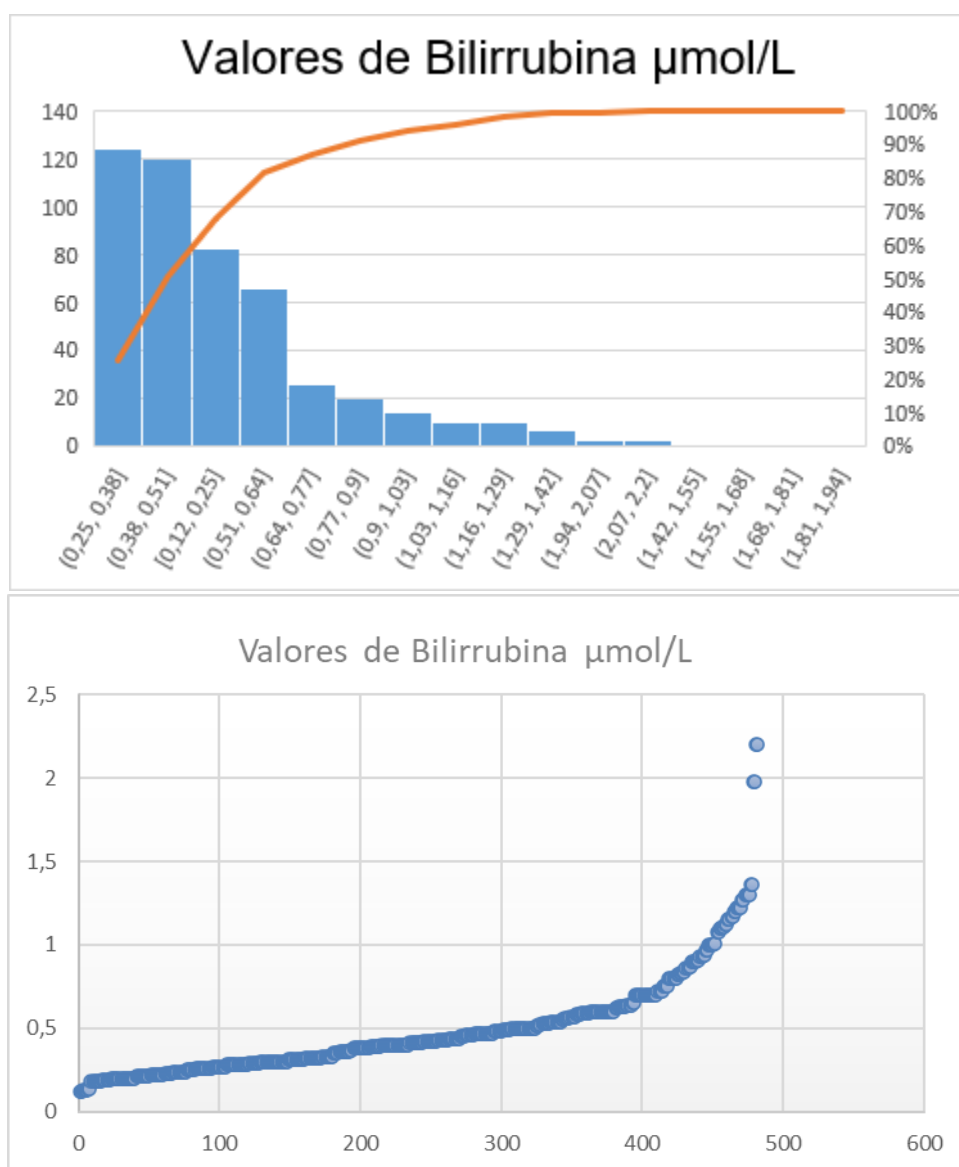


Figura 33. Valores analíticos de bilirrubina en los pacientes medidos en $\mu\text{mol/L}$

- El INR se consiguió obtener en 498 pacientes con una media de 1,032. En nuestro centro, se considera un valor alterado de INR a partir de 1,20. En nuestra muestra, 48 pacientes presentan un valor de 1,20 o mayor, por lo que el 9,64 % de los pacientes de los que hemos conseguido el valor de su último INR en sangre lo presentan alterado.

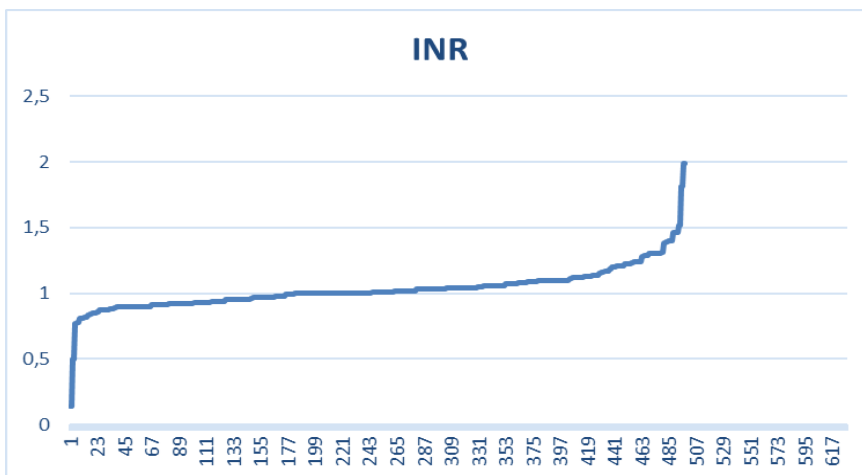


Figura 34. Valores de INR obtenidos

- La actividad de protrombina, se obtuvo en 498 pacientes, con una media 97,49 %. En nuestro centro, se considera que valores por debajo del 70 % muestran una alteración de la actividad de protrombina. En nuestra muestra de pacientes, 24 pacientes (4,82 %) presentan una actividad de protrombina inferior al valor inferior de la normalidad establecido por nuestro centro.

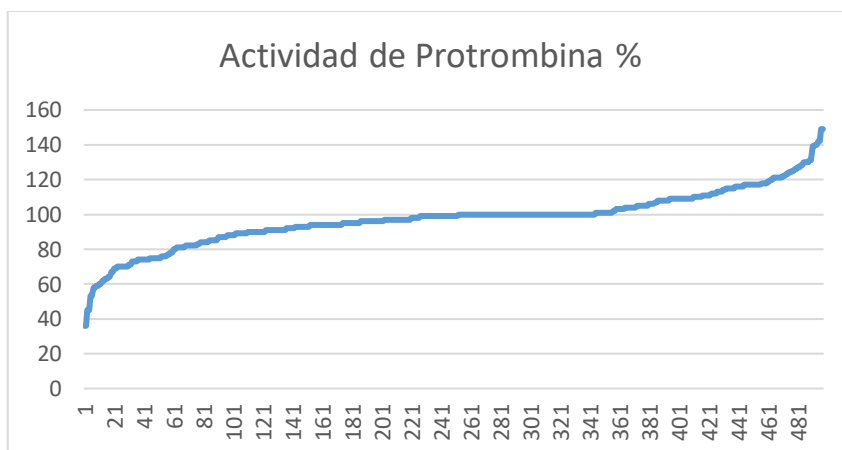


Figura 35. Valores de la actividad de protrombina medidos por %

- En cuanto a las enzimas hepáticas, la GOT se obtuvo en 504 pacientes con una media de 22,43 U/L, la GPT en 506 pacientes con una media de 38,05 U/L, la Gamma GT en 470 pacientes con una media de 92,53 U/L y la FA se consiguió en 462 pacientes con una media de 97,06 UI/L. En nuestro centro los valores dentro de la normalidad para las enzimas hepáticas son los siguientes: GOT: 5 - 40 U/L, GPT: 5 - 41 U/L, GAMMA GT: 10 - 71 U/L, Fosfatasa alcalina: 40 - 130 UI/L.

Con estos datos, observamos que 30 pacientes tenían alterado el valor de GOT (5,95 %), 103 pacientes (20,3 %) tenían alterado el valor de la GPT, 102 pacientes (21,7 %) presentaban un valor por encima del valor límite de nuestro centro y en 82 pacientes (17,75 %) se observaba un valor por encima del límite establecido.

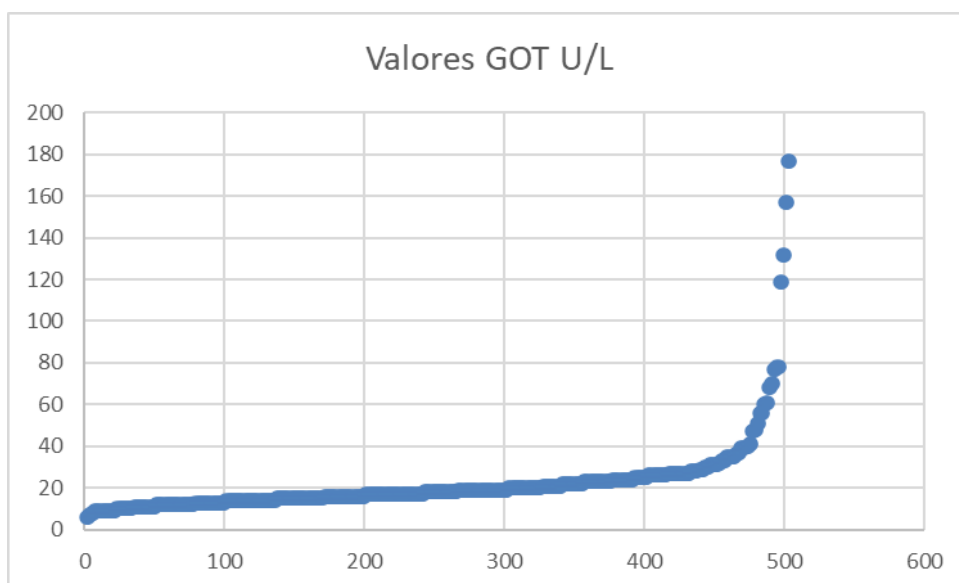


Figura 36. Valores de GOT de la muestra en U/L

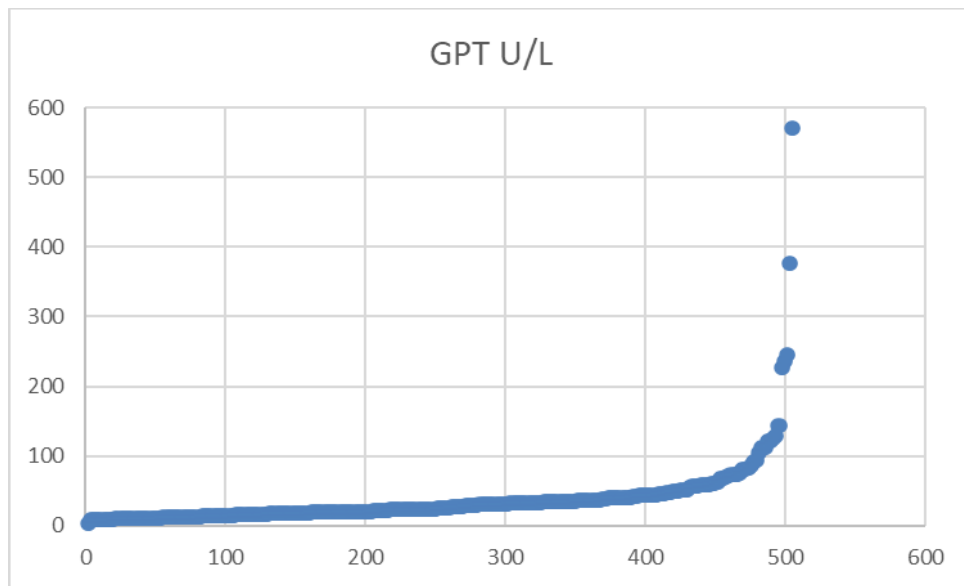


Figura 37. Valores de GPT de la muestra en U/L

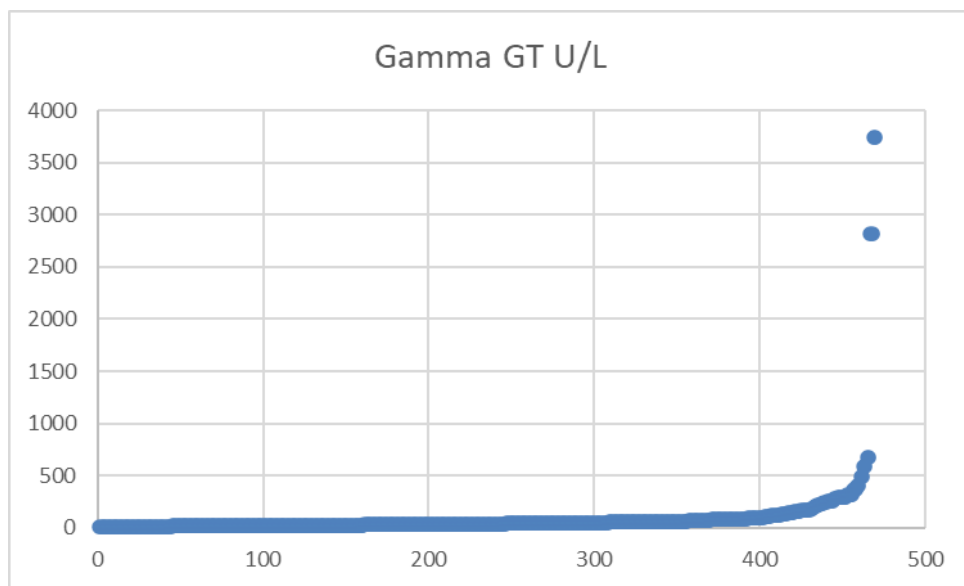


Figura 38. Valores de Gamma GT de la muestra en U/L

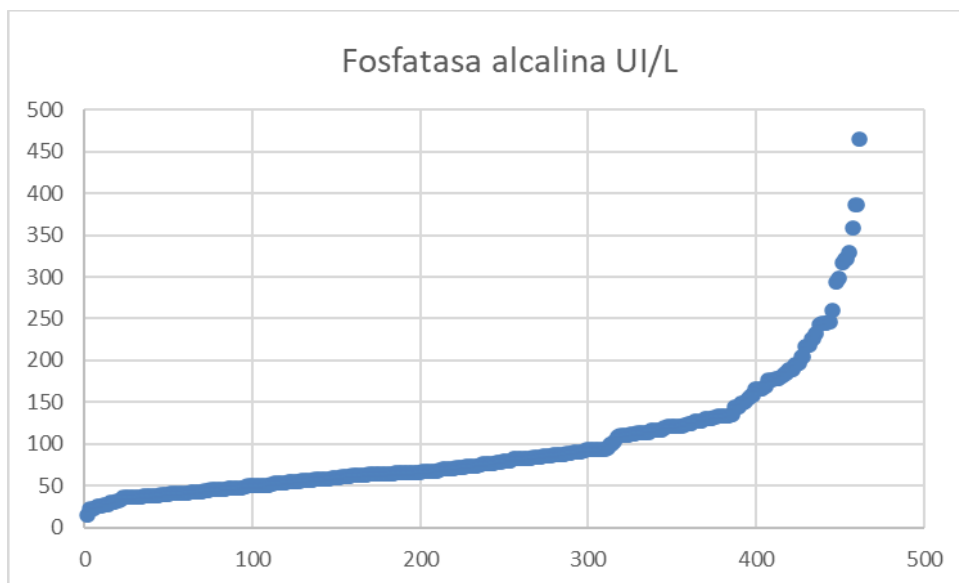


Figura 39. Valores de fosfatasa alcalina de la muestra en UI/L

Con estos datos se obtuvo el porcentaje de pacientes con función hepática alterada, considerando cualquier valor por encima de los límites establecidos por nuestro centro. De estos pacientes se obtuvo que el 21 % tenía una función hepática alterada, sin considerar el grado y estableciendo los límites mínimos de cada valor.

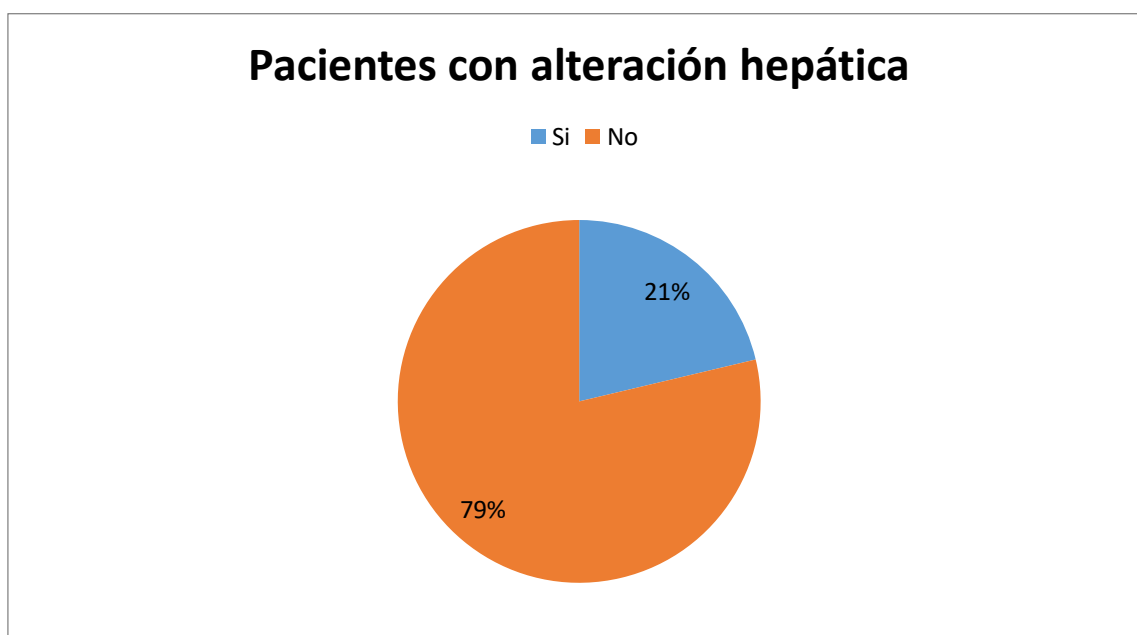


Figura 40. Pacientes con alteración hepática (Transaminasas y/o aumento bilirrubina y/o alteración de la coagulación).

5.1.5.6. Función renal

En cuanto a la función renal, se midió el aclaramiento y la última cifra de creatinina.

Si nos centramos en el aclaramiento renal, poniendo el límite inferior en 90 ml/min, obtenemos que 520 pacientes presentan un aclaramiento renal mayor a 90 ml/min, siendo el 78 % de la muestra. El valor medio de la muestra ha sido de 118,94 ml/min.

