



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**EFFECTOS BUCODENTALES ASOCIADOS A FÁRMACOS  
UTILIZADOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN  
PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JAZMÍN GARCÍA ESCOBAR

TUTORA: Mtra. CLAUDIA PATRICIA MEJÍA VELÁZQUEZ

MÉXICO, Cd. Mx.

2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi amada universidad, por permitirme disfrutar de sus instalaciones y de todo el conocimiento que en ella hay.

A mis padres, a quienes agradezco el amor, el apoyo incondicional, la confianza y las ilusiones depositadas en mí y en este sueño que emprendí desde pequeña, por cada uno de los sacrificios que como familia hicieron por ayudarme a cumplir uno de mis más grandes sueños. Hoy puedo decir que cada desvelo y cada situación adversa valieron la pena.

A mis amigos y cada persona detrás de este logro, pacientes, cada miembro de mi familia, profesores; que sin duda alguna dejaron huellas y enseñanzas que llevaré para toda la vida, pero en especial a Antonio Gómez que a lo largo de la carrera además de un gran apoyo en la materia, se convirtió en un amigo muy querido y en un pilar importante en la conclusión de mis estudios, a la familia Brito Alatorre por brindarme su apoyo cuando lo necesite.

En la recta final agradezco con especial cariño a Mildred por ser además de una gran colega una gran amiga, a mi amor y compañero de vida, Alejandro, por todo el amor, cariño y comprensión, por ser un gran apoyo y motivación día a día. Aurea, Euri, Brenda y en general a todas en el consultorio, gracias por las porras y la confianza, a mi jefe Edgar por apoyarme y no limitarme en este último paso.

A mi asesora de tesis, por la paciencia y el apoyo brindado en este proceso.

Gracias.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	6
<b>1. GENERALIDADES</b> .....	7
1.1 Anatomía y fisiología renal .....	7
1.2 Insuficiencia Renal Crónica .....	12
<b>2. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL</b> .....	16
2.1 Estado postrasplante .....	16
<b>3. TERAPIA INMUNOSUPRESORA</b> .....	18
3.1 Tipos.....	18
3.1.1 Terapia de prevención .....	18
3.1.2 Terapia de rescate.....	18
3.1.3 Terapia de inducción.....	18
3.1.4 Terapia combinada.....	19
<b>4. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE TRASPLANTE RENAL</b> .....	20
4.1 Inhibidores de calcineurina .....	20
4.1.1 Ciclosporina A.....	20
4.1.2 Tracolimus (FK506).....	21
4.2 Inhibidores de rapamicina en mamíferos MTOR .....	22
4.2.1 Sirolimus y Everolimus .....	22
4.3 Agentes antiproliferativos.....	23
4.3.1 Azatioprina .....	23
4.3.2 Micofenolato de Mofitelo .....	24
4.4 Anticuerpos mono/policlonales.....	24
4.4.2 Basiliximab (Simulect) .....	25
4.4.3 Daclizumab .....	26
4.5 Corticoesteroides .....	26

<b>5. MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS A LOS FARMACOS USADOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL .....</b>	<b>27</b>
<b>5.1 Agrandamiento gingival .....</b>	<b>27</b>
<b>5.2 Infecciones Oportunistas .....</b>	<b>29</b>
5.2.1 Infecciones micóticas .....	32
5.2.2 Infecciones bacterianas .....	34
5.2.3 Infecciones virales .....	35
<b>5.3 Neoplasias.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>45</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>46</b>

## INTRODUCCIÓN

El trasplante en la actualidad, se considera una estrategia para mejorar la supervivencia en pacientes con enfermedades crónicas irreversibles. Se puede decir que es una forma de mejorar la calidad de vida del enfermo, en la cual se debe evaluar y perseguir un equilibrio entre el beneficio del mismo y el riesgo de complicaciones, entre ellas la infección.

Los pacientes que reciben un trasplante renal se encuentran en riesgo constante de rechazo del órgano, por lo que se instauran medidas para prevenirlo, mismas que paradójicamente pueden poner en riesgo la salud del paciente de no tener un manejo adecuado.

La presente investigación se refiere a las consecuencias a nivel oral por el uso de fármacos inmunosupresores, como terapia en pacientes que han recibido trasplante renal, para evitar su rechazo.

El tratamiento inmunosupresor es el elemento de mayor riesgo etiológico en la aparición y desarrollo de los trastornos metabólicos por falla en la función orgánica por lo que el manejo odontológico en este grupo de pacientes conlleva acciones previas y posteriores a la cirugía, por tal, es importante conocer, el estado de salud del paciente post trasplante, las fases que atravesará y los diversos grados de disfunción a causa del consumo prolongado de la terapia inmunosupresora y los efectos de la misma en los tejidos orales.

Es de gran importancia identificar las lesiones bucales, ya que nos indican condiciones sistémicas de riesgo o disfunción e incluso rechazo del órgano trasplantado.

## **OBJETIVO**

Conocer e identificar los efectos bucodentales asociados a fármacos utilizados en la terapia inmunosupresora en paciente con trasplante renal.

# 1. GENERALIDADES

## 1.1 Anatomía y fisiología renal

Los riñones son órganos pares, rojizos en forma de alubia, localizados entre el peritoneo y la pared posterior del abdomen a cada lado, a la altura de la última vertebra torácica y 3ª lumbar. Debido a la posición del hígado sobre él, el riñón derecho está más descendido que el izquierdo.

Cada riñón mide entre 10-12 cm de largo por 5-7 cm de ancho y 3 cm de espesor. Su peso oscila en el hombre de 90-200 gr, el cual disminuye con la edad.

Cuentan con un borde interno, cerca del centro de este borde, se encuentra el hilio renal, por el cual emerge el uréter, los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y nervios.

Cada riñón está cubierto por tres capas:

- **Cápsula fibrosa:** es la capa más profunda, lisa y transparente, de tejido conectivo denso. Es una barrera contra traumatismos y mantiene la forma del riñón.
- **Cápsula adiposa:** tejido adiposo que rodea la cápsula renal. Brinda protección contra traumas y sostiene a los riñones dentro de la cavidad abdominal.
- **Fascia renal:** es una capa fina de tejido conectivo denso irregular. Fija al riñón a las estructuras que lo rodean y a la pared abdominal.

Histológicamente se divide en dos regiones

1. **Corteza renal** (superficial y lisa): de color rojo amarillento, es una zona próxima a la cápsula fibrosa del riñón, esta se divide en dos zonas:

- *Zona cortical externa o periférica*, aquí se aloja el 80% de las nefronas y solo sus acodaduras se encuentran en la médula.
- *Zona yuxtamedular*



2. **Médula renal** (profunda): consta de partes ascendentes y descendentes (túbulos rectos proximal y distal), de las asas de las nefronas y las porciones terminales de los túbulos colectores y conductos papilares

La corteza renal y las pirámides renales forman el parénquima, es decir, la parte funcional del riñón. Dentro del parénquima se encuentran las unidades funcionales del riñón, las nefronas. (Fig.1)<sup>1</sup>

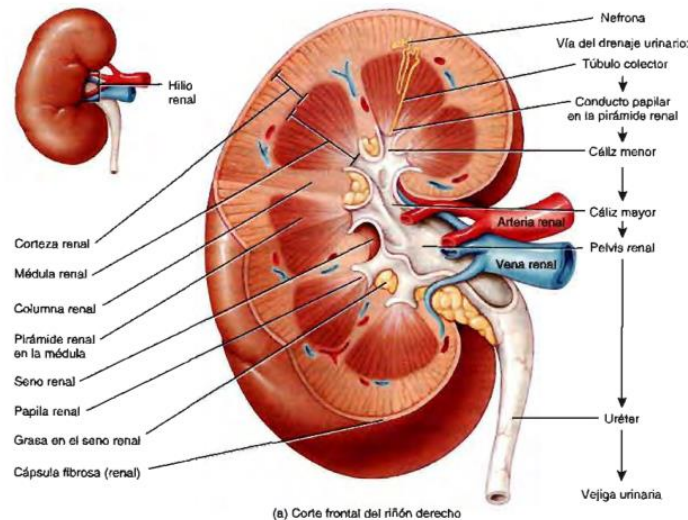


FIGURA1. Corte frontal del riñón. Estructura anatómica.