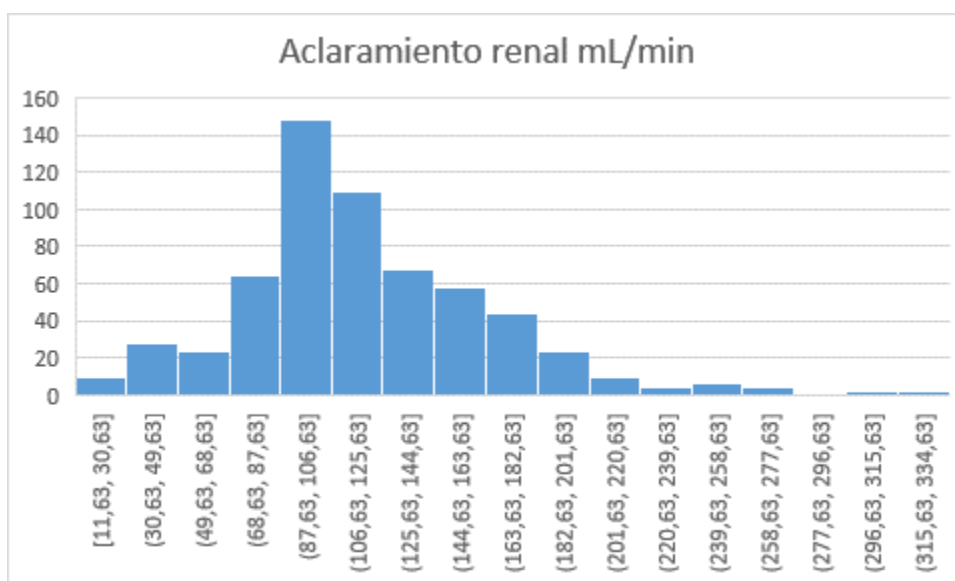


Figura 41. Valores del aclaramiento renal de la muestra obtenidos en mL/min

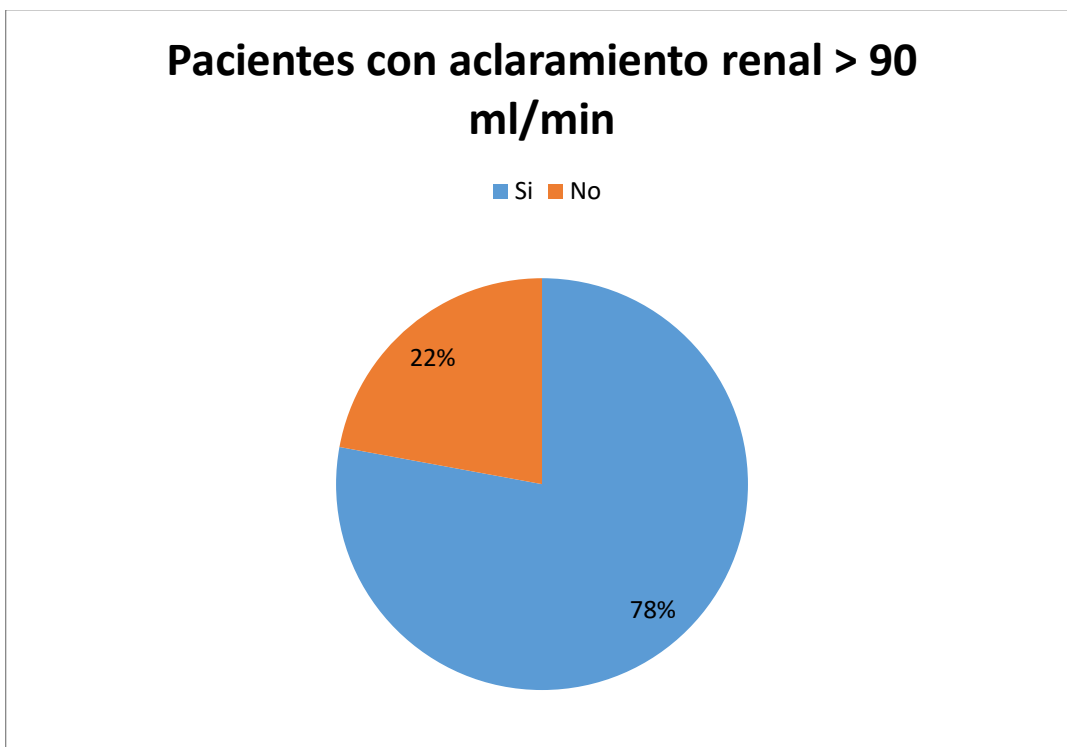


Figura 42. Pacientes con aclaramiento renal > 90 ml/min

En cuanto a los valores de creatinina, en nuestro centro está establecido como valores normales entre 0,70 - 1,20 mg/dL para hombres y entre 0,50 - 0,90 mg/dL para mujeres. En nuestra muestra se observa un valor medio de 0,73 mg/dl.

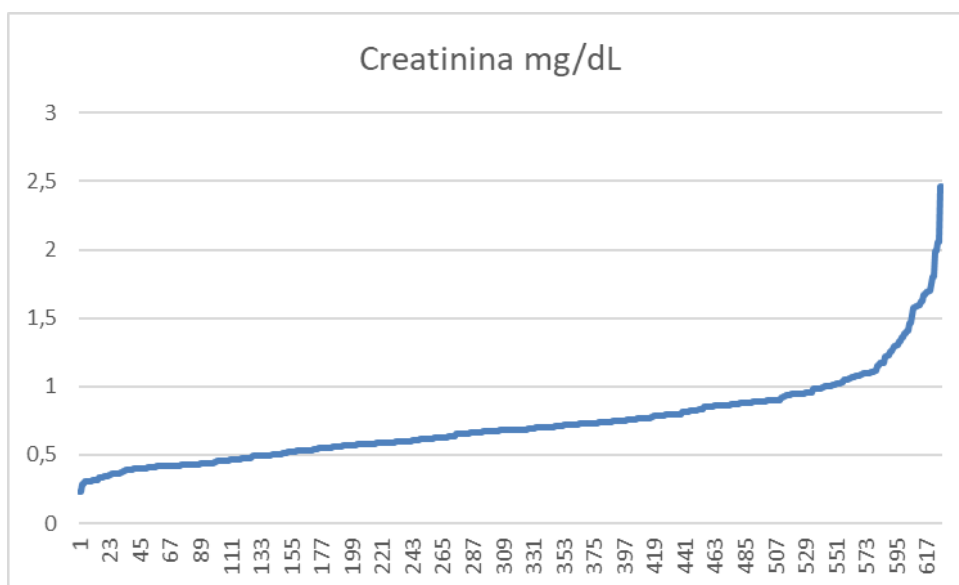


Figura 43. Valores de la última creatinina medida en la muestra, en mg/dl

5.2. RESULTADOS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

En cuanto a la revisión bibliográfica, en la Tabla 13 se muestran los registros internacionales publicados hasta la fecha de donantes con antecedentes de un tumor primario del SNC, el número de ellos que pertenecen a tumores grado IV/malignos, el número de receptores que han recibido esos órganos y el número de transmisiones que se han producido en estos registros.

A parte de los registros internacionales mencionados, las publicaciones existentes, publicada como casos clínicos no asociados a ningún registro, son los siguientes:

En el año 1990, en EE. UU. se publicó un artículo donde se describe un caso de trasmisión de un donante de 14 años con tumor glial de alto grado sin confirmación histológica con extensión a médula antes del proceso de donación. En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático de 44 años, donde hubo trasmisión hepática. Sin embargo, no hubo trasmisión en el receptor cardíaco ni en el renal (77).

En 1993, en un hospital español se describió un caso de transmisión a nivel renal en una receptora de 48 años con trasmisión de un GBM del donante a los 17 meses del proceso de donación (78).

En el año 1996, en Alemania se publicó un artículo sobre una donante mujer de 48 años, con diagnóstico de GBM, que falleció cuatro meses después del diagnóstico por una recaída en el tronco encefálico. La receptora de 28 años se había sometido a un trasplante hepático. Cuatro meses tras el trasplante, se observó una masa intraperitoneal e intrahepática que, tras la biopsia, reveló una metástasis de glioma. La paciente falleció a los seis meses del trasplante. En la autopsia no se detectaron más lesiones neoplásicas (79).

En el año 1998, en Reino Unido, se publicó otro caso de transmisión donde el donante tenía 47 años con glioma (no se explica en la publicación el resultado de AP). En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático, el cual falleció a los seis meses con lesiones intraabdominales de estirpe glial. En los 2 receptores renales no hubo trasmisión (80).

En septiembre de 2005, en EE. UU. se produjo un caso de trasmisión de un donante con un tumor primario del SNC. El donante era un varón de 47 años con GBM que donó pulmones, corazón, riñones y páncreas. El caso de transmisión se produjo en el receptor pulmonar que falleció por causa de la trasmisión. Los receptores de los otros órganos del mismo donante permanecen libres de transmisión. A un receptor se le extrajo el riñón trasplantado después de conocer el diagnóstico del donante, sin observar signos de transmisión (81). Este caso es publicado en dos ocasiones, con los mismo datos del donante y los receptores, por médicos asociados al mismo hospital (82).

En 2009, se publicó una revisión retrospectiva de un centro de la Universidad de Rochester (NY) de 1.173 trasplantes de hígado realizados entre 1992 y 2006. Identificó 42 donantes diagnosticados con un tumor del SNC. 32 tumores fueron malignos y 10 tumores fueron benignos. 20 (47,6 %) de los tumores del SNC eran glioblastomas multiforme (astrocitoma grado IV), 11 (26,2 %) eran otros astrocitomas y 1 (2,4 %) era un ependimoma anaplásico. Dentro de los malignos, 20 (62,5 %) neoplasias eran tumores de grado IV. Más del 80 % de los pacientes se sometieron al menos a un tipo de procedimiento (Cirugía, QT o RT). Hubo una trasmisión de un donante con astrocitoma pilocítico de C2 con metástasis cerebral. No hubo diferencia en la supervivencia entre los receptores de injertos de donantes con tumores del SNC y los receptores de injertos de donantes sin tumores del SNC (1 año: 82 % versus 83,3 %, P = no significativo; 3 años: 77,4 % versus 72 %, P = insignificante) (83).

6. Discusión

6.1. ANÁLISIS DE LOS REGISTROS INTERNACIONALES DE DONANTES CON TUMOR PRIMARIO MALIGNO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Actualmente, continuamos con mucha incertidumbre en cuanto a la donación en pacientes con antecedentes de neoplasias. Con los datos que tenemos de grandes registros internacionales se podría realizar alguna aproximación fehaciente. A día de hoy, no existen datos suficientes para lograr una estimación exacta del riesgo de transmisión de estas enfermedades al receptor. Podríamos considerar, a nivel oncológico, con respecto a los datos actuales de los registros, que las enfermedades tumorales primarias del SNC serían las más seguras en cuanto a la transmisibilidad a los receptores, considerando los grados I y II como seguros para la donación, y los grados III y IV como potencialmente seguros para la donación, en determinadas circunstancias, cuando el riesgo de la transmisión no supere al beneficio del trasplante, y siempre bajo consentimiento informado y de acuerdo con los principios que rigen las decisiones compartidas en la asistencia sanitaria.

Además, es necesario interpretar con gran cautela los informes actuales de los registros internacionales, dado que muchos de ellos agrupan los diferentes tipos de tumores sin dar información sobre los tumores individuales ni los datos sobre el estadiaje, detalles muy importantes que habitualmente no están disponibles.

En nuestra muestra de pacientes fallecidos en la Región de Murcia no hubo diseminación fuera del SNC, algo que se ajusta a los datos publicados y al bajo porcentaje de diseminación fuera del SNC de estos tumores. Además, corroboramos estos datos con el servicio de anatomía patológica del HCUVA, que no ha hallado en su experiencia enfermedad tumoral de estirpe glial en piezas anatomopatológicas fuera del SNC.

En las pruebas radiológicas de todos los pacientes incluidos en la muestra no hubo constancia de estudios diagnósticos sugerentes de enfermedad fuera del SNC en pacientes con antecedentes de tumor cerebral primario. En nuestra muestra la gran mayoría de los pacientes (84,55 %) poseían un TC TAP o PET TC como estudio de extensión durante la enfermedad.

En cuanto a los registros internacionales citados, se han revisado uno por uno, analizando cómo se han recogido estos pacientes. Las cifras de los registros internacionales publicados hasta la fecha de donantes con antecedentes de un tumor primario del SNC han sido recogidas (Tabla 13) la cual ha sido realizada con las cifras más relevantes encontradas.

Al revisar los informes de los registros internacionales se requiere cierta precaución con los datos, ya que algunos informes históricos agrupan diferentes entidades tumorales en un grupo en lugar de describir el diagnóstico definitivo y la información de estadificación para los tumores de donantes individuales, detalles que en la mayoría de los casos no están disponibles. Por ello, podría haber muchos pacientes que estuvieran en el grupo de tumores grado IV, pero, dado que no están descritos en los registros, hemos optado por agrupar solo los donantes y receptores que se especifican como tales.

En la literatura de las últimas décadas existen numerosos trabajos y registros internacionales que podrían apoyar la baja estimación de la transmisión de esta enfermedad a los receptores. Dos de los trabajos con más pacientes publicados hasta la fecha y realizados en EE. UU. (72, 55), informaron un total de 683 donantes con antecedentes de tumor en el SNC; de ellos, un mínimo de 243 eran malignos y 193 grado IV. En estos dos trabajos hubo un total de 1.892 receptores, con solo un caso de transmisión de la enfermedad. Esta transmisión fue de un donante con un GBM (caso ya referenciado en la Tabla 13), el cual presentaba un ganglio pulmonar positivo previo a la donación. La transmisión se produjo a tres receptores, un receptor renal, un receptor hepático y a un receptor pulmonar. Por su parte, la enfermedad oncológica no fue transmitida al receptor cardíaco ni al otro receptor renal (54). Los receptores pulmonar y hepático fallecieron. Al paciente que recibió el riñón que produjo la transmisión, se le realizó el explante del órgano y volvió a diálisis (54). De la otra transmisión que se produjo en EE. UU. (40) no hay datos.

Como parte de la revisión bibliográfica de este estudio, nos pusimos en contacto con sus autores (Anexo IV), que abogaron por un principio de confidencialidad sin obtener datos del receptor. Por las fechas de publicación de otro artículo donde se observa transmisión de un paciente con tumor cerebral primario maligno en EE. UU. (81), pensamos que se podría corresponder al caso que recoge este registro. En el resto de los registros internacionales no se han observado casos de transmisión. Además, los autores de este último artículo hacen referencia a otros los dos artículos ya comentados en este trabajo como los únicos casos publicados en EE. UU. y por los cuales se desaconseja la donación en estos pacientes (Anexo IV), algo con lo que estamos en desacuerdo, ya que un paciente presentaba una adenopatía positiva previa a la donación y en el otro caso de transmisión no conocemos todos los detalles del donante, pero no hubo prueba de imagen previa a la donación y solo hubo una transmisión en el receptor pulmonar, órgano que no estaría considerado en este tipo de

pacientes, ya que es el órgano con más probabilidad de diseminación dentro de la rareza de la diseminación de estos pacientes.

El otro caso publicado en EE. UU. (82) es del mismo donante que el anterior, ya que es en el mismo mes, con la misma edad del donante y del receptor, con la transmisión en el mismo órgano y publicado por autores de la misma institución.

En ninguno de estos registros consta la realización de un TC previo a la donación, desconociéndose el estado de la enfermedad primaria o si hay diseminación, hecho que consideramos esencial de cara a establecer una donación segura.

La única discrepancia con estos datos ocurre en el Registro internacional de tumores de trasplantes de Israel Penn (IPITTR) (64). En este registro se recogen datos históricos de 1970 a 2003, en los que se informan frecuencias más altas de transmisión de la enfermedad oncológica del donante que en otros registros. Según los datos del IPITTR (76), la probabilidad de transmisión fue del 40 % en pacientes con meduloblastoma o del 30 % en pacientes con glioblastomas. Todos los pacientes que transmitieron la enfermedad con meduloblastoma, tenían una derivación ventriculoperitoneal.

Incidence of Donor Transmitted CNS Malignancy

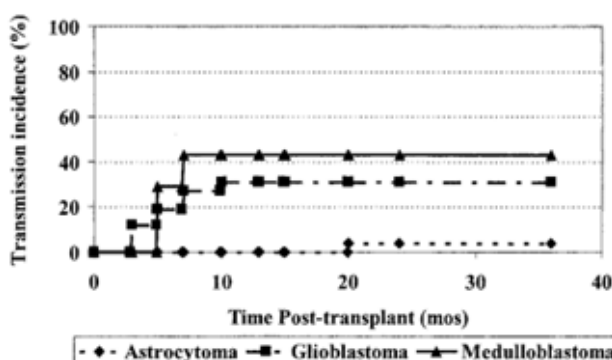


Figura 44. Incidencia de transmisión de enfermedad en pacientes con tumor SNC de este estudio (76).

Fuente: Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, *et al.* Donors with central nervous system malignancies: Are they truly safe? *Transplantation*. 2003 Jul 27 ;76(2):340-3.

A partir de estos datos, el IPITTR estimó que la tasa de transmisión de tumores del SNC era del 7 % en ausencia de los factores de riesgo (cirugía, RT o QT); del 36 %, si al menos estaba presente un factor de riesgo, y del 43 % si había dos factores de riesgo presentes. Una neoplasia maligna de alto grado (OMS III o IV) en sí se asociaba con una tasa de transmisión del 43 %.

Estos datos se han perpetuado en el tiempo aún con los registros posteriores. Observando el conjunto de todos ellos, comprobamos que la única discrepancia son los datos de este último registro. Esta diferencia probablemente se deba al carácter voluntario de la notificación al IPITTR, que determina que el registro sólo incluya una cohorte seleccionada y un número reducido de pacientes, siendo más probable su notificación de haberse producido una transmisión tumoral. No se realizaron pruebas complementarias previas al proceso de donación. Otro hecho importante es que en muchos pacientes con tumor cerebral no se obtuvo un diagnóstico anatomopatológico de la transmisión, por lo que pudieron ser considerados como tumor cerebral primario, cuando en realidad pudo ser una metástasis de un tumor de otra localización. Por lo tanto, se considera que los datos recogidos por este registro sobreestiman el riesgo de transmisión de malignidad.

Otro dato a tener en cuenta, son los años de registro de los pacientes por el IPITTR, que se iniciaron en los años 70. La TC fue creada y desarrollada por sir Godfrey Hounsfield (162, 163). En 1967 creó su primer escáner o tomógrafo de rayos X cerebral. Tres años después, Hounsfield realizó el primer escáner para el cuerpo y en 1972, al conseguir la patente, presentó el tomógrafo ante la comunidad científica internacional. En 1989, nace la tomografía computada helicoidal. Al igual que la TC, la RM se creó en los años 70, cuando por Paul C. Lauterbur, consiguió la primera imagen en 1971 (164). El doctor Raymond Damadian desarrolló el primer equipo de resonancia magnética en 1972. No es hasta finales del siglo XX cuando se generaliza su uso.



Figura 45. Figura. Hospital Atkinson Morley, donde se instaló el primer prototipo de escáner cerebral EMI MARK I (b), con el que se obtuvo en 1971 la primera TAC cráneo-encefálica (c).

Como podemos observar, en esa época los estudios de imagen no tenían la calidad presentada en la actualidad, por lo que un diagnóstico fidedigno de la enfermedad oncológica era muy complejo.

Años más tarde de la publicación del IPITTR, en 2005, uno de los investigadores del propio registro, el doctor Buell, publicó un artículo donde informa del riesgo de no diagnosticar de forma correcta la etiología de una muerte cerebral (165). En este artículo explica que se podrían haber diagnosticado mal las tasas de metástasis tumorales del SNC confundiéndolas con tumores primarios del SNC. Además, expresa literalmente que “hasta donde sabemos, no se habían informado previamente”. Su análisis de pacientes trasplantados con órganos de estos donantes indica que estos errores son costosos en términos de mortalidad del paciente (165).

En este artículo se examinaron 42 receptores de órganos con muertes cerebrales primarias con un diagnóstico etiológico erróneo, ya que se consideraron muertes por hemorragia o secundaria a tumor cerebral primario de 29 donantes. Después del trasplante, se identificaron que las lesiones cerebrales eran metástasis de otro primario y no un primario cerebral. Las etiologías de estas lesiones fueron las siguientes: melanoma (23 %), carcinoma de células renales (19 %), coriocarcinoma (12 %), sarcoma (10 %), sarcoma de Kaposi (7 %) y tumores de diferentes localizaciones (22 %). En esta publicación, la mayoría de los pacientes eran receptores renales (84 %), seguidos de receptores hepáticos (n = 4) y pulmonares (n = 1). Se identificó una tasa de transmisión relacionada con el donante del 74 % (31/42). La mayoría de los cánceres transmitidos por el donante se identificaron en el aloinjerto del receptor

(71 %). El 64 % de los receptores sufrieron enfermedad metastásica difusa. La supervivencia general fue mala, con una tasa de supervivencia a 5 años del 32 % (10/31). La explantación se realizó en 17 pacientes con cáncer transmitido por el donante confirmado, y en estos pacientes se observó un beneficio de supervivencia (165).

Este artículo es un gran ejemplo para exponer muchas de las limitaciones del registro del Dr. Israel Penn, publicado previamente. Además, ha sido publicado por un miembro del IPITTR. Para intentar buscar una explicación, nos pusimos en contacto con el Dr. Buell (Anexo 4), pero no obtuvimos respuesta.

A parte de los registros internacionales mencionados, al realizar una búsqueda en las bases de datos, como PUBMED, las publicaciones existentes son de un número muy bajo. Existen algunos casos clínicos no asociados a ningún registro en el que describen transmisión al receptor.

En el año 1990, en EE. UU. se publicó un artículo donde se describe un caso de transmisión de un donante de 14 años con tumor glial de alto grado sin confirmación histológica con extensión a médula. En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático de 44 años, donde hubo transmisión hepática. Sin embargo, no hubo transmisión en el receptor cardíaco ni en el renal (77). En este caso observamos que no había diagnóstico anatomopatológico definitivo, no se realizó TC previo a la donación y además había diseminación medular, algo que contraindicaría la donación por el riesgo aumentado de transmisión.

En 1993, en un hospital español se describió un caso de transmisión a nivel renal en una receptora de 48 años con transmisión de un GBM del donante a los 17 meses del proceso de donación (78). No hacen referencia a si la paciente falleció o si se realizó el explante renal y volvió a diálisis. Tampoco hubo pruebas de imagen previas a la donación.

En el año 1996, en Alemania se publicó un artículo sobre una donante mujer de 48 años, con diagnóstico de GBM, que falleció cuatro meses después del diagnóstico por una recaída en el tronco encefálico. La receptora de 28 años se había sometido a un trasplante hepático. Cuatro meses tras el trasplante, se observó una masa intraperitoneal e intrahepática que, tras la biopsia, reveló una metástasis de glioma. La paciente falleció a los seis meses del trasplante. En la autopsia no se detectaron más lesiones neoplásicas (79). En este caso observamos que no se realizó TC previo a la donación y además había diseminación en el tronco encefálico, algo que contraindicaría la donación por el riesgo aumentado de transmisión.

En el año 1998, en Reino Unido, se publicó otro caso de transmisión donde el donante tenía 47 años con glioma (no se explica en la publicación el resultado de AP). En cuanto a los receptores, la transmisión se produjo en el receptor hepático, el cual falleció a los seis meses con lesiones intraabdominales de estirpe glial. En los 2 receptores renales no hubo transmisión (80).

Estos dos casos, aunque están publicados en diferentes países, al tener un curso clínico tan parecido, nos genera dudas de que puedan ser el mismo caso.

En septiembre de 2005, en EE. UU. se produjo un caso de transmisión de un donante con un tumor primario del SNC. El donante era un varón de 47 años con GBM que donó pulmones, corazón, riñones y páncreas. El caso de transmisión se produjo en el receptor pulmonar que falleció por causa de la transmisión. Los receptores de los otros órganos del mismo donante permanecen libres de transmisión. A un receptor se le extrajo el riñón trasplantado después de conocer el diagnóstico del donante, sin observar signos de transmisión (81). Este caso es al que nos referimos previamente, que se registra en la publicación de 2011 de EE. UU. (40). Además, el otro caso publicado (82) es el mismo donante y receptor, como hemos dicho anteriormente.

En ninguna de estas dos publicaciones, tampoco se realizaron pruebas de imagen previas al proceso de donación.

En 2009, se publicó una revisión retrospectiva de un centro de la Universidad de Rochester (NY) de 1173 trasplantes de hígado realizados entre 1992 y 2006. Identificó 42 donantes diagnosticados con un tumor del SNC. 32 fueron malignos y 10 tumores fueron benignos. 20 (47,6 %) de los tumores del SNC eran glioblastomas multiforme (astrocitoma grado IV), 11 (26,2 %) eran otros astrocitomas y 1 (2,4 %) era un ependimoma anaplásico. Dentro de los malignos, veinte (62,5 %) neoplasias eran tumores de grado IV. Más del 80 % de los pacientes se sometieron al menos a un tipo de procedimiento (Cirugía, QT o RT). Hubo 1 transmisión de un donante con astrocitoma pilocítico de C2 con metástasis cerebral. No hubo diferencia en la supervivencia entre los receptores de injertos de donantes con tumores del SNC y los receptores de injertos de donantes sin tumores del SNC (1 año: 82 % versus 83,3 %, P = no significativo; 3 años: 77,4 % versus 72 %, P = insignificante) (83). En este caso observamos, como en los casos previos, que no se realizó TC previo a la donación y además había diseminación medular, algo que contraindicaría la donación por el riesgo aumentado de transmisión.

Junto a los datos de la baja transmisibilidad publicados, se une un estudio realizado en Reino Unido en 2012 (166), donde se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, para determinar la fuerza de la evidencia contra la hipótesis nula, de que el estado del tumor del SNC del donante no influye en la supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante.

Los factores incluidos en los modelos ajustados al riesgo fueron los siguientes: sexo del donante (cardiorácico e hígado), edad del donante, tipo de donante (solo pulmón y riñón), causa de muerte del donante (riñón), edad del receptor, sexo (cardiorácico e hígado) e índice de masa corporal (hígado), año de trasplante, unidad de trasplante (cardiorácico e hígado), indicación (hígado), enfermedad primaria (riñón), desajuste de antígeno leucocitario humano (riñón), origen étnico del receptor (riñón) y tiempo de isquemia (total: cardiorácico; resfriado: hígado).

Este análisis no muestra ninguna razón para rechazar la hipótesis de que no hay diferencia en la supervivencia de los pacientes para los receptores de un riñón, hígado u órgano cardiorácico, o en la supervivencia del injerto renal, entre los receptores de trasplantes de donantes con o sin tumor del SNC. Estos datos incluirían cualquier efecto de la transmisión tumoral. Por lo tanto, los criterios que habían informado la práctica durante el período de este estudio no habían perjudicado a los pacientes que habían recibido órganos de pacientes con tumores primarios del SNC.

6.2. Estimación del riesgo de transmisión en donantes con tumor maligno del sistema nervioso central

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, los órganos de donantes posibles que tienen activa una enfermedad maligna o han sido tratados de ella precisan de muchos condicionantes para poder ser candidatos al proceso de donación, incluso cuando no hay evidencia de metástasis. Actualmente, la donación en estos pacientes está muy regulada por las diferentes guías internacionales, diferenciando y clasificando los riesgos de transmisiones según tumor primario y estadio de la enfermedad. Sin embargo, en el caso particular de los pacientes con enfermedad oncológica del SNC, sí son considerados en muchas ocasiones y en varios países como donantes válidos para la donación.

Dado que el desequilibrio entre la oferta y la demanda de órganos se ha convertido en un problema mundial, varios países están intentando llevar a cabo una medida nacional para abordar la escasez de órganos (58).

Se ha estimado que solo el 42 % de los donantes elegibles, pacientes médicamente aptos que han cumplido con los criterios de muerte cerebral, llegan a someterse a la donación, y ello por una variedad de razones, incluidos problemas de sistemas, falta de identificación y falta de consentimiento (167). Las estimaciones internacionales traducen este dato en más de 250.000 años de vida perdidos anualmente solo en los Estados Unidos debido a la incapacidad de convertir a los donantes de órganos elegibles en donantes de órganos reales (168).

Las intervenciones con una posibilidad razonable de aumentar la donación de órganos probablemente sean extremadamente beneficiosas para los pacientes en lista de espera y para la sociedad.

En países como Corea, los pacientes con tumores cerebrales primarios sin enfermedad fuera del SNC, sí que se consideran válidos para la donación (58, 169), dado la baja probabilidad de que se transmita a los receptores a través de un trasplante (53, 76). Independientemente del tipo de tumor, el riesgo de malignidad o si se administró cirugía, radioterapia o quimioterapia, la decisión sobre si los órganos se donan está determinada por el criterio exclusivo del equipo de trasplantes (59).

Los trabajos más recientes que estiman el porcentaje de transmisión en pacientes con antecedentes de tumores de SNC concluyen que los pacientes fallecidos por tumores

primarios del SNC pueden llegar a producir diseminación de la enfermedad fuera del SNC en torno al 0.5 - 2 % de todos los pacientes.

En nuestra muestra de pacientes fallecidos en la Región de Murcia no hubo diseminación fuera del SNC, algo que se ajusta a los datos publicados y al bajo porcentaje de diseminación fuera del SNC de estos tumores. Aun así, se considera absolutamente necesario una prueba de imagen al donante mediante TC TAP el mismo día de la donación

Si observamos uno de los estudios con más receptores de este tipo de donantes, Watson y col. (53) identificaron 448 receptores de 495 órganos de 177 donantes entre 1985 y 2001 que tenían tumores primarios del SNC. Ninguno desarrolló evidencia de transmisión de una neoplasia maligna intracraneal durante un período de seguimiento mínimo de 5 años. Al menos 45 tenían un tumor del SNC de grado IV considerados actualmente como no aptos para la donación. Esta tasa de transmisión del 0 % está asociada con un límite superior del intervalo de confianza del 95 % del 1,5 %.

Si analizamos los datos de los registros internacionales y de los casos publicados, observamos un total de 9 trasmisiones, ninguna de ella con TC previo a la donación.

	Registros Internacionales	Serie de casos	Total	Casos con diseminación extracraneal	Pruebas de imagen previas a la donación	Análisis AP de zonas sospechosas	Muertes
Receptores Renales	1	1	2	1	0	1	0
Receptores Pulmonares	2	0	2	1	0	1	2
Receptores Cardíacos	0	0	0				0
Receptores Hepáticos	1	4	5	3	0	1	3 conocidas

Tabla 29. Casos de transmisión por órganos.

Fuente: Elaboración propia.

No en todas las publicaciones se especifica el número de donantes por grado tumoral, por lo que el mínimo de receptores para donantes grado IV es de 391. Si consideramos este como el peor de los casos, añadiendo los casos aislados a los registros, aceptando que 5 de los órganos de los receptores provenían de un donante con diseminación extracraneal (3 confirmados por AP de ganglio mediastínico y 2 por pruebas de imagen a nivel medular) y considerando que los casos hepáticos publicados en el año 1996 y en el año 1998 en Europa no son del mismo donante a pesar de que los casos son muy parecidos, tendríamos una tasa de transmisión del 2,3 %. Si a estos receptores los englobamos en el total de receptores de donantes con tumor del SNC, tendríamos una tasa de transmisión del 0,28 %.

Si decidimos no considerar a los receptores cuyos órganos provenían de un donante con un criterio de alto riesgo para la transmisión, como es el de tener una diseminación extracraneal, el riesgo de transmisión máximo (ya que solo se consideran los grado IV especificados en las publicaciones) para esos receptores de donantes con tumor grado IV sería del 1 %, considerando las 2 transmisiones hepáticas, a pesar de ser casos con muchas coincidencias. Si consideramos el total de receptores, el riesgo de transmisión se cuantificaría en el 0,12 %.

Si nos centramos a nivel de los donantes, hubo 7 donantes que transmitieron la enfermedad primaria cerebral, 3 de ellos con diseminación extracraneal. El total de donantes con tumor cerebral primario fue de 1.247, con tumor maligno primario cerebral un total de 676 como valor más bajo, y 333 donantes, como mínimo, tenían antecedente de tumor cerebral maligno primario grado IV. No teniendo en cuenta la diseminación previa a la donación, para donantes grado IV el riesgo de transmisión sería del 2,1 %; para donantes con tumor maligno, del 1 %, y para el total de los donantes sería del 0,56 %.

Si decidimos excluir a los donantes cuyos órganos provenían de un donante con diseminación extracraneal, el riesgo de transmisión máximo (ya que solo se consideran los grado IV especificados en las publicaciones) para esos donantes con tumor grado IV sería del 0,9 %, considerando las 2 transmisiones hepáticas a pesar de ser casos con muchas coincidencias. Si consideramos el total de donantes, el riesgo de transmisión se cuantificaría en el 0,24 %, y para los donantes con tumor primario maligno cerebral el riesgo de transmisión es de 0,44 %.

	Registros	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	2	0,16 %	0,29 %	0,6 %
Receptores	4	0,12 %		1 %
	Casos aislados	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	5	0,40 %	0,73 %	1,5 %
Receptores	5	0,16 %		1,2 %
	Registros + Casos aislados	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	7	0,56 %	1 %	2,1 %
Receptores	9	0,28 %		2,3 %

Tabla 30. Casos registrados de transmisión en el total de pacientes y porcentajes de transmisión.

Fuente: Elaboración propia.

	Registros	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	1	0,08 %	0,14 %	0,3 %
Receptores	1	0,03 %		0,25 %
	Casos aislados	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	3	0,24 %	0,44 %	0,9 %
Receptores	3	0,09 %		0,76 %
	Registros + Casos aislados	Porcentaje totales	Porcentaje malignos	Porcentaje grado IV
Donantes	4	0,32 %	0,59 %	1,2 %
Receptores	4	0,12 %		1,02 %

Tabla 31. Casos registrados de transmisión en pacientes sin extensión extracraneal de la enfermedad primaria y porcentajes de transmisión.

Fuente: Elaboración propia.

Nuestra estimación se consideraría en base a los registros de casos, ya que los casos clínicos aislados al no conocer el denominador, no se podrían añadir para estimar el porcentaje de transmisibilidad.

Con estos datos de transmisión y sin considerar los datos publicados por el IPITTR (por lo anteriormente expuesto), los donantes con un tumor primario maligno cerebral se podrían considerar como donantes de riesgo bajo según las guías internacionales de trasplante, equiparándolos actualmente a donantes con tumores cerebrales grado I y II.

6.3. Estudio individualizado de cada órgano trasplantado de donantes de tumor cerebral primario maligno del sistema nerviosos central

A nivel mundial existe un aumento de pacientes en lista de espera de trasplante. Se trata de un desequilibrio importante entre la oferta y la demanda de órganos. Un ejemplo es el de EE. UU., donde, según datos de la OPTN, los pacientes en lista de espera a fecha de septiembre de 2021 eran los siguientes:

Todos	106,851
Riñón	90,303
Páncreas	836
Riñón y páncreas	1,774
Hígado	11,776
Intestino	211
Corazón	3,501
Pulmón	1,003
Corazón y pulmón	37

Tabla 32. Pacientes en lista de espera en EE. UU. en septiembre de 2021.

Fuente: Elaboración propia con datos de OPTN (170)

Estas cifras crecen cada día, añadiéndose un nuevo paciente cada 9 minutos (170, 171). En este país, mueren 17 personas al día en la lista de espera de un órgano que finalmente no llega. La mortalidad es de 6.200 personas fallecidas en EE. UU. al año (170, 171).

En Reino Unido, en septiembre de 2021, los datos de los pacientes en lista de espera eran los siguientes (172):

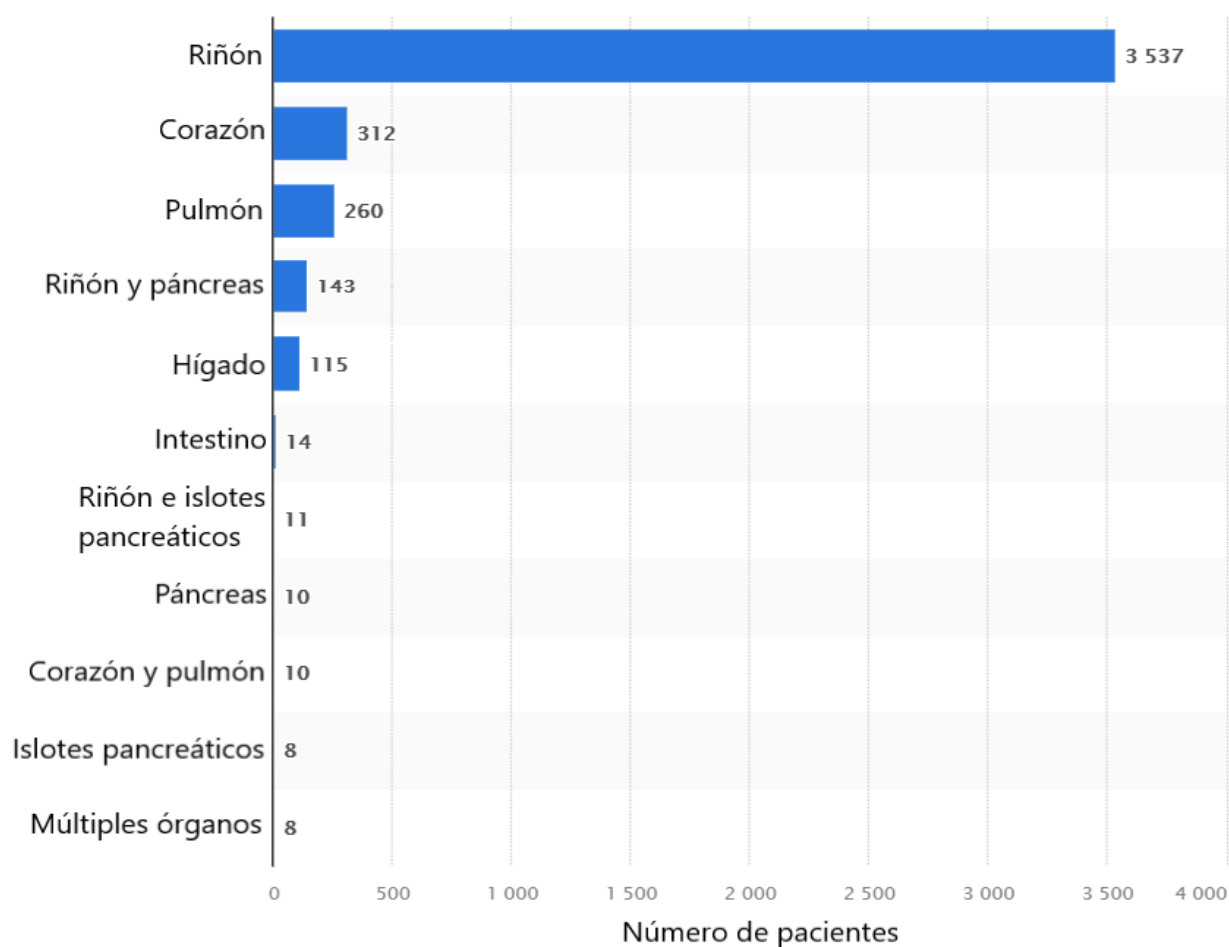


Figura 46. Pacientes en lista de espera de trasplante en GB en septiembre de 2021.

Fuente: Elaboración propia, con datos de (172).

Además, en Reino Unido se registraron 470 muertes en lista de espera durante el año 2020 sin llegar a recibir el órgano (173).