### *Nefrona.*

La nefrona es la unidad anatómica y funcional del riñón. Consta de dos partes:

1. **Corpúsculo renal.** Es donde se lleva a cabo el filtrado del plasma. El corpúsculo renal está compuesto por:
  - Glomérulo el cual es una red de capilares.
  - Capsula glomerular o de Bowman la cual es una cubierta epitelial de pared doble que rodea los capilares glomerulares. Es aquí donde se filtra el plasma sanguíneo.
2. **Túbulo renal.** Corresponde al sitio al que pasa el líquido filtrado de la capsula glomerular en el siguiente orden:
  - a. Túbulo contorneado proximal
  - b. Asa de Henle

- i. Rama descendente
- ii. Rama ascendente.
- c. Túbulo contorneado distal
- d. Túbulo colector
- e. Conductos papilares
- f. Cálices menores

### *Irrigación e inervación*

Los riñones reciben entre el 20 y 25% del gasto cardiaco a través de las arterias renales derecha e izquierda. El flujo sanguíneo renal de un adulto es alrededor de 1200 mL por minuto.

Dentro del riñón la arteria renal se divide en arterias segmentarias, estas dan ramas que ingresan al parénquima, llegan como arterias intertubulares a las columnas entre las pirámides, cuando pasan entre la médula renal y la corteza, se les conoce como arterias arcuatas o arciformes, estas últimas se dividen dando lugar a las arterias interlobulillares que entran a la corteza y dan las ramas arteriolas aferentes.

Cada nefrona recibe una arteriola aferente que se divide en una red capilar profusa conocida como glomérulo.

Los capilares glomerulares forman la arteria eferente que lleva sangre fuera del glomérulo. Esto se encuentra en medio de 2 arteriolas, en lugar de arteriola y vénula.

La arteriola eferente da ramas para formar capilares peritubulares, estas a las vénulas interlobulillares, que drenan a las venas arcuatas. La sangre abandona el riñón por la vena renal, saliendo por el hilio hacia la vena cava inferior (Fig. 2)<sup>1</sup>

Los nervios renales se originan en el ganglio celiaco, pasan a través del plexo renal hacia los riñones.

Los nervios simpáticos proceden de los nervios esplácnicos y ganglios simpáticos lumbares (L1 y L2) y los parasimpáticos del vago.

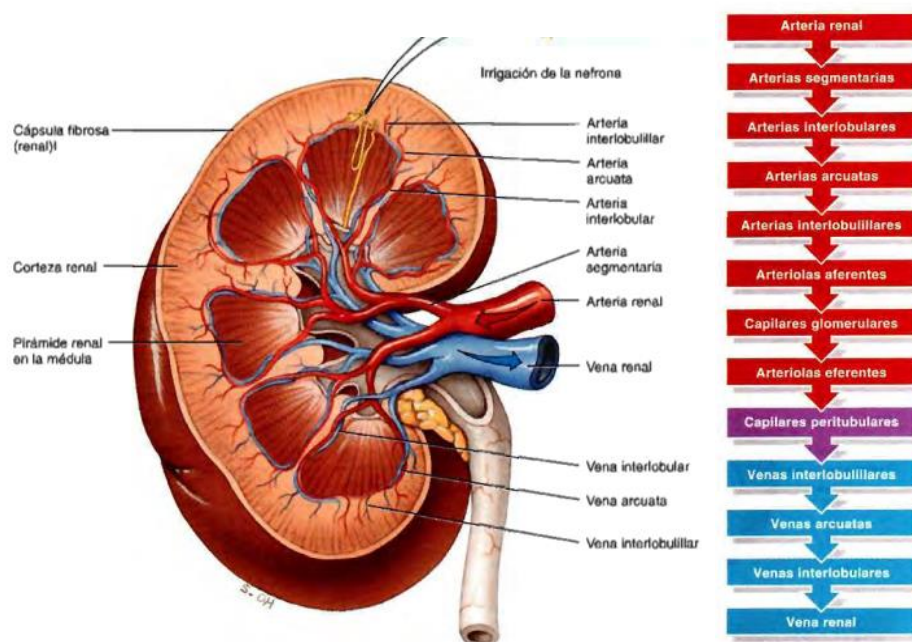


FIGURA 2 Trayecto del flujo sanguíneo.

### *Fisiología renal*

A los riñones les compete la mayor actividad del aparato urinario, sus principales funciones se agrupan de la siguiente manera:

- **Regulación de la composición iónica de la sangre.** Ayudan a regular los niveles plasmáticos de sodio, potasio, calcio, cloruro y fosfato.
- **Regulación del pH sanguíneo** a través de la excreción de hidrogeno en la orina y conservación de bicarbonato lo que permite amortiguar los hidrógenos de la sangre. Regulando así el pH sanguíneo.
- **Regulación del volumen plasmático** conservando o eliminando agua en la orina.
  - a. Un aumento en el volumen plasmático, aumenta la presión arterial.
  - b. La disminución en el volumen plasmático genera disminución de la presión arterial.

- **Regulación de la presión arterial** mediante la secreción de renina para la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Un aumento de la secreción de renina ocasiona un ascenso de la presión arterial.
- **Mantenimiento de la osmolaridad sanguínea:** regulando la pérdida de agua y de solutos por separado, en la orina.
- **Producción de hormonas.** En los riñones se producen dos hormonas, el calcitriol para la homeostasis del calcio y la eritropoyetina para la producción de glóbulos rojos.
- **Regulación de la glucosa en sangre.** Los riñones usan la glutamina para la gluconeogénesis, la síntesis de nuevas moléculas de glucosa y luego liberar glucosa a la sangre para mantener su nivel normal.
- **Excreción de desechos y sustancias extrañas** mediante la formación de orina se eliminan desechos que son producto de reacciones metabólicas: por ejemplo: amoniaco, urea, bilirrubina (Fig. 3)<sup>1</sup>

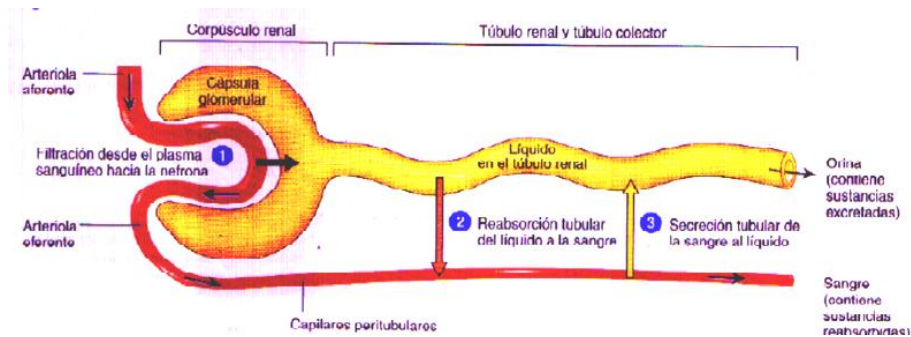


FIGURA 3 Relación de la nefrona con sus 3 funciones básicas: Filtración, reabsorción y secreción.

Para producir orina, las nefronas y los túbulos colectores realizan 3 procesos básicos.

- Filtración glomerular
- Reabsorción tubular
- Secreción tubular.

**Filtración glomerular:** Es el primer paso de la producción de orina, el agua y la mayor parte de los solutos en el plasma sanguíneo se movilizan a la capsula de Bowman y después al túbulo renal.

**Reabsorción tubular:** A lo largo del túbulo renal y túbulo colector, las células tubulares reabsorben el 99% de agua filtrada y solutos útiles. Estos regresan a la sangre por los capilares peri tubulares y los vasos rectos.

Es importante distinguir entre los procesos de reabsorción y absorción a nivel renal.

- Reabsorción: regreso de sustancias al torrente sanguíneo
- Absorción: ingreso de sustancias nuevas al organismo.

**Secreción Tubular:** A lo largo del túbulo renal y colector, las células tubulares secretan sustancias (desechos, fármacos, iones), removiéndolas de la sangre.

Mediante la filtración, reabsorción y secreción las nefronas mantienen la homeostasis del volumen sanguíneo y su composición (Fig.4).<sup>1</sup>