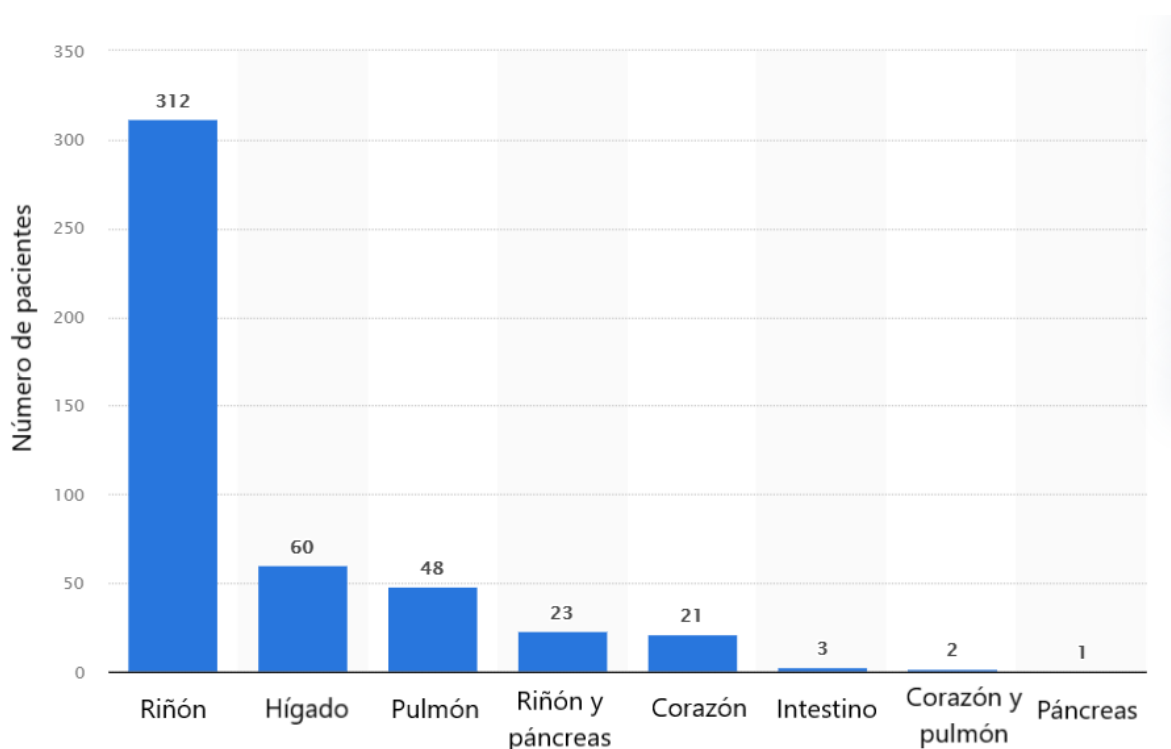


Figura 47. Muertes en lista de espera por órgano en GB en el año 2020.

Fuente: Elaboración propia, con datos de (173)

Siguiendo esta línea, países como Australia registraron durante 2020 una disminución del 12 % de trasplantados, así como una disminución del 16 % en la cantidad de donantes en comparación con el año anterior. Actualmente, en este país, hay alrededor de 1.800 pacientes en lista de espera para un trasplante (174).

En Corea, el número de receptores de trasplantes de órganos sólidos en lista de espera ha aumentado significativamente de 3.628 en 2001 a 30.544 en 2018. Esto obedece el aumento de órganos disponibles mediante campañas de fomento y mejora en la actividad de donación y trasplante (61). A pesar de ello, el número de pacientes fallecidos en lista de espera ha aumentado significativamente de 308 en 2001 a 1.909 en 2018 (175, 176), fruto de la mayor inclusión de pacientes en lista.

A nivel europeo, en Alemania la lista de espera de donantes también sigue creciendo anualmente (177), registrándose en los últimos años una estabilidad en cuanto a cifras, que queda representada en el siguiente gráfico:

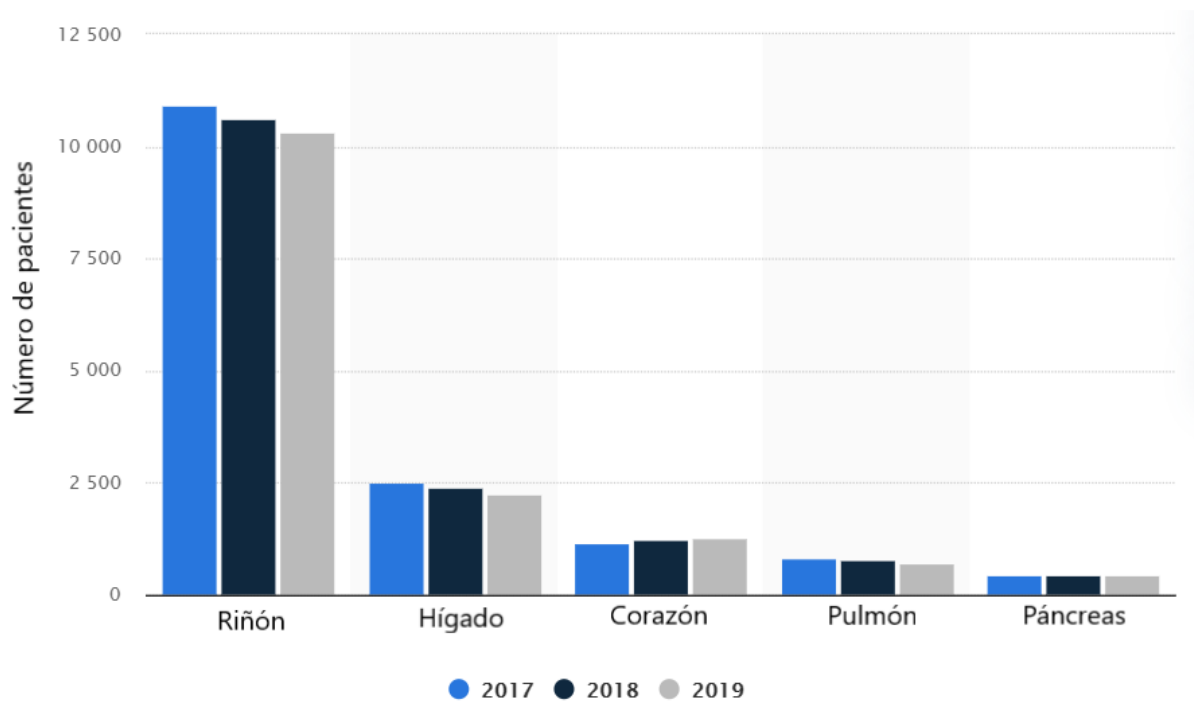


Figura 48. Pacientes en lista de espera por órganos en Alemania durante los años 2017-2019.

Fuente: Elaboración propia con datos de (177).

Según los datos de la fundación alemana de trasplantes (178), se estima que fallecen unas 2.000 personas anualmente en lista de espera.

En Italia los datos también son crecientes año a año (179), observando en el siguiente gráfico cómo la demanda de órganos sigue sin quedar cubierta por la oferta disponible.

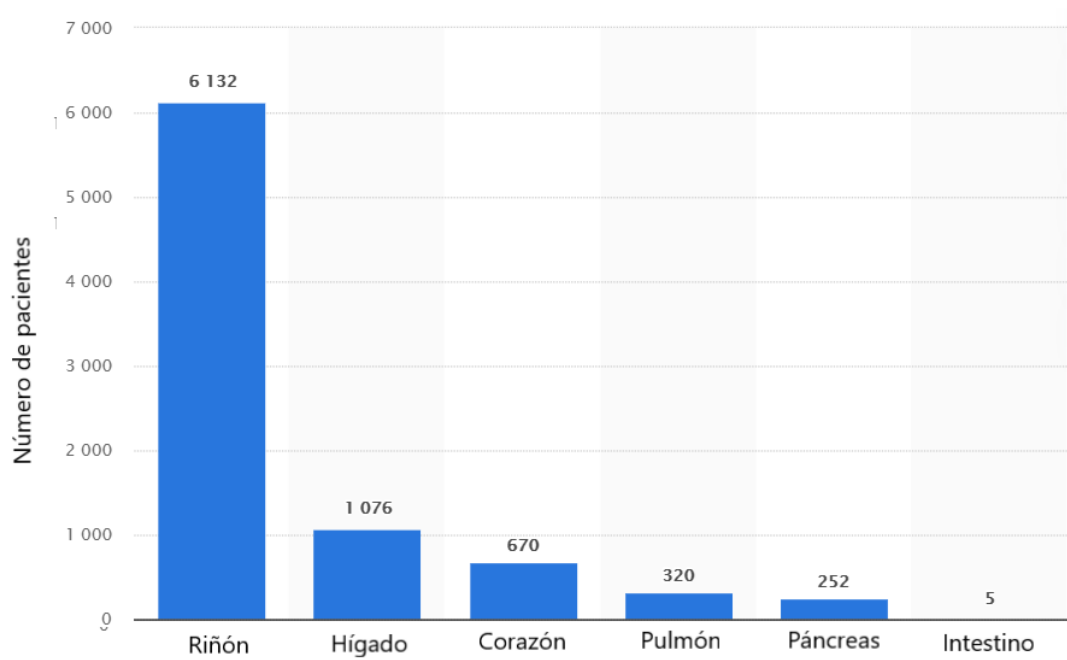


Figura 49. Pacientes en lista de espera por órgano en Italia en 2020.

Fuente: Elaboración propia con datos de (179)

En cuanto a las muertes en lista de espera en Italia, se estiman en torno a 360 pacientes anualmente (180).

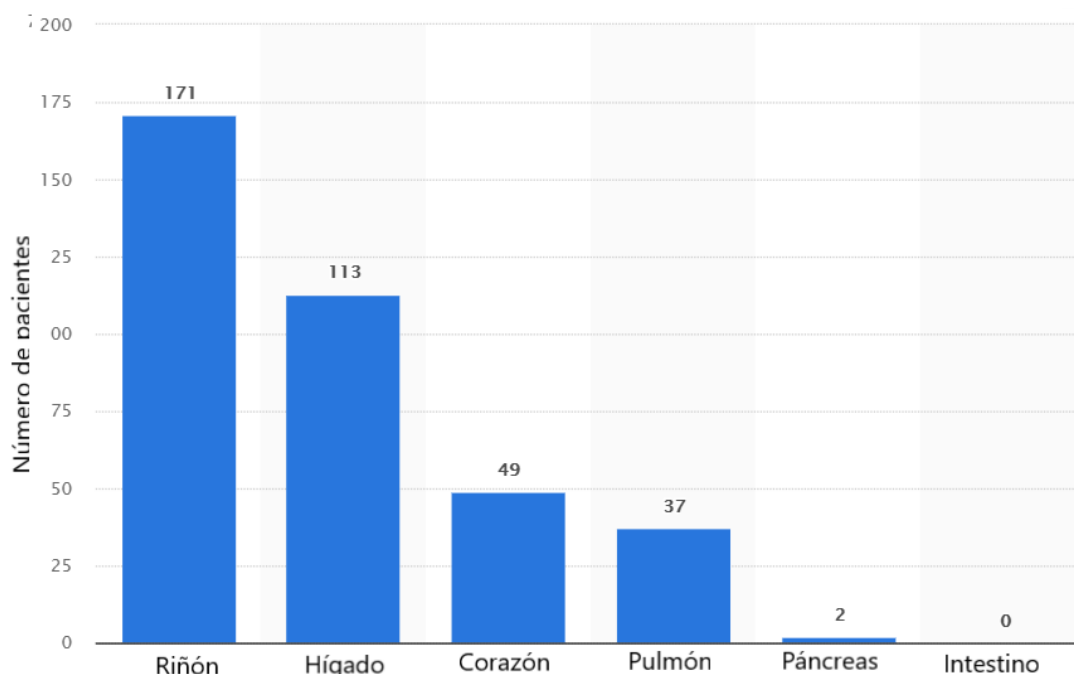


Figura 50. Muertes en lista de espera por órganos en Italia.

Fuente: Elaboración propia con datos de (180)

La gran cuestión a responder a la vista de estos datos es la valoración del riesgo de muerte como resultado de la transmisión de un tumor cerebral primario frente al riesgo de morir a la espera de recibir órgano.

Para estimar el beneficio potencial de utilizar los órganos de donantes con un tumor del SNC, se utilizó un modelo de simulación de Monte Carlo en el artículo que se realizó en Reino Unido en el 2012 (166). En resumen, los valores simulados de los años de vida ganados mediante el uso de órganos de un donante con un tumor del SNC se comparan con los valores simulados de los años de vida ganados al no utilizar dichos órganos. Las fórmulas para los años de vida ganados son aplicables a cualquier órgano sólido. La fórmula para los años de vida ganados después del trasplante con un órgano de un donante con un tumor del SNC se basa en la supervivencia después del trasplante. Dicha fórmula tiene en cuenta la posibilidad de muerte después de la transmisión de un tumor y la posibilidad de sobrevivir a un trasplante si se extrae el órgano afectado. La fórmula para el número esperado de años de vida ganados sin utilizar donantes con tumores del SNC asume que un paciente que puede haber recibido

dicho órgano tiene que esperar una oferta posterior, tiempo durante el cual puede morir en la lista de espera o no ser apto para el trasplante.

Este estudio muestra que existe la posibilidad de ganar de 8 años a 2 años, según la muerte esperada en lista de espera, mediante el uso de riñones de donantes con tumores del SNC. El beneficio de utilizar los hígados es de 3 años de vida ganados por trasplante. La mayor ganancia potencial del uso de riñones de donantes con tumores del SNC se explica porque el tiempo de espera para una oferta posterior de un riñón es más largo que el de otros órganos. La ganancia potencial del uso de corazones es de 2 años y de pulmones, de 1 año.

Para una estimación de 20 donantes de órganos con un tumor del SNC por año, si se trasplantaran todos los órganos principales de cada donante, utilizando los supuestos de una mayor muerte en la lista de espera, esto conllevaría a una ganancia de 320 años de vida en los trasplantados renales, 60 años en los hepáticos y 40 y 20 en los cardíacos y pulmonares, respectivamente, cada año.

Por muy significativo (o no) que sea el riesgo de transmitir un tumor derivado de un donante, también existe el riesgo de que un paciente con insuficiencia orgánica en etapa terminal muera antes de que el injerto esté disponible o se convierta en un paciente no apto para recibir un órgano. Muchos pacientes que entran en una situación terminal son sacados de la lista de espera porque se estima que, aun siendo trasplantados, su situación sería irreversible. Estos pacientes a menudo no quedan reflejados en las estadísticas de fallecidos en lista de espera porque técnicamente fallecen habiendo sido retirados de ella, pero generalmente a consecuencia de una espera sin haber llegado a recibir un órgano.

Como tal, es difícil determinar si rechazar órganos de este tipo de donantes es asumible. Además, se hace conveniente la cuantificación del riesgo de transmisión para advertir a un receptor potencial del riesgo que estaba asumiendo al aceptar un injerto de un donante con una neoplasia maligna primaria del SNC.

Un artículo publicado en 2005 informa de que por cada donante de órganos fallecido se otorgan 30,8 años de vida adicionales. Actualmente se considera que todos los órganos, con la excepción del páncreas, brindan un beneficio significativo para prolongar la vida. Un artículo informa de que el trasplante de hígado es el más beneficioso en cuanto a términos de años de vida ganados, proporcionando 16,9 años de vida adicionales esperados. El resto de órganos proporcionan: corazón (14,5 años de vida), riñón, páncreas (12,9 años de vida), riñón (7,2 años de vida) y pulmón (2,1 años de vida) (168).

Si observamos la contribución relativa en términos de años de vida ganados con un solo trasplante de riñón, esta es sustancialmente mayor que la de un trasplante de pulmón y aproximadamente la mitad de los años de vida ganados como resultado de un trasplante de hígado o corazón. Esta ganancia se ve magnificada por la capacidad de trasplantar dos receptores de riñón de un solo donante de manera rutinaria. Este efecto se magnifica si evaluamos el número total de trasplantes renales, ya que solo el 34,9 % de los donantes brindan un trasplante de corazón.

Otro estudio (59) analizó 17.639 donantes entre 1990 y 2008, donde el 1,1 % de ellos, 202, tenían antecedentes de cáncer, incluidos 61 donantes con cánceres clasificados como inaceptables o de alto riesgo de transmisión según las recomendaciones internacionales (25 glioblastomas, 6 meduloblastomas, 10 cánceres de mama, 5 linfomas, 4 sarcomas, 3 melanomas, otras 8 neoplasias malignas). No se informó transmisión en ninguno de los 133 receptores de órganos de estos 61 donantes. A los 10 años tras el trasplante, el beneficio de supervivencia adicional obtenido al trasplantar órganos de donantes con cáncer inaceptable/alto riesgo fue de 944 (intervalo de confianza (ci) del 95 %: 851 a 1.037 años de vida), con una supervivencia media de 7,1 (95 %, 6,4 a 7,8) años por beneficiario.

Otro estudio realizado en EE. UU. informó de cuatro transmisiones por neoplasias malignas transmitidas por donantes. Estas transmisiones se produjeron en el mismo período de tiempo, en el cual se registraron 39.519 muertes en lista de espera para recibir un órgano (57).

Si nos centramos en nuestro país, la actividad trasplantadora no para de crecer. Uno de los puntos a tener en cuenta antes de la donación es el porcentaje de negativas a la donación de órganos, que en España motivan la pérdida de un 13 % de donantes posibles (181,182). Esta tasa de negativas, ha permanecido estable en el tiempo (182).

A nivel del trasplante cardíaco, la actividad en los últimos años es la siguiente:

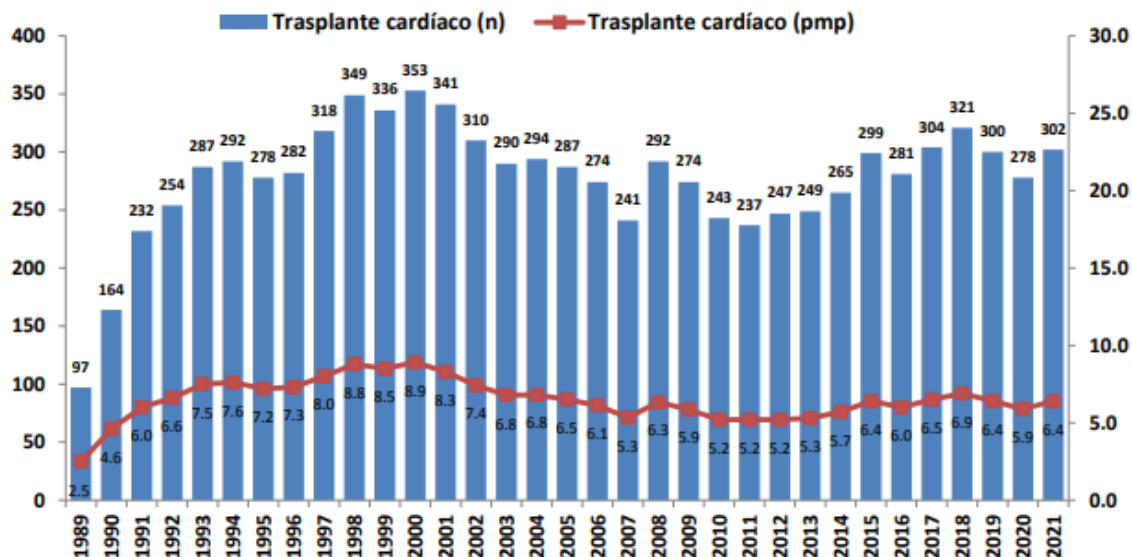


Figura 51. Actividad de trasplante cardíaco (número absoluto y pmp). España 1990-2021.

Fuente ONT (183)

En el hospital HCUVA, se han realizado un total de 188 trasplantes cardíacos hasta 2020. Con los datos obtenidos en nuestro trabajo, hay 15 pacientes menores de 50 años cada año que podrían ser candidatos a ser donantes de órganos. Si ajustamos las pérdidas por la negación a la donación y los posibles antecedentes cardiovasculares, se podría aumentar el trasplante cardíaco en la Región de Murcia en torno a 12 pacientes anualmente, con los pacientes fallecidos por tumor en el SNC. En estos pacientes, como hemos podido observar en la Tabla 30, no se ha observado ninguna trasmisión, por lo que podrían considerarse candidatos el 100 % de los pacientes.