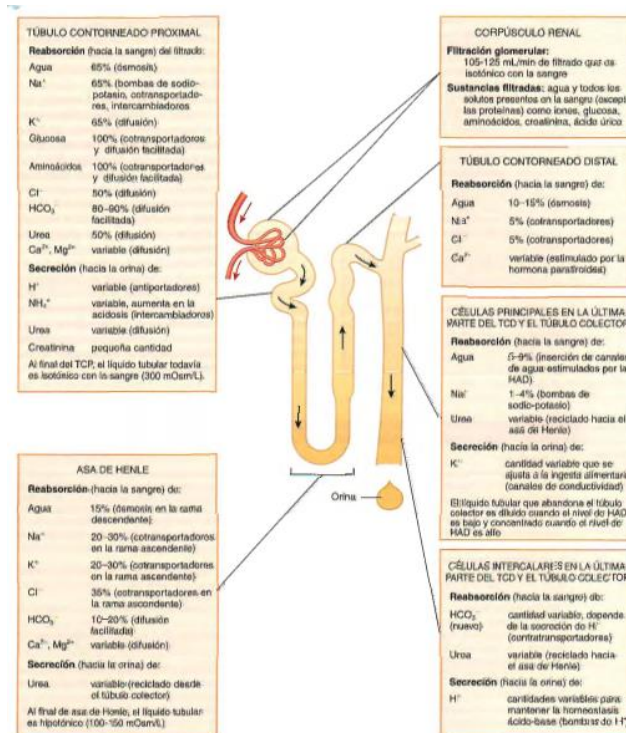


FIGURA 4. Resumen de la filtración, absorción y secreción en la nefrona y el túbulo colector.

## 1.2 Insuficiencia Renal Crónica

La insuficiencia renal crónica puede definirse como cualquier daño estructural renal o pérdida progresiva, irreversible de la tasa de filtración glomerular, sea cual

fuere la causa que lo condicione, que se traduce en uremia, con implicaciones en la salud y que en su estado final es incompatible con la vida.<sup>2,3</sup>.

### *Etiopatogenia*

Existen factores que aumentan la susceptibilidad para padecer enfermedad renal crónica, aunque son múltiples las causas, las más comunes son glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefrosclerosis e hipertensión arterial.

La pérdida de nefronas condiciona cambios interglomerulares con aumento de la presión, proteinuria y respuestas proinflamatorias. Esto degenera en pérdida de más nefronas finalizando con terapia renal sustitutiva.

Los mecanismos de progresión se deben, a que una vez que la causa primaria ha ocasionado destrucción de nefronas se ponen en marcha mecanismos para reemplazar su función ocasionando hipertrofia e hiperfiltración de los glomérulos restantes, que si no se corrige terminarán por destruirlos progresivamente.

### *Clasificación*

La clasificación de los estadios se realiza según el deterioro de la función renal. Según la Kidney Disease: Improving Global Outcomes KDIGO 2012. (Tabla 1)<sup>2</sup>.

Categorías del filtrado glomerular.		
Estadio	Descripción	Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
G1	FGe normal o elevado	≥90
G2	Ligero deterioro del FGe	89-60
G3a	Disminución ligera a moderada del FGe	45-59
G3b	Disminución moderada a grave del FGe	30-44
G4	Disminución grave del filtrado glomerular	15-29
G5	Fallo renal	<15 o necesidad de TRS
Categorías de albuminuria		
Estadio	Descripción	Cociente albumina/creatinina (mg/g)
A1	Normal o ligeramente elevada	<30
A2	Moderadamente elevada	30-300
A3	Muy elevada	>300
FGe= filtrado glomerular estimado, TRS= terapia renal sustitutiva.		

**Tabla 1. Estadios de la enfermedad renal crónica según la KDIGO 2012.**

### *Manifestaciones y complicaciones*

Generalmente la insuficiencia renal crónica es asintomática hasta etapas tardías de la enfermedad. Una vez diagnosticada se debe determinar la causa.

La acumulación de toxinas urémicas puede afectar cualquier órgano produciendo: hipertensión arterial, anemia, insuficiencia cardiaca, encefalopatía, polineuritis, pericarditis, alteraciones óseas, trastornos gastrointestinales, anorexia, alteraciones endocrinas, prurito, calambres y cambios en la pigmentación cutánea.

Criterios de diagnóstico.

La presencia de alguno de estos criterios durante un periodo igual o mayor a 3 meses, se considera diagnóstico de enfermedad renal crónica.

- Albuminuria
- Alteraciones del sedimento urinario
- Alteraciones electrolíticas
- Alteraciones estructurales histológicas

- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
- Trasplante renal
- Filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>.

### *Tratamiento*

Se debe dar inicialmente tratamiento de la causa que lo produce, prevención o enlentecimiento de la progresión, tratamiento de las complicaciones y preparación para la terapia renal sustitutiva

### *Terapia Renal Sustitutiva*

La terapia renal sustitutiva está indicada en presencia de síntomas urémicos como por ejemplo: pericarditis urémica, encefalopatía urémica, hiperpotasemia, acidosis metabólica, sobrecarga de volumen, edema pulmonar, desnutrición (albúmina debajo de 4g/dL), hemorragia por uremia; hipertensión refractaria o concentración de creatinina.