Período de tiempo	1984-1994	1995-2000	2001-2006	2007-2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Número de trasplantes	-	17	58	26	7	9	11	7	14	11	14	14	7	188

Tabla 33. Relación de Trasplantes Cardíacos en HCUVA desde el inicio de la actividad.

Fuente: ONT (2)

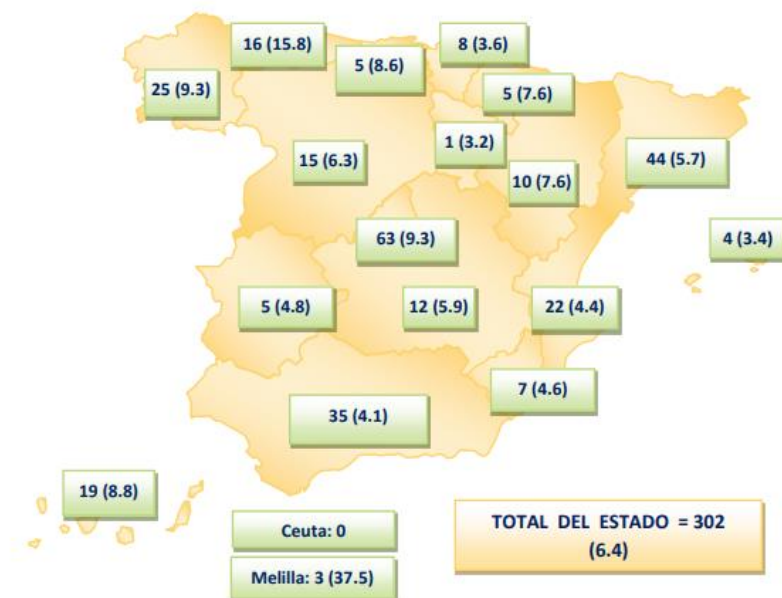


Figura 52. Trasplantes cardíacos por CCAA de residencia de los receptores. Número absoluto (Tasa anual pmp). España 2021.

Fuente: ONT (2)

Por la tanto, con los datos actuales de donación, sería posible duplicar la oferta de este órgano.

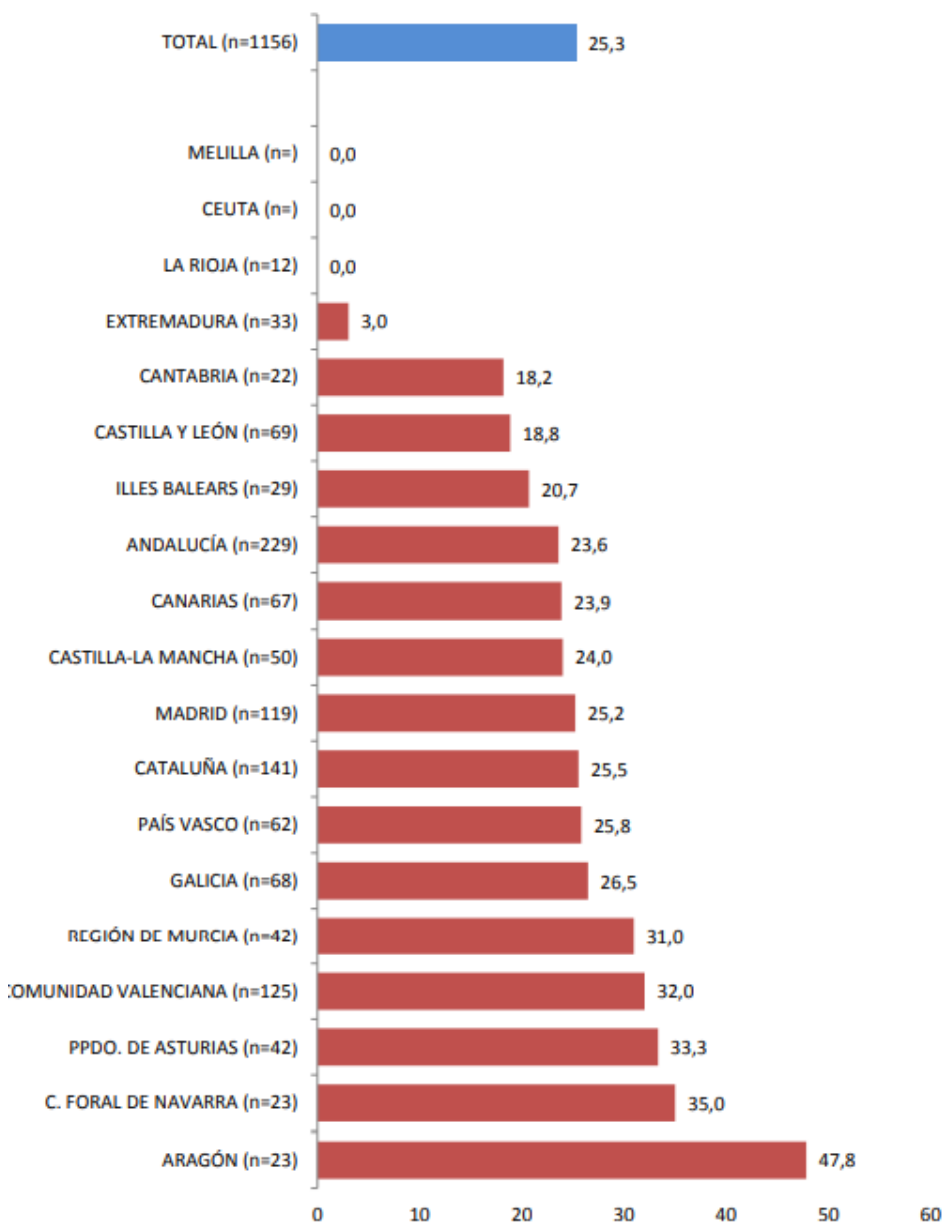


Figura 53. Porcentaje de donantes eficaces en muerte encefálica que son donantes cardíacos, por Comunidades Autónomas. España 2020. “n” corresponde al número de donantes en muerte encefálica en cada Comunidad Autónoma.

Fuente: ONT (183)

La lista de espera a nivel cardíaco en España se encuentra en torno a 500 pacientes cada año —486 pacientes en 2020—.

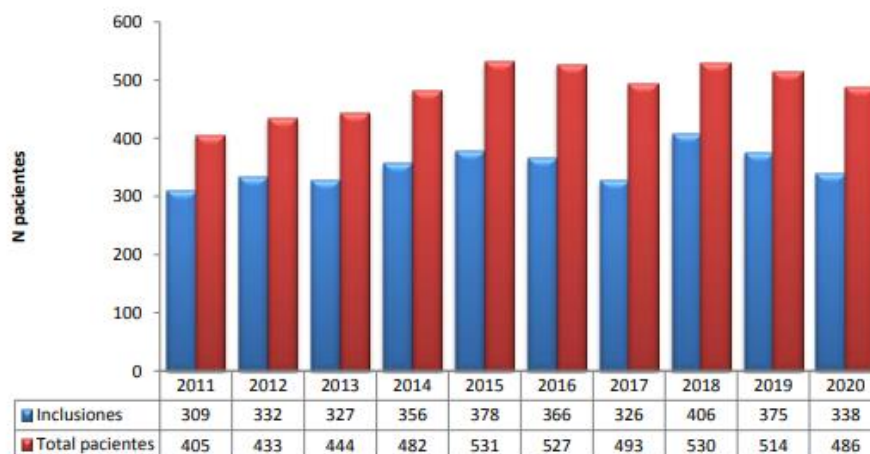


Figura 54. Evolución del número de pacientes incluidos en lista de espera cardíaca y número total de pacientes en lista de espera cardíaca España 2011-2020.

Fuente: ONT (183)

CC.AA. de Origen de los receptores	Pobl. x 10 ⁶	Indicación pmp	Tx pmp	Indicación		Trasplante	
				2020	Total	N	%
ANDALUCIA	8.46	7.3	3.7	36	62	31	50%
ARAGON	1.32	6.8	3.8	5	9	5	56%
ASTURIAS	1.01	18.8	12.9	18	19	13	68%
BALEARES	1.17	6.8	5.1	7	8	6	75%
CANARIAS	2.17	14.7	11.5	23	32	25	78%
CANTABRIA	0.58	15.5	8.6	7	9	5	56%
CASTILLA LA MANCHA	2.04	7.8	4.9	10	16	10	63%
CASTILLA y LEON	2.39	14.6	7.1	27	35	17	49%
CATALUÑA	7.78	8.4	3.7	45	65	29	45%
COM. VALENCIANA	5.05	8.1	5.3	27	41	27	66%
EXTREMADURA	1.06	6.6	3.8	5	7	4	57%
GALICIA	2.7	15.9	10.7	35	43	29	67%
LA RIOJA	0.31	12.9	9.7	3	4	3	75%
MADRID	6.77	13.0	6.2	60	88	42	48%
MURCIA	1.51	13.2	9.3	14	20	14	70%
NAVARRA	0.66	13.6	9.1	4	9	6	67%
PAIS VASCO	2.22	7.7	5.4	10	17	12	71%
Ciudad A. de Ceuta	0.08	0.0	0.0	0	0	0	
Ciudad A. de Melilla	0.08	12.5	0.0	1	1	0	0%
Extranjero				1	1	0	
Total Estado.....	47.45	10.2	5.9	338	486	278	57%

Figura 55. Pacientes en lista de espera cardíaca y pacientes trasplantados por CCAA. España 2020.

Fuente: ONT (183)

En la Región de Murcia hubo un total de 20 pacientes en lista de espera, con una oferta de 14 órganos en 2020. Si se hubieran considerado a los pacientes con tumor en el SNC como candidatos a donantes cardíacos, se podría haber trasplantado a muchos de los pacientes que estaban a la espera de un corazón.

A nivel nacional, hubo 486 pacientes en lista de espera cardíaca en 2020, de los cuales se trasplantaron el 57 % de ellos, y hubo 16 muertes, las cuales podrían haberse evitado o, al menos, podrían haber descendido, si estos pacientes se hubieran considerado para formar parte del proceso de donación y trasplante.

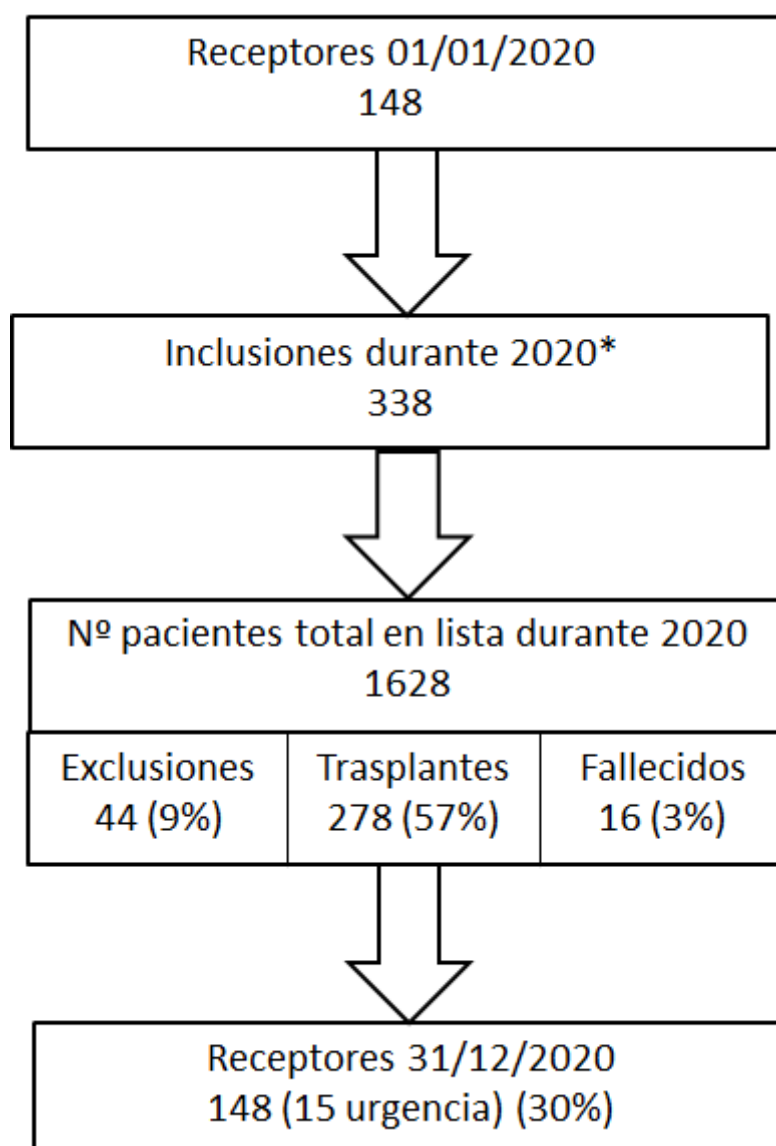


Figura 56. Evolución lista de espera. España 2020.

Fuente: ONT (183)

En cuanto al resto de órganos habituales en la donación, la lista de espera se ha mantenido estable durante los últimos años, estando en torno a 1.600-2.000 pacientes a nivel hepático y en torno a 4.000 pacientes los renales.

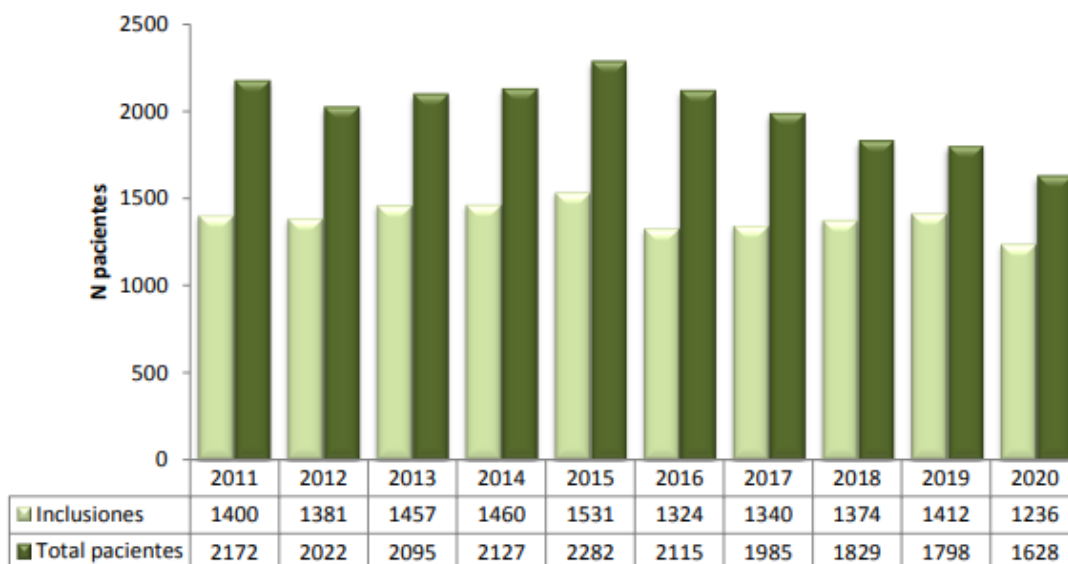


Figura 57. Evolución del número de pacientes incluidos ese año (Inclusiones) y número total de pacientes en lista de espera para trasplante hepático. España 2011-2020.

Fuente: ONT (184)

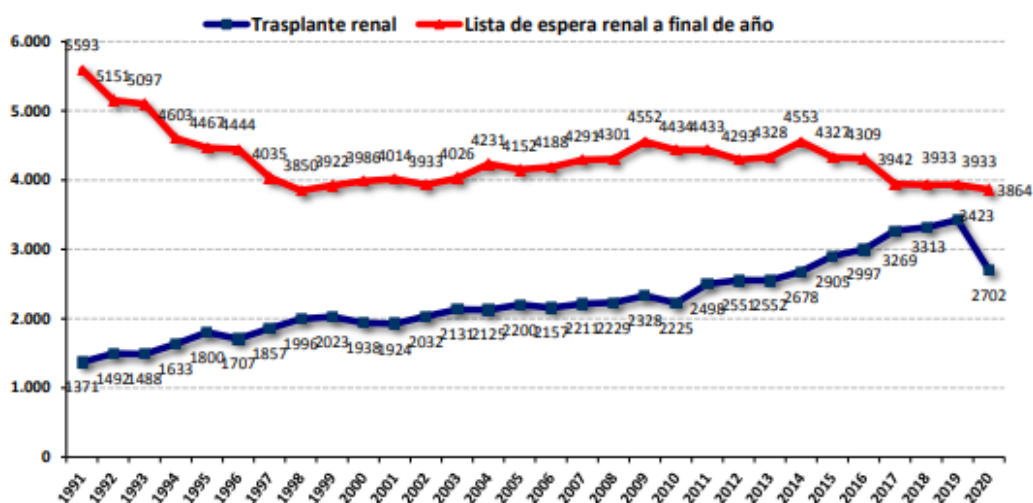


Figura 58. Evolución de la lista de espera renal a final de año y del trasplante renal. España 1991-2020.

Fuente: ONT (185)

Otro dato a destacar, son las 41 muertes en 2020 en la lista de espera hepática a nivel nacional.

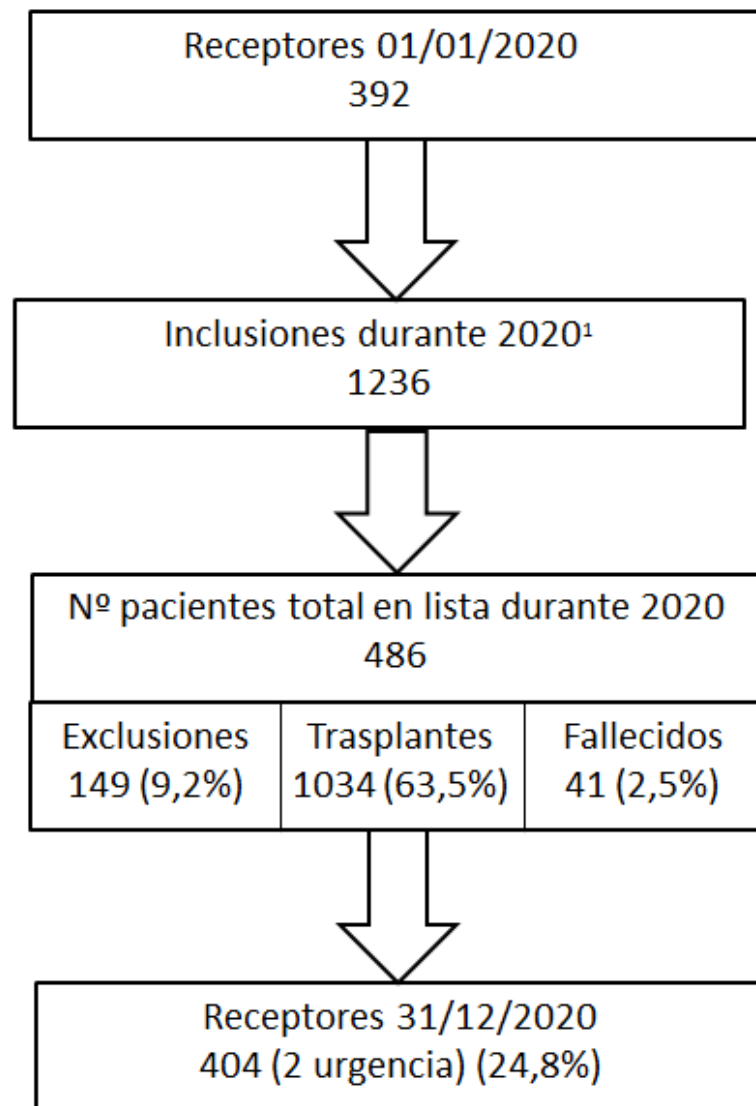


Figura 59. Evolución lista de espera hepática (incluye 19 multiviscerales). Global de pacientes en España 2020.