Existen 2 modalidades de terapia renal sustitutiva:

- Diálisis: Es el inicio previo a la inclusión de lista de espera para riñón donado
  - Hemodiálisis: es la depuración de la sangre por medio de una máquina de hemodiálisis.
  - Diálisis peritoneal: es la infusión de diferentes cantidades de líquido en el peritoneo a través de un catéter dejando que se produzca libre intercambio de sustancias, haciendo uso de la membrana peritoneal (semipermeable)
- Trasplante renal: Es la opción con supervivencia global. Puede ser de distintos tipos, de acuerdo a su ubicación y tipo de donante puede ser:
  - Heterotópica: se sitúa el injerto en la fosa ilíaca.
  - Ortotópica: el injerto se coloca en el sitio anatómico correspondiente.
  - Puede ser de donante vivo (pariente o no) o cadáver<sup>2</sup>



## **2. CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DEL PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL**

El paciente trasplantado renal se encuentra en riesgo incrementado de numerosas complicaciones metabólicas que ponen en riesgo el éxito del órgano y de la vida misma del paciente.

El éxito del trasplante renal se sustenta en el balance de la terapia inmunosupresora. Siendo esta suficiente para lograr la integración del órgano y no excesiva que cause disfunción severa.

Los trastornos metabólicos que aparecen después del trasplante renal son:

- Hiperglucemia post trasplante
- Dislipidemia
- Exceso de peso (sobre peso y obesidad).
- Hipertensión arterial
- Síndrome de resistencia a la insulina
- Hiperuricemia

Todas estas condiciones pueden estar determinadas genéticamente o incorporarse desde el momento en que se diagnostica la afección renal, durante la etapa de diálisis o con el implante del injerto. Para muchos expertos el tratamiento inmunosupresor es el elemento de riesgo etiológico en su aparición y desarrollo.

### **2.1 Estado postrasplante**

El estado pos trasplante del paciente se divide en 3 fases de acuerdo al tiempo tras el momento quirúrgico:

- **FASE TEMPRANA.** Ocurre desde el momento posterior a la cirugía hasta los primeros 3 meses. En esta fase se pretende la aceptación del injerto. El paciente se encuentra bajo altas dosis de inmunosupresores. Solo deben atenderse urgencias dentales.

- **FASE ESTABLE.** Se considera de los 3 meses en adelante. Los elementos que reflejan la función orgánica vuelven a la normalidad, tales como: biometría hemática, química sanguínea, proteínas séricas, pruebas de sangrado y coagulación.

En esta fase el paciente se encuentra más susceptible a la infección oportunista, lo recomendable es atacar con antibiograma.

Los tratamientos dentales deberán realizarse bajo profilaxis antibiótica.

- **RECHAZO AGUDO O CRÓNICO.** Puede ser temprano cercano a la cirugía de implantación o irse repitiendo durante la fase de rechazo crónico.

La terapia en este caso es agresiva en número y dosis de inmunosupresores, el paciente se deprime inmunológicamente de manera marcada y los efectos secundarios aumentan, por lo que pueden observarse infecciones asociadas y daño por disfunción renal.

La atención dental es hospitalaria con terapia profiláctica antibiótica.<sup>4,5</sup>.

### 3. TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Se puede definir a la terapia inmunosupresora como el uso individual o combinado de fármacos que reducen o bloquean la respuesta del organismo para defenderse, es decir que atacan al sistema inmunológico.

Los objetivos de la terapia inmunosupresora son proteger al injerto de la respuesta inmunológica del huésped de dos maneras:

1. Prevención del rechazo agudo/crónico
2. Tratamiento del rechazo agudo.

#### 3.1 Tipos

##### 3.1.1 Terapia de prevención

Reduce la incidencia y frecuencia del rechazo, se administran agentes inmunosupresores de manera profiláctica como:

- Micofenolato mofetil.
- Ciclosporina, tacrolimus.
- Azatropina.
- Corticoides.

##### 3.1.2 Terapia de rescate

Tratamiento de un episodio de rechazo agudo que consiste en la adición de fármacos al régimen inmunosupresor (previo) hasta la resolución del episodio.

- La 1ra línea de rescate es con corticoide intravenoso.
- La 2ª línea de rescate es con anticuerpos policlonales globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocitaria (ALG) y el anticuerpo monoclonal de origen murino muromonab (DC3).

##### 3.1.3 Terapia de inducción

Se trata de la aplicación del agente de rescate en un entorno profiláctico, en el periodo