Fuente: ONT (184)

A pesar de todos los datos que tenemos y que nos ofrece la literatura sobre este tema, sigue siendo discutido el trasplante de órganos de los pacientes con tumor en el SNC. La SABTO ha pasado los tumores de alto grado del SNC a riesgo intermedio (45), algo que parece ser el inicio para que estos pacientes se conviertan en candidatos reales al trasplante. Esta medida conseguiría paliar la falta de órganos y las muertes en la lista de espera que hemos estado comentando.

Cada año fallecen en torno a 62 pacientes en la Región de Murcia por patología oncológica en sistema nervioso central, a los que actualmente no se les ofrece la posibilidad de donación de manera rutinaria. Si atendemos a los posibles receptores que fallecen sin llegar a recibir un órgano, la inclusión de este tipo de donantes parece resultar una solución efectiva y factible para determinadas situaciones, lo que podría suponer la reducción de las listas de espera y disminuir la mortalidad de unos receptores cada vez más numerosos.

A la vista de los datos de transmisiones por órganos (como mostramos en la Tabla 29) y de las diferentes publicaciones que afirman la ganancia en años de vida por trasplante, pensamos que no debe ejercerse el paternalismo con el paciente y deben tomarse decisiones conjuntas, tanto dentro del equipo de trasplante como con el paciente, planteando el riesgo beneficio en cada caso.

Si tuviéramos que contestar a la pregunta de qué órgano sería el más seguro para la donación en estos pacientes, se podría considerar el trasplante cardíaco como el más seguro. No se ha observado ninguna transmisión de pacientes oncológicos en general ni de los pacientes con tumor en el SNC en particular. Incluso analizando el caso del paciente con GBM que fue donante a pesar de tener un ganglio mediastínico positivo en la extracción (54), confirmado por anatomía patológica, el paciente que recibió el corazón, continúa su seguimiento sin signos de transmisión de la enfermedad, si bien sí se ha visto transmisión a nivel pulmonar.

Se podría establecer, como punto de partida para este tipo de donantes, el empleo de sus órganos para el trasplante cardíaco, donde no se ha observado ninguna transmisión de la enfermedad oncológica. Además, se añadirían como posibles receptores los pacientes en riesgo de morir en lista de espera de cualquier tipo de localización del órgano a recibir. Serían candidatos los pacientes en código 0 (urgencia máxima), y aquellos pacientes a la espera de trasplante hepático con un hepatocarcinoma localizado, en los que cada mes que pasen en lista de espera supone un aumento de la mortalidad.

Un caso especial es el del trasplante renal. Actualmente la mayoría de donantes renales son pacientes de edad avanzada y con alto riesgo cardiovascular, por lo que este tipo de donantes, que en la mayoría de ocasiones son donantes jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular, supondrían una gran oportunidad, dado que la función renal podría ser óptima en la mayoría de los casos.

Además de la potencial ganancia en calidad de vida y en supervivencia ya comentada, hay que tener en cuenta los costes de la asistencia a los pacientes en diálisis. El trasplante renal es mucho más rentable que la diálisis. Según un estudio realizado en Serbia (186), el trasplante renal supone un ahorro de 132.256,25 EUR por año de cotización en años de vida ajustados por calidad, en el plazo de 10 años. Según todos los aspectos de la calidad de vida (síntomas y problemas físicos, bienestar físico, síntomas psicológicos, bienestar existencial y apoyo), la diferencia es estadísticamente importante a favor de los pacientes trasplantados. Según otro estudio, este realizado en Brasil (187), en los cuatro años que abarca el estudio, el trasplante de riñón generó ahorros por paciente de 6.708,62 EUR y 13.417,24 EUR en comparación con la hemodiálisis y la diálisis peritoneal, respectivamente.

6.4. Análisis de los posibles donantes con tumor maligno del sistema nervioso central fallecidos en los últimos 10 años en la Región de Murcia

Durante el período abarcado por nuestro estudio, entre enero de 2011 y junio de 2021, en nuestra serie, 667 pacientes fallecieron en la Región de Murcia con enfermedad oncológica primaria del SNC. Esto supone que unos 62 pacientes al año fallecen con una edad dentro del rango de donación utilizada habitualmente. Según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 3.283 pacientes fallecieron en 2020 en España con antecedente de tumor en el SNC (5). Si consideramos que estos datos corresponden al total de la población española y los extrapolamos a la población de la Región de Murcia, las cifras ascenderían hasta 102 pacientes aproximadamente fallecidos en esta región al año con antecedente oncológico primario en el SNC.

Analizando los datos de nuestra serie observamos que las Áreas de Salud II y III acogen un 13,7 % del total de los fallecidos, no correspondiéndose con el porcentaje de población que abarcan. Esta disparidad puede corresponder a una pérdida de datos como limitación del estudio, ya que la recogida se ha hecho en el hospital HCUVA, hospital de referencia del Área I. Es posible que pacientes correspondientes a otras Áreas de Salud no hayan tenido contacto con este hospital, no estando registrados informáticamente. El tratamiento quirúrgico y/o realización de biopsia sí es exclusivo de este hospital, referencia regional para neurocirugía. En el supuesto de que no se realice ninguna actitud quirúrgica y el tratamiento vaya a ser paliativo, no se precisa de ninguna actuación en el HCUVA.

En la mayoría de los casos, estos pacientes precisan del servicio de oncología radioterápica para el tratamiento (a excepción del Área II y del Área VII), por lo que es factible tener un registro de la mayor parte de los pacientes a través de este servicio. Teniendo en cuenta este sesgo de recogida de datos, se podría plantear la opción de dar a conocer en otros hospitales la posibilidad de la donación en la etapa final de la enfermedad. Esta propuesta supone un aumento en las cifras anuales de donantes, con el consiguiente beneficio en la reducción de las listas de espera para trasplante, abarcando más Áreas de Salud que la que corresponde al HCUVA.

Observando el número de fallecidos por año, hay un aumento claro a partir del año 2014, hecho que se podría justificar con el aumento del uso de las bases de datos y registros informatizados. Es posible que el número de fallecidos anteriormente a 2014 fuera similar al de años posteriores, pero no ha sido posible recoger sus datos por los motivos descritos.

Otro de los sesgos identificados en esta serie es que el registro y el seguimiento de estos fallecidos sean inferiores a la esperada. Esto obedece a varias razones, entre las diversas causas a las que atribuye esta pérdida de registro de estos pacientes son: fallecimiento en domicilio, pacientes que no se realiza biopsia por deterioro o pacientes que se cambian de comunidad, entre otras (188).

En nuestra serie, la causa de muerte en el 92,8 % de los pacientes fue la progresión de la enfermedad a nivel del SNC. Esto supone un total de 619 pacientes de los 667 del estudio. La causa infecciosa condujo a un total de 18 muertes (2,7 %). Estos datos se corresponden con la literatura científica disponible. En un artículo recogen 36.632 muertes de pacientes con tumor en el SNC, donde el 94 % de ellos fallecieron por progresión de su enfermedad cerebral (189, 190).

Análisis descriptivo de las características de nuestros pacientes:

Las principales particularidades de nuestra población se describen a continuación. La mediana de edad al diagnóstico del total de nuestra muestra es de 65 años y la edad de fallecimiento media fue de 61 años. Estas cifras coinciden con la edad media de diagnóstico de este tipo de tumores, que es de 62 años. La supervivencia se sitúa en torno a 12 meses para los tumores de grado IV, por lo que la edad de fallecimiento también coincide con los datos publicados (13).

Si atendemos a la distribución de las pacientes según grupos de edad, en nuestra muestra el 22 % son menores de 50 años. Esto se corresponde con 151 pacientes, aproximadamente 13 pacientes fallecidos al año menores de 50 años. En nuestra muestra se observa un porcentaje levemente mayor de hombres que de mujeres, siendo un 51,9 % del total de los fallecidos hombres y un 48,1 % mujeres. Estos datos se corresponden con lo publicado en las series de este tipo de tumores, dado que la mayoría de fallecimientos se corresponden con tumores de histología maligna.

La mayoría de los pacientes presentaba una situación basal de ECOG 0-1 al diagnóstico (el 90 %). Esto guarda relación con que la edad de diagnóstico de estos pacientes es relativamente temprana para una enfermedad oncológica. Con respecto al grado tumoral al fallecimiento, el 83,5 % de los pacientes fallecieron con diagnóstico de un tumor grado III o IV, hecho que actualmente contraindica el proceso de donación de estos pacientes. Este porcentaje se corresponde con la agresividad de estos tumores y a la menor supervivencia en comparación con los tumores grado I y II.

En cuanto a la histología de los tumores, 464 pacientes fueron diagnosticados de GBM (69,7 %), siendo la variante histológica más frecuente. En las publicaciones, el porcentaje total de GBM es en torno al 15-22 % del total de los tumores cerebrales. Se considera mayor en nuestra muestra dado que nuestros pacientes son fallecidos y consideramos que el glioblastoma multiforme (GBM) es el más agresivo, correspondiendo al grado IV según la clasificación de la OMS (191).

En relación con los tratamientos aplicados, la segunda opción más frecuente es la cirugía/biopsia sin tratamiento adyuvante (19,2 %), que, junto con el 8 % de los pacientes fallecidos a los que no se les realiza ni biopsia, suman un total de 27,2 % de pacientes que no reciben ni QT ni RT. Probablemente, esto se debe a que estos pacientes presentan un rápido empeoramiento clínico que hace que no se justifique ningún tratamiento activo oncológico. El hecho de no haber recibido tratamiento sistémico oncológico disminuye los efectos adversos sobre otros órganos de cara a una posible donación.

58 pacientes (7,4 %) presentaron otras neoplasias primarias además del tumor primario del SNC. De esos 58 pacientes, 42 (6,3 % sobre el total) tenían un período libre de enfermedad mayor a 5 años del otro tumor diagnosticado en el momento del fallecimiento. El restante 1,1 % de los pacientes tenían un período libre de enfermedad de la segunda neoplasia menor a 5 años.

En cuanto a los valores analíticos previos al fallecimiento, se obtuvo que solo el 21 % de los pacientes tenía una función hepática alterada (considerando como función alterada cualquier valor fuera de los límites analíticos de nuestro centro), aunque solo fuera una variable de todas las recogidas con relación con la función hepática. Estos datos por sí solos no contraindicarían la donación hepática.

A nivel renal, se obtuvo un aclaramiento renal mayor a 90 ml/min en el 78 % de la muestra, con un valor medio de la muestra de 118,94 ml/min. Esto tiene una clara relación con la edad de la muestra y sus escasas comorbilidades.

Tras analizar los datos analíticos obtenidos en nuestra muestra, observamos que la gran mayoría de los pacientes, acordes a su edad temprana presentan valores óptimos de cara a optar a ser posibles donantes.

6.5. ¿Existe el riesgo 0 en la donación en cuanto a la enfermedad oncológica?

En la actualidad, conocemos por los datos publicados que entre el 2 % y el 4 % de los donantes de órganos totales tienen antecedentes de enfermedad oncológica en el momento de la donación, ya sea activa o pasada. La frecuencia de la transmisión de la enfermedad oncológica se informa sistemáticamente en 3 a 6 casos por 10.000 trasplantes de órganos sólidos. La mayoría de estas transmisiones se producen por enfermedad oncológica oculta o desconocida en el donante en el momento del trasplante (74,192).

La mayoría de las transmisiones se diagnostican en los 2 primeros años tras el trasplante y se asocian con una probabilidad de supervivencia del 51 % a los 2 años posteriores al diagnóstico (74,192).

Con estos datos, nos planteamos por qué se considera, en muchas ocasiones, a estos pacientes como donantes de riesgo inasumible de cara a la donación, ya que, si nos detenemos en los datos publicados, la mayoría de ellos coinciden en que las transmisiones son mayores en pacientes con la enfermedad oncológica desconocida. Esto se puede deber a que el estudio previo a la donación con ecografía abdominal podría ser un estudio insuficiente para conocer el estado oncológico real del donante. En nuestro estudio se plantea la realización previa al trasplante de todo donante con antecedente de tumor del SNC de un TC TAP para descartar enfermedad fuera del SNC y, si hubiera duda en cuanto a imagen sospechosa, la realización de una punción intraoperatoria.

Por lo tanto, en la donación no se puede plantear el riesgo 0 en ningún caso, ya sea con enfermedad oncológica conocida o desconocida. Así pues, la individualización de cada paciente continúa siendo la pieza clave en el engranaje de la donación para intentar limitar el riesgo lo máximo posible.

6.6. Protocolo de actuación con donantes con tumor primario maligno del sistema nervioso central

Para iniciar este proyecto de la donación de los pacientes con tumor del SNC, de cara al futuro, sería conveniente crear un circuito de transferencia entre los servicios de oncología médica, servicio de oncología radioterápica, neurocirugía y los servicios de cuidados paliativos con el coordinador de trasplantes para hacer un seguimiento de los pacientes de cara a la donación. Este circuito está planteado en otras patologías como en los enfermos de ELA (193, 194). Resulta fundamental realizar una formación a estos profesionales para identificar los casos y alertar a la coordinación de trasplantes, con el objetivo de que estos pacientes tengan la oportunidad, si es su deseo, de participar en el proceso de donación ejerciendo su derecho.

Localización del candidato a donante: mediante la búsqueda activa por parte de los coordinadores y la participación de los servicios implicados (Oncología como referente) se propondrá a aquel paciente con tumor primario maligno de SNC en fase terminal/paliativa de su enfermedad como candidato a donante sin otra contraindicación para el mismo. Tras comunicar al coordinador de trasplante el posible donante, este contactará con el paciente o con sus representantes legales para informar de la posibilidad de donación y ofreciéndole esta posibilidad cuando el paciente inicie la sedación paliativa terminal. La entrevista clínica será llevada a cabo por los coordinadores de trasplantes, que estudiarán el caso de manera individualizada.

En el momento que el paciente vaya a recibir la sedación terminal por evolución de su enfermedad, este (o su representante) debe otorgar su consentimiento, firmando un consentimiento informado específico para tal situación; ingresará en UCI para cuidados intensivos orientados a la donación, como ya ocurre con los pacientes con enfermedades neurodegenerativas en fase avanzada. En todo momento se procurará el máximo confort del enfermo y el acompañamiento de los familiares.

Tras su ingreso en UCI, se realizará el estudio de idoneidad del donante. Se evaluará al paciente mediante serología y un estudio de imagen mediante TC-TAP el mismo día de la donación a fin de descartar otras neoplasias no conocidas o metástasis a distancia que contraindiquen la donación. El estudio de la viabilidad del corazón para ser trasplantado se hará mediante ecocardiografía por personal entrenado. En caso de que el estudio de extensión indicara que existe enfermedad extracraneal, se informará a la familia y se retirarán las medidas de la misma forma que si el paciente hubiera donado. En caso de que se realice la

donación, se llevará a cabo una donación en asistolia controlada (Maastrich tipo III), permitiendo a los familiares acompañar al paciente a quirófano.

En cuanto a los órganos posibles en la donación de estos pacientes, consideramos lo siguiente:

- El trasplante cardíaco con órganos procedentes de estos donantes es actualmente muy seguro, puesto que no se ha descrito por el momento en la literatura ningún caso de transmisión en los injertos cardíacos con este tipo de donantes; por lo tanto, siempre se consideraría siempre como órgano a donar.
- El trasplante pulmonar o hepático en situación de urgencia vital de estos donantes podría superar claramente el beneficio del trasplante frente al riesgo de la transmisibilidad.
- El trasplante hepático en los casos de hepatocarcinoma con alto riesgo de diseminación extrahepática, de estos donantes superaría con mucho el beneficio del trasplante frente al riesgo de transmisibilidad.
- El trasplante renal con órganos procedentes de estos donantes debería ser evaluado de manera individual y con decisiones compartidas, previa información y consentimiento informado, solo cuando se considere que los beneficios del trasplante de un órgano de calidad excelente superan el riesgo de transmisibilidad.

Tras la muerte del paciente y la espera del tiempo estipulado por ley, se realizará la extracción de los órganos de forma habitual, tomando muestra intraoperatoria de aquellos que vayan a implantarse. Esta muestra será examinada por el patólogo, como se hace de manera habitual. Se extraerá la pieza completa de aquellos órganos que no vayan a ser trasplantados (pulmones, hígado, riñones, corazón) para ser examinados por el patólogo. Además, se analizará la muestra intraoperatoria de los órganos trasplantados *a posteriori* buscando células de estirpe glial, al objeto de poder establecer posibles diseminaciones en estos órganos y de aumentar la seguridad en la donación de estos pacientes. Se realizará por parte de cada equipo quirúrgico el implante de los órganos donados en receptores que hayan consentido recibir un órgano de este tipo de donantes previo consentimiento informado específico para estos casos. El proceso quirúrgico no variará respecto al de otros donantes estándar.

Tras el proceso de donación, se realizará un seguimiento de los receptores de forma habitual por sus médicos especialistas, añadiendo en estos casos pruebas de imagen mediante TC TAP cada 3 meses durante los 2 primeros años, para descartar transmisión de la enfermedad (195), algo similar al seguimiento que se hace a los pacientes con enfermedad oncológica. El enfoque deberá decidirse caso por caso, según la salud del receptor, el tipo de cáncer del donante, su agresividad prevista y las opciones terapéuticas (195, 196). Tras estos 2 años, el seguimiento por TC TAP se realizará cada 6 meses. El TC TAP parece ser la herramienta más eficaz para la detección y el seguimiento de estos pacientes (197), ya que al tratarse de receptores inmunodeprimidos, la transmisión puede afectar prácticamente a cualquier órgano. No hay evidencia de que el PET-TC aumente la sensibilidad en cuanto a descubrir una transmisión en estos pacientes.

En el caso de que se obtengan datos de transmisión de la enfermedad, se individualizará el caso dependiendo del tipo de órgano donde se haya producido tal transmisión. Si se produce a nivel renal, se procederá a realizar el explante, si es preciso, volviendo el paciente a diálisis. En el caso de afectación hepática o cardíaca, se individualizará la mejor opción en cada caso, pudiendo volver a entrar en lista de espera de trasplante.

6.7. Limitaciones del estudio

Este trabajo presenta ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados

Dado que es un estudio retrospectivo, toda la información adquirida obedece a la calidad de los registros y las historias clínicas revisadas, que a su vez proceden de diferentes centros hospitalarios regionales. Los datos han sido obtenidos por el doctorando de forma exclusiva para intentar aumentar la consistencia de los mismos, pero a pesar de ello, se debe tener en cuenta que las historias clínicas fueron realizadas por distintos profesionales y, por tanto, pueden existir diferentes criterios a la hora de plasmar la información referente a las variables recogidas.

Un gran número de pacientes fallecieron en su domicilio particular y, además, otros pacientes con un tumor del SNC murieron sin haber sido realizado un estudio anatomopatológico, por lo que muchos de ellos no se pudieron incluir en el estudio.

Nuestro estudio analiza los registros internacionales y datos de publicaciones en relación con este tema, pero son estudios muy heterogéneos, con definiciones distintas y, muchas veces, no suficientemente bien documentados en cuanto a la información de la enfermedad tumoral como para permitir sentar las bases para la donación en estos pacientes. Además, los casos clínicos aislados no se podrían añadir para estimar el porcentaje de transmisibilidad, ya que no conocemos el denominador de los casos.

7. Conclusiones

La tasa de transmisión de los donantes con tumor cerebral primario maligno podría estimarse que es $< 1\%$ y, por tanto, estos donantes podrían ser considerados de bajo riesgo. Sin embargo, esto no se puede establecer de forma rigurosa con los datos publicados en la literatura por lo que, sería más adecuado tratarlos como de riesgo indeterminado.

En nuestra comunidad fallecen unos 15 pacientes al año con tumor cerebral primario menores de 50 años a los que se les podría ofrecer de manera sistemática la posibilidad de donar.

El trasplante cardíaco con órganos procedentes de donantes con tumor cerebral primario maligno puede considerarse seguro, permitiendo prácticamente la autosuficiencia para el trasplante cardíaco.

Para el resto de órganos habría que estudiar individualmente el balance riesgo beneficio según la situación del receptor, considerándose los pacientes en código 0 y pacientes con hepatocarcinoma como los pacientes más adecuados. Con respecto a la donación renal, se deberían realizar actuaciones con la toma de decisiones compartidas entre el equipo asistencial y el receptor.

Es necesario establecer una guía clínica de actuación segura y viable con estos pacientes, con una búsqueda activa por parte de la coordinación y de los servicios implicados, de cara a la donación y el seguimiento de los receptores.

Referencias bibliográficas

1. Jonsen AR. The ethics of organ transplantation: A brief history. *Virtual Mentor*. 2012;14(3):264–8.
2. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE ESPAÑA 2021 Organización Nacional de Trasplantes.
3. Matesanz R, Dominguez-Gil B. Strategies to optimize deceased organ donation. *Transplantation Reviews* 21 (2007) 177–188.
4. European Committee on Organ transplantation. The Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 2018. Available from: <https://www.edqm.eu/en/news/new-release-7th-edition-guide-quality-and-safety-organs-transplantation>
5. Sociedad española de oncología médica. Cifras del cancer en españa 2020. 2020. 36 p.
6. Durán M, Martín C, Sofía HUR, López JR. DONANTES DE RIESGO NO ESTÁNDAR (DRNE) España 2013-2014. 2014;
7. Overview of the clinical features and diagnosis of brain tumors in adults. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-features-and-diagnosis-of-brain-tumors-in-adults?search=TUMOR CEREBRAL&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol*. 2020 Oct 1;22.
9. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LAG, Ehemann C, *et al*. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975–2007, Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2011 May 4;103(9):714–36.
10. Radhakrishnan K, Mokri B, Parisi JE, O’Fallon WM, Sunku J, Kurland LT. The trends in incidence of primary brain tumors in the population of rochester, minnesota. *Ann Neurol*. 1995 Jan 1;37(1):67–73.
11. Polednak AP. Interpretation of Secular Increases in Incidence Rates for Primary Brain Cancer in Connecticut Adults, 1965–1988. *Neuroepidemiology*. 1996;15(1):51–6.
12. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, *et al*. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol* 2017 197. 2017 Jan 16;19(7):799–825.
13. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002 Oct 1;4(4):278–99.

14. Davis FG, Freels S, Grutsch J, Barlas S, Brem S. Survival rates in patients with primary malignant brain tumors stratified by patient age and tumor histological type: an analysis based on Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data, 1973–1991. *J Neurosurg.* 1998 Jan 1;88(1):1–10.
15. High-grade astrocytomas - PubMed. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8584002/>
16. SEER Cancer Statistics Review 1975-2000 - Previous Version - SEER Cancer Statistics. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2000/
17. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun 1; 131(6):803–20.
18. McNeill KA. Epidemiology of Brain Tumors. *Neurol Clin.* 2016 Nov 1;34(4):981–98.
19. Mohile NA, Messersmith H, Gatson NT, Hottinger AF, Lassman A, Morton J, *et al.* Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 Dec 13; JCO2102036.
20. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, *et al.* The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2; 23(8):1231–51.
21. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, *et al.* Molecular markers in low-grade gliomas: Predictive or prognostic? *Clin Cancer Res.* 2011 Jul 1;17(13):4588–99.
22. Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, *et al.* cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol.* 2020 Sep 1;30(5):863–6.
23. Schindler G, Capper D, Meyer J, Janzarik W, Omran H, Herold-Mende C, *et al.* Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011 1213. 2011 Jan 29;121(3):397–405.
24. Fathi AR, Roelcke U. Meningioma. *Curr Neurol Neurosci Reports* 2013 134. 2013 Mar 6;13(4):1–8.
25. Baldi I, Engelhardt J, Bonnet C, Bauchet L, Berteaud E, Grüber A, *et al.* Epidemiology of meningiomas. *Neurochirurgie.* 2018 Mar 1;64(1):5–14.
26. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol* 2017 1344. 2017 Aug 18;134(4):521–35.
27. Greenman Y. Management of endocrine disease: Present and future perspectives for medical therapy of nonfunctioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R113-24.

28. Isaacs H. I. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol*. 2002 Oct 1;27(4):249–61.
29. Lasky JL, Choi EJ, Johnston S, Yong WH, Lazareff J, Moore T. Congenital brain tumors: Case series and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008 Apr; 30(4):326–31.
30. Martínez-García M, Álvarez-Linera J, Carrato C, Ley L, Luque R, Maldonado X, *et al*. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of glioblastoma (2017). *Clin Transl Oncol* 2017 201. 2017 Oct 30;20(1):22–8.
31. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, *et al*. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa043330>. 2009 Oct 8;352(10):987–96.
32. Baehring J, Brem S, Butowski N, Campian JL, Cannon DM, Chao S, *et al*. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2021 Central Nervous System Cancers. 2021
33. Sepúlveda-Sánchez JM, Muñoz Langa J, Arráez MÁ, Fuster J, Hernández Laín A, Reynés G, *et al*. SEOM clinical guideline of diagnosis and management of low-grade glioma (2017). *Clin Transl Oncol* 2017 201. 2017 Nov 9;20(1):3–15.
34. FICHA TECNICA TEMOZOLOMIDA TEVA 20 mg CAPSULAS DURAS EFG. [Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09606003/FT_09606003.html]
35. FICHA TECNICA DEXAMETASONA TAD 4 mg COMPRIMIDOS. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81414/FT_81414.html
36. FICHA TECNICA KEPPRA 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00146010/FT_00146010.html
37. FICHA TECNICA VIMPAT 150 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08470008/FichaTecnica_08470008.html
38. Ficha Técnica Septrin | PDF | Especialidades Medicas | Medicina. Available from: <https://es.scribd.com/document/366939399/FICHA-TECNICA-SEPTRIN>
39. I Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995;59(4):480-5.
40. Ison mg and MA Nalesnik. An update on donor-derived disease transmission in organ transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(6):1123-30
41. Penn I. Transmission of cancer from organ donors. *Ann Transplant* 1997;2(4):7-12
42. Riethmüller G, Klein CA. Early cancer cell dissemination and late metastatic relapse: clinical reflections and biological approaches to the dormancy problem in patients. *Semin Cancer Biol*. 2001 Aug 1;11(4):307–11.

43. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant*. 2003 Aug 1;17(4):308–24.
44. Nalesnik MA, Woodle ES, Dimaio JM, Vasudev B, Teperman LW, Covington S, *et al*. Donor-Transmitted Malignancies in Organ Transplantation: Assessment of Clinical Risk. *Am J Transplant*. 2011 Jun 1;11(6):1140–7.
45. SABTO. Transplantation of organs from deceased donors with cancer or a history of cancer. 2014;(April):1–13. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948068/transplantation_of_organ_from_deceased_donors_with_cancer_or_a_history_of_cancer-revised_FINAL44266_JNcw_cw.pdf
46. EUR-Lex - 32010L0053 - EN - EUR-Lex. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex%3A32010L0053>
47. Garrido G, Matesanz R. The Spanish National Transplant Organization (ONT) tumor registry. *Transplantation*. 2008 Apr;85(8 SUPPL.).
48. Desai R, Collett D, Watson CJ, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Cancer transmission from organ donors-unavoidable but low risk. *Transplantation*. 2012;94(12):1200–7.
49. Moench K, SA Breidenbach T, Fischer-Fröhlich CL *et al*. 6-year-survey of organ donors with malignancies in Germany. Presented at the 24th International Congress of The Transplantation Society. Berlin, Germany, 2012. *Transplantation* 2012 November 94(10S):208.
50. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: Donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74(3):358–62.
51. Lipshutz GS, Baxter-Lowe LA, Nguyen T, *et al*.. Death from donor-transmitted malignancy despite emergency liver retransplantation. *Liver Transpl* 2003; 9: 1102.
52. Kauffman HM, McBride MA, Delmonico FL. First report of the United Network for Organ Sharing Transplant Tumor Registry: donors with a history of cancer. *Transplantation*. 2000 Dec 27;70(12):1747–51.
53. Watson CJE, Roberts R, Wright KA, Greenberg DC, Rous BA, Brown CH, *et al*. How Safe Is It to Transplant Organs from Deceased Donors with Primary Intracranial Malignancy? An Analysis of UK Registry Data. *Am J Transplant*. 2010 Jun 1;10(6):1437–44.
54. Armanios MY, Grossman SA, Yang SC, White B, Perry A, Burger PC, *et al*. Transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: Case study and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2004 Jul;6(3):259.
55. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Deceased donors with a past history of malignancy: An Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing update. *Transplantation*. 2007 Jul;84(2):272–4.

56. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Marks WH, Roza AM. Transplant tumor registry: donor related malignancies. *Transplantation*. 2002;74(3):358–62.
57. Hedley JA, Vajdic CM, Wyld M, Waller KMJ, Kelly PJ, De La Mata NL, *et al.* Cancer transmissions and non-transmissions from solid organ transplantation in an Australian cohort of deceased and living organ donors. *Transpl Int*. 2021 Sep 1;34(9):1667–79.
58. Abouna GM. Organ Shortage Crisis: Problems and Possible Solutions. *Transplant Proc*. 2008 Jan 1;40(1):34–8.
59. Lee MS, Cho WH, Ha J, Yu ES, Jeong YS, Oh JS, *et al.* Safety of donation from brain-dead organ donors with central nervous system tumors: Analysis of transplantation outcomes in Korea. *Transplantation*. 2020;460–6.
60. Desai R, Collett D, Watson CJE, Johnson P, Evans T, Neuberger J. Estimated risk of cancer transmission from organ donor to graft recipient in a national transplantation registry. *Br J Surg*. 2014 May 12;101(7):768–74.
61. Taioli E, Mattucci DA, Palmieri S, Rizzato L, Caprio M, Costa AN. A population-based study of cancer incidence in solid organ transplants from donors at various risk of neoplasia. *Transplantation*. 2007 Jan;83(1):13–6.
62. Moench K, Breidenbach T, Fischer-Fröhlich C-L, Barreiros AP, Kirste G, Samuel U. 6-Year Survey of Organ Donors with Malignancies in Germany. *Transplant J*. 2012 Nov;94(10S):208.
63. Birkeland SA, Storm H. Risk for tumor and other disease transmission by transplantation: a population-based study of unrecognized malignancies and other diseases in organ donors. *Transplantation*. 2002 Nov 1;74(10):1409–13.
64. Feng, Sandy, Buell JF, Cherikh WS, Deng MC, Hanto DW, Kauffman H. Organ donors with positive viral serology or malignancy: risk of disease transmission by transplantation. *Transplantation*. 2002 Dec 27;74(12):1657–63.
65. Fischer SA, Avery RK. Screening of Donor and Recipient Prior to Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9(SUPPL. 4):S7–18.
66. Levitsky J, Doucette K. Viral Hepatitis in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009 Dec;9(SUPPL. 4):S116–30.
67. Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, Kotton CN, Srinivasan A, Marty FM, *et al.* Transmission of Lymphocytic Choriomeningitis Virus by Organ Transplantation. *N Engl J Med*. 2006 May 25;354(21):2235–49.
68. Iwamoto M, Jernigan DB, Guasch A, Trepka MJ, Blackmore CG, Hellinger WC, *et al.* Transmission of West Nile Virus from an Organ Donor to Four Transplant Recipients. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa022987>. 2009 Oct 7;348(22):2196–203.
69. Lumbreras C, Sanz F, González A, Pérez G, Ramos MJ, Aguado JM, *et al.* Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):722–6.

70. Palacios G, Druce J, Du L, Tran T, Birch C, Briese T, *et al.* A New Arenavirus in a Cluster of Fatal Transplant-Associated Diseases. *N Engl J Med.* 2008 Mar 6;358(10):991–8.
71. Chui AKK, Herbertt K, Wang LS, Kyd G, Hodgeman G, Verran DJ, *et al.* Risk of tumor transmission in transplantation from donors with primary brain tumors: an Australian and New Zealand registry report. *Transplant Proc.* 1999 Feb 1;31(1–2):1266–7.
72. Kauffman HM, McBride MA, Cherikh WS, Spain PC, Delmonico FL. Transplant tumor registry: donors with central nervous system tumors¹. *Transplantation.* 2002 Feb 27;73(4):579–82.
73. Pokorna E, Vitko S. The fate of recipients of organs from donors with diagnosis of primary brain tumor. *Transpl Int.* 2001 Sep 1;14(5):346–7.
74. Domínguez-Gil B, Moench K, Watson C, Serrano MT, Hibi T, Asencio JM, *et al.* Prevention and Management of Donor-transmitted Cancer After Liver Transplantation: Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference. *Transplantation.* 2022;106(1):e12–29.
75. Dodson SF, Issa S, Araya V, *et al.* Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation* 1997; 64 (11): 1582.
76. Buell JF, Trofe J, Sethuraman G, Hanaway MJ, Beebe TM, Gross TG, *et al.* Donors with central nervous system malignancies: Are they truly safe? *Transplantation.* 2003 Jul 27 ;76(2):340–3.
77. Desai R, Neuberger J. Donor transmitted and *de novo* cancer after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;
78. Val-Bernal F, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Arias M. Glioblastoma multiforme of donor origin after renal transplantation: Report of a case. *Hum Pathol.* 1993 Nov 1;24(11):1256–9.
79. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens H-P, Neuhaus R, Thalmann U, Neuhaus P. Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int.* 1996 Jul 1;9(4):426–9.
80. Old SE, Burnet NG. Transmission of tumours by liver transplantation Cor pulmonale and tumour cell microemboli. 1998;352:1998.
81. Bernstein WB, Kemp JD, Kim GS, Johnson V V. Diagnosing leptomeningeal carcinomatosis with negative CSF cytology in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3281–4.
82. Fatt MA, Horton KM, Fishman EK. Transmission of metastatic glioblastoma multiforme from donor to lung transplant recipient. *J Comput Assist Tomogr.* 2008 ;32(3):407–9.
83. Kashyap R, Ryan C, Sharma R, Maloo MK, Safadjou S, Graham M, *et al.* Liver grafts from donors with central nervous system tumors: A single-center perspective. *Liver Transplant.* 2009;15(10):1204–8.

84. Deutsche Stiftung Organtransplantation Homepage-Englisch. Available from: <https://dso.de/homepage-english>
85. Gandhi MJ, Strong DM. Donor derived malignancy following transplantation: a review. *Cell Tissue Bank* 2007 84. 2007 Apr 12;8(4):267–86.
86. Beauchesne P, Soler C, Mosnier J-F. Diffuse vertebral body metastasis from a glioblastoma multiforme: a technetium-99m Sestamibi single-photon emission computerized tomography study: Case report. *J Neurosurg*. 2000 Nov 1;93(5):887–90.
87. Didelot A, Taillandier L, Grignon Y, Vespignani H, Beauchesne P. Concomitant bone marrow metastasis of a glioblastoma multiforme revealed at the diagnosis. *Acta Neurochir* 2006 1489. 2006 Aug 25;148(9):997–1000.
88. Beauchesne P. Extra-Neural Metastases of Malignant Gliomas: Myth or Reality? *Cancers (Basel)*. 2011 Mar;3(1):461.
89. Schweitzer T, Vince GH, Herbold C, Roosen K, Tonn J-C. Extraneural Metastases of Primary Brain Tumors. *J Neuro-Oncology* 2001 532. 2001;53(2):107–14.
90. Extraneural metastases of astrocytomas and glioblastomas clinicopathological study of two cases and review of literature - Pasquier - 1980 - *Cancer* - Wiley Online Library.
91. Beauchesne P. Extra-Neural Metastases of Malignant Gliomas: Myth or Reality? *Cancers (Basel)*. 2011;3:461–77.
92. Evan K Noch, Sameer F Sait, Shama Farooq, Tanya M Trippett, Alexandra M Miller, A case series of extraneural metastatic glioblastoma at Memorial Sloan Kettering Cancer Center, *Neuro-Oncology Practice*, 10.1093/nop/npaa083, (2021).
93. Liwnicz BH, Rubinstein LJ. The pathways of extraneural spread in metastasizing gliomas: A report of three cases and critical review of the literature. *Hum Pathol*. 1979 Jul 1;10(4):453–67.
94. Extra central nervous system metastases from cerebral glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinico-pathological remarks on our series of seven cases and critical review of the literature. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18468334/>
95. Shimizu H, Motomura K, Ohka F, Aoki K, Tanahashi K, Hirano M, *et al*. Multiple metastases to the bone and bone marrow from a 1p/19q-codeleted and IDH2-mutant anaplastic oligodendroglioma: a case report and literature review. *Neuro-Oncology Adv*. 2020 Jan 1;2(1).
96. Sanne J den Hartog, Anja van der Kolk, Annette Bruggink, Tatjana Seute, Pieter Wesseling, Joyce Wilbers, Pathology-proven extradural (“distant”) metastases of gliomas in adults in the Netherlands between 1971 and 2018: a systematic case series, *Neuro-Oncology Practice*, 10.1093/nop/npab006, (2021).

97. Extraneural metastases of central nervous system tumors - Hoffman - 1985 - Cancer - Wiley Online Library Available from:
[https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142\(19851001\)56:7+ %3C1778::AID-CNCR2820561309 %3E3.0.CO;2-I](https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142(19851001)56:7+ %3C1778::AID-CNCR2820561309 %3E3.0.CO;2-I)
98. Huikai Zhang, Fanen Yuan, Yangzhi Qi, Baohui Liu, Qianxue Chen, Circulating Tumor Cells for Glioma, *Frontiers in Oncology*, 10.3389/fonc.2021.607150, 11, (2021).
99. Lewis GD, Rivera AL, Tremont-Lukats IW, Ballester-Fuentes LY, Jonathan Zhang Y, Teh BS. GBM skin metastasis: a case report and review of the literature. *CNS Oncol*. 2017;6(3):203–9.
100. Di JA, Carvalho V, Chaul De Lima Barbosa C, Feher O, Vinicius M, Maldaun C, *et al*. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. *REV ASSOC MED BRAS*. 2019 [cited 2021 Sep 13];65(3):460–8.
101. Carvalho JADV, Barbosa CC de L, Feher O, Maldaun MVC, Camargo VP de, Moraes FY, *et al*. Systemic dissemination of glioblastoma: literature review. *Rev Assoc Med Bras*. 2019 Mar 1;65(3):460–8.
102. Chapman JR, Webster AC, Wong G. Cancer in the Transplant Recipient. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013 Jul;3(7).
103. 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 May;21(5):852.
104. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying High Risk Groups and Quantifying Absolute Risk of Cancer After Kidney Transplantation: A Cohort Study of 15 183 Recipients. *Am J Transplant*. 2007 Sep 1;7(9):2140–51.
105. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004 Jun 27;77(12):1777–82.
106. Law BK. Rapamycin: An anti-cancer immunosuppressant? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct 1;56(1):47–60.
107. Lah TT, Novak M, Breznik B. Brain malignancies: Glioblastoma and brain metastases. *Semin Cancer Biol*. 2020 Feb 1;60:262–73.
108. Mentlein R, Hattermann K, Held-Feindt J. Lost in disruption: Role of proteases in glioma invasion and progression. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2012 Apr 1;1825(2):178–85.
109. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007 1145. 2007 Sep 6;114(5):443–58.
110. Cuddapah VA, Robel S, Watkins S, Sontheimer H. A neurocentric perspective on glioma invasion.

111. Scherer HJ. Structural Development in Gliomas. *Am J Cancer*. 1938 Nov 1;34(3):333–51.
112. Breznik B, Motaln H, Turnšek TL. Proteases and cytokines as mediators of interactions between cancer and stromal cells in tumours. *Biol Chem*. 2017 Jul 1;398(7):709–19.
113. Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell*. 2017 Mar 13;31(3):326–41.
114. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001 Nov 1;414(6859):105–11.
115. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
116. Ignatova TN, Kukekov VG, Laywell ED, Suslov ON, Vrionis FD, Steindler DA. Human cortical glial tumors contain neural stem-like cells expressing astroglial and neuronal markers *in vitro*. *Glia*. 2002 Sep;39(3):193–206.
117. Hemmati HD, Nakano I, Lazareff JA, Masterman-Smith M, Geschwind DH, Bronner-Fraser M, *et al*. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Dec 9;100(25):15178.
118. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, *et al*. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nat* 2004 4327015. 2004 Nov 18;432(7015):396–401.
119. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, Vitis S De, *et al*. Isolation and Characterization of Tumorigenic, Stem-like Neural Precursors from Human Glioblastoma. *Cancer Res*. 2004 Oct 1;64(19):7011–21.
120. Chen J, Li Y, Yu T-S, McKay RM, Burns DK, Kernie SG, *et al*. A restricted cell population propagates glioblastoma growth following chemotherapy. *Nature*. 2012 Aug 23;488(7412):522.
121. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, *et al*. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nat* 2006 4447120. 2006 Oct 18;444(7120):756–60.
122. Iwadate Y. Epithelial-mesenchymal transition in glioblastoma progression (Review). *Oncol Lett*. 2016 Mar 1;11(3):1615–20.
123. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2018 202. 2018 Nov 20;20(2):69–84.
124. Weidenfeld K, Barkan D. EMT and Stemness in Tumor Dormancy and Outgrowth: Are They Intertwined Processes? *Front Oncol*. 2018 Sep 12;0(SEP):381.
125. Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Res*. 2019 Jun 15 ;79(12):3011–27.
126. Lathia JD, Mack SC, Mulkearns-Hubert EE, Valentim CLL, Rich JN. Cancer stem cells in glioblastoma. 2015.

127. Brennan CW, Verhaak RGW, McKenna A, Campos B, Noushmehr H, Salama SR, *et al.* The somatic genomic landscape of glioblastoma. *Cell*. 2013;155(2):462.
128. Network TCGAR. Erratum: Corrigendum: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2013;494(7438):506–506.
129. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, *et al.* Integrated Genomic Analysis Identifies Clinically Relevant Subtypes of Glioblastoma Characterized by Abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98–110.
130. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, *et al.* Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157–73.
131. Vlashi E, Lagadec C, Vergnes L, Matsutani T, Masui K, Poulou M, *et al.* Metabolic state of glioma stem cells and nontumorigenic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16062–7.
132. Li Z, Bao S, Wu Q, Wang H, Eyler C, Sathornsumetee S, *et al.* Hypoxia-Inducible Factors Regulate Tumorigenic Capacity of Glioma Stem Cells. *Cancer Cell*. 2009;15(6):501–13.
133. Killela PJ, Pirozzi CJ, Healy P, Reitman ZJ, Lipp E, Rasheed BA, *et al.* Mutations in IDH1, IDH2, and in the TERT promoter define clinically distinct subgroups of adult malignant gliomas. *Oncotarget*. 2014;5(6):1515–25.
134. Lubanska D, Porter LA. The atypical cell cycle regulator Spy1 suppresses differentiation of the neuroblastoma stem cell population. *Oncoscience*. 2014;1(5):336–48.
135. Rheinbay E, Suvà ML, Gillespie SM, Wakimoto H, Patel AP, Shahid M, *et al.* An Aberrant Transcription Factor Network Essential for Wnt Signaling and Stem Cell Maintenance in Glioblastoma. *Cell Rep*. 2013;3(5):1567–79.
136. Day BW, Stringer BW, Boyd AW. Eph receptors as therapeutic targets in glioblastoma. *Br J Cancer*. 2014;111(7):1255–61.
137. Joo KM, Kim SY, Jin X, Song SY, Kong DS, Lee JI, *et al.* Clinical and biological implications of CD133-positive and CD133-negative cells in glioblastomas. *Lab Invest*. 2008;88(8):808–15.
138. Jin X, Jeon HM, Jin X, Kim EJ, Yin J, Jeon HY, *et al.* The ID1-CULLIN3 Axis Regulates Intracellular SHH and WNT Signaling in Glioblastoma Stem Cells. *Cell Rep*. 2016;16(6):1629–41.
139. Yeoman CJYHDDCMSRIM and IKOC. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(5):139–48.
140. Charles NA, Holland EC, Gilbertson R, Glass R, Kettenmann H. The brain tumor microenvironment. *Glia*. 2012;60(3):502–14.
141. Lathia JD, Gallagher J, Heddleston JM, Wang J, Eyler CE, MacSwords J, *et al.* Integrin Alpha 6 regulates glioblastoma stem cells. *Cell Stem Cell*. 2010;6(5):421–32.

142. Fan X, Khaki L, Zhu TS, Soules ME, Talsma CE, Gul N, *et al.* NOTCH Pathway Blockade Depletes CD133-Positive Glioblastoma. *Stem Cells*. 2010;28(1):5–16.
143. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–74.
144. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(9):623–35.
145. Fecci PE, Mitchell DA, Whitesides JF, Xie W, Friedman AH, Archer GE, *et al.* Increased regulatory T-cell fraction amidst a diminished CD4 compartment explains cellular immune defects in patients with malignant glioma. *Cancer Res*. 2006;66(6):3294–302.
146. Batchelor TT, Sorensen AG, Tomaso E, Duda DG, Cohen KS, Kozak KR, *et al.* NIH Public Access. 2009;11(1):83–95.
147. Mushak P. Hormesis: A brief reply to an advocate. *Environ Health Perspect*. 2010;118(4):153.
148. Zhu TS, Costello MA, Talsma CE, Flack CG, Jessica G, Hamm LL, *et al.* NIH Public Access. 2012;71(18):6061–72.
149. Lostutter T.W., Lewis M.A., Concrance JM., Neighbors C. LM. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2014;23(1):1–7.
150. Mehlen P, Puisieux A. Metastasis: a question of life or death. *Nat Rev Cancer* 2006 66. 2006 Jun;6(6):449–58.
151. Müller C, Holtschmidt J, Auer M, Heitzer E, Lamszus K, Schulte A, *et al.* Cancer: Hematogenous dissemination of glioblastoma multiforme. *Sci Transl Med*. 2014 Jul 30;6(247).
152. Kozłowska A, Topchyan P, Kaur K, Tseng HC, Teruel A, Hiraga T, *et al.* Differentiation by NK cells is a prerequisite for effective targeting of cancer stem cells/poorly differentiated tumors by chemopreventive and chemotherapeutic drugs. *J Cancer*. 2017;8(4):537–54.
153. Gritsenko PG, Iliina O, Friedl P. Interstitial guidance of cancer invasion. *J Pathol*. 2012 Jan 1;226(2):185–99.
154. Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT. Extracellular matrix of the central nervous system: from neglect to challenge. *Histochem Cell Biol* 2008 1304. 2008 Aug 12 [cited 2021 Sep 15];130(4):635–53.
155. Joester A, Faissner A. The structure and function of tenascins in the nervous system. *Matrix Biol*. 2001 Feb 1;20(1):13–22.
156. Tucić M, Stamenković V, Andjus P. The Extracellular Matrix Glycoprotein Tenascin C and Adult Neurogenesis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Apr 29;0:1106.

157. Martina E, Degen M, Rüegg C, Merlo A, Lino MM, Chiquet-Ehrismann R, *et al.* Tenascin-W is a specific marker of glioma-associated blood vessels and stimulates angiogenesis *in vitro*. *FASEB J.* 2010 Mar;24(3):778.
158. Martinez K. Algunos aspectos éticos de la donación y el trasplante. *Anales Sis San Navarra.* 2006, vol.29, suppl.2, pp.15-24.
159. Ortiz Lluca E. Bioética Personalista Y Bioética Utilitarista Personalist Bioethics and Utilitarian Bioethics. *Cuad Bioética.* 2013;XXIV(1):57–66.
160. Scheunemann LP, White DB. The ethics and reality of rationing in medicine. Vol. 140, *Chest.* American College of Chest Physicians; 2011. p. 1625–32.
161. Población por comunidades y ciudades autónomas y sexo.(2853). Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2853#!tabs-tabla>
162. Argentina De Radiología S, Hrescak AO, Cinthya M, Socolsky ;, Godfrey GA, Hounsfield N. *Revista Argentina de Radiología. Rev Argentina Radiol.* 2012;76:331–41.
163. Gaby Esthela Tiznado Orozco. *Revista Tamé. Cómo nace la tomografía.* 2014;3(8):2014.
164. Historia de la Resonancia Magnética. Available from: <https://www.grupogamma.com/historia-resonancia/>
165. Buell JF, Gross T, Alloway RR, Trofe J, Woodle ES. Central nervous system tumors in donors: Misdiagnosis carries a high morbidity and mortality. *Transplant Proc.* 2005;37(2):583–4.
166. Warrens AN, Birch R, Collett D, Daraktchiev M, Dark JH, Galea G, *et al.* Advising potential recipients on the use of organs from donors with primary central nervous system tumors. *Transplantation.* 2012 Feb 27;93(4):348–53.
167. Sheehy E, Conrad SL, Brigham LE, Luskin R, Weber P, Eakin M, *et al.* to Ms. Sheehy at the Association of Organ Procurement Organizations, 1364 Beverly Rd., Suite 100, McLean, VA 22101, or at organdonation@aopo.org. Vol. 349, *N Engl J Med.* 2003.
168. Schnitzler MA, Whiting JF, Brennan DC, Lentine KL, Desai NM, Chapman W, *et al.* The life-years saved by a deceased organ donor. *Am J Transplant.* 2005;5(9):2289–96.
169. Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Transplantation of Organs and Tissues of Human Origin *.
170. Data - OPTN. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/>
171. Organ Donation Statistics | organdonor.gov. Available from: <https://www.organdonor.gov/learn/organ-donation-statistics>
172. Active organ waiting list in the United Kingdom 2021 | Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/519812/active-organ-waiting-list-united-kingdom-uk/>

173. Patient deaths on organ transplant waiting list 2021 | Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/519829/patient-deaths-on-organ-transplant-waiting-list-united-kingdom-uk/>
174. Facts and statistics | DonateLif. Available from: <https://www.donatelife.gov.au/about-donation/frequently-asked-questions/facts-and-statistics>
175. Korea Organ Donation Agency - Brain death organ donation, tissue donation - Information field - Donation statistics - Donation trend by year. Available from: <https://www.koda1458.kr/info/trend.do>
176. KODA Bridge for Life Annual Report - vadesign2. Available from: <https://vadesign.co.kr/KODA-Bridge-for-Life-Annual-Report-2>
177. Organ transplant waiting list in Germany 2019 | Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/538312/number-of-patients-active-on-organ-transplant-waiting-list-in-germany/>
178. Organ donation: Germany debates how to get people on the list | News | DW | 26.06.2019. Available from: <https://www.dw.com/en/organ-donation-germany-debates-how-to-get-people-on-the-list/a-49361641>
179. Italy: organ transplant waiting list 2020 | Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/538332/number-of-patients-active-on-organ-waiting-list-in-italy/>
180. Italy: deaths while on organ transplant waiting list 2019 | Statista. Available from: <https://www.statista.com/statistics/540076/patient-deaths-on-organ-transplant-waiting-list-in-italy/>
181. Rosa G de la, Domínguez-Gil B, Matesanz R, Ramón S, Alonso-Álvarez J, Araiz J, *et al.* Continuously Evaluating Performance in Deceased Donation: The Spanish Quality Assurance Program. *Am J Transplant.* 2012 Sep 1;12(9):2507–13.
182. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Sede Electrónica - Ciudadanos - Trámites. Available from: <https://sede.mscbs.gob.es/gl/ciudadanos/procAdministrativos.do?tipo=listarxOrgano&id=EA0044080>
183. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante cardíaco y cardiopulmonar. 2020;93.
184. ONT. Actividad De Donación Y Trasplante Hepático España 2020. 2020;
185. ONT. Actividad de donación y trasplante renal. España. 2020;XII:93.
186. Perović S, Janković S. Renal transplantation vs hemodialysis: Cost-effectiveness analysis. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(8):639–44.
187. Silva SB, Caulliraux HM, Araújo CAS, Rocha E. Uma comparação dos custos do

- transplante renal em relação às diálises no Brasil. *Cad Saude Publica*. 2016;32(6):1–13.
188. Patel, Bhattacharya J, Vyas RK, Suryanarayana U. An audit of brain tumor patients treated in 5 years at a single institute: Our regional cancer center experience. *J Cancer Res Ther*. 2020 Oct;16(6):1466.
 189. Best B, Nguyen HS, Doan NB, Gelsomino M, Shabani S, Ahmadi Jazi G, *et al*. Causes of death in glioblastoma: Insights from the SEER database. *J Neurosurg Sci*. 2019 Apr 1;63(2):121–6.
 190. Silbergeld DL, Rostomily RC, Alvord EC. The cause of death in patients with glioblastoma is multifactorial: clinical factors and autopsy findings in 117 cases of supratentorial glioblastoma in adults. *J Neurooncol*. 1991 Apr;10(2):179–85.
 191. Tema 5.- Tumores del Sistema Nervioso Central: II - Unidad de Neurocirugía RGS. Available from: <https://neurorgs.net/docencia-index/uam/tema5-tumores-sns-ii/>
 192. Eccher A, Girolami I, Marletta S, Brunelli M, Carraro A, Montin U, *et al*. Donor-Transmitted Cancers in Transplanted Livers: Analysis of Clinical Outcomes. *Liver Transplant*. 2021 Jan 1;27(1):55–66.
 193. Toossi S, Lomen-Hoerth C, Josephson SA, Gropper MA, Roberts J, Patton K, *et al*. Organ donation after cardiac death in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 Feb 1;71(2):154–6.
 194. Smith TJ, Vota S, Patel S, Ford T, Lyckholm L, Bhushan A, *et al*. Organ Donation after Cardiac Death from Withdrawal of Life Support in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. <https://home.liebertpub.com/jpm> . 2012 Jan 23;15(1):16–9.
 195. Please A, All A. Prevention and Management of Donor-Transmitted Cancer After Liver Transplantation : Guidelines From the ILTS-SETH Consensus Conference.
 196. Donor Transmitted Malignancies - Get your full text copy in PDF #8004 | Annals of Transplantation. Available from: <https://www.annalsoftransplantation.com/download/index/idArt/8004>
 197. Home - GODT. Available from: <http://www.transplant-observatory.org/>

Anexos.

Anexo 1. Informe del Comité Ético Hospital clínico universitario Virgen de la Arrixaca



Arrixaca

Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 29/06/2021, acta 06/2021 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Juan Antonio Encarnación Navarro** referida al estudio:

Título: Donación de órganos en pacientes con tumor maligno primario cerebral

Código Interno: 2021-5-13-HCUVA

Versión Protocolo Evaluada: Mayo 2021

1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por el **Dr. Juan Antonio Encarnación Navarro** como investigador principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 29 de junio de 2021

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos

NHC	
Edad	
Sexo	
Diagnóstico	
Fecha de diagnóstico	
Área de salud	
Tratamientos	
Tipo QT	
Líneas QT	
Dosis RT	
DVP	Sí/No
Bevacizumab	Sí/No
Deterioro franco/Progresión	Sí/No
Fecha Deterioro franco/Progresión	
Muerte	Sí/No
Fecha muerte	
Edad Muerte	
Causa muerte	
Supervivencia (meses)	
Muerte hospital	Sí/No
Antecedentes (HTA, DM DLP, Tóxicos)	
Estudio de extensión	Sí/No
Tipo de estudio de extensión	
Otro tumor	
Diseminación	Sí/No

Tipo de diseminación	
Fecha última analítica	
Valor Bilirrubina	
Valor INR	
Valor GOT	
Valor GPT	
Valor Gamma GT	
Valor FA	
Valor Actividad Protrombina	
Aclaramiento	
Valor creatinina	
Valor NT-ProBNP	
Valor Troponina	
Valor de infección concurrente (PCR)	
Valor de infección concurrente (Procalcitonina)	
Ecocardio	
Infección	Sí/No
Tipo Infección	

Anexo 4. Correos electrónicos con los diferentes autores



Michael G Ison

Thanks for your email - I have nothing more than is in our paper.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21645251/>

Michael G. Ison, MD MS FIDSA FAST
Professor, Divisions of Infectious Diseases and Organ Transplantation
Northwestern University Feinberg School of Medicine

Medical Director, Transplant & Immunocompromised Host Infectious Diseases Service
Northwestern University Comprehensive Transplant Center

Director, Center for Clinical Research
Northwestern University Clinical and Translational Sciences Institute

Editor-in-Chief, *Transplant Infectious Disease* Journal



Nalesnik, Michael

Dear Juan,

I do not know what patient you are referring to, since you did not provide any specifics. If you are referring to a patient at our institution, I am constrained by HIPAA in terms of giving out information.

Best regards,
Mike


Michael A Nalesnik, MD
Professor of Pathology
Medical Director, Histology and Immunocytochemistry Laboratories
Division of Transplantation and Hepatic Pathology
UPMC Montefiore Rm E738



Stuart Grossman

Juan,

Thanks for the note. I like your doctorate project. I do know about the two papers on this one case. Both groups did this independently not knowing about the efforts until the papers were published. You may also have found our other report on the same problem (see slide below). These two papers helped convince authorities that GBM patients should not be used as donors.

Importance of Host Immune Status	Transmission of Glioblastoma Multiforme After Bilateral Lung Transplantation
<p>Transmission of glioblastoma multiforme following bilateral lung transplantation from an affected donor: Case study and review of the literature</p> <p><small>Mary Y. Armanios,¹ Stuart A. Grossman, Stephen C. Yang, Barbara White, Alex Perry, Peter C. Burger, and Jonathan B. Cohen</small></p> <p>Neuro-Oncology JULY 2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bilateral lung transplants for young patient with pulmonary fibrosis. At surgery hilar lymph node removed and found to contain GBM ○ Other patients received his, liver, heart and kidneys ○ 4 months later -- pulmonary infiltrates and nodules ○ Lung biopsy confirmed metastatic GBM ○ Patient who received donor liver also died of GBM 	<p><small>Chen H, Shah AS, Rirgis RE, Grossman SA Journal of Clinical Oncology, 2008</small></p> <ul style="list-style-type: none"> • 47 yo died of an acute intracranial bleed and at autopsy was found to have a GBM • Lungs, liver, pancreas, and kidneys were transplanted into 5 patients. • September 2005: Lungs sent to Hopkins for a 56 yo with end-stage COPD. Patient informed of donor autopsy results. • December 2006: Cough, dyspnea, Chest CT with multiple nodules, pleural effusions and mediastinal adenopathy. Lung biopsy consistent with GBM. <ul style="list-style-type: none"> • Died two months after presentation (17mo post transplant) with metastatic GBM. • Other organ recipients did not develop GBM <p style="text-align: right;"></p>



Juan Antonio Encarnacion

Para: Joseph.buell@HCAhealthcare.com



Dear Dr Buell,

I am Juan Antonio Encarnación. I work in a hospital in Murcia, Spain, and I am interested in learning about your work at the IPITTR. I am doing a doctorate in donors with brain tumors and I would be interested in knowing how you reported the transmissions of these donors, if they all had PA from the donor and the recipient and if there was any imaging test before or after the transmission. Also, if possible, find out if the patients died in these transmissions and if an autopsy was performed.

Thank you very much for your attention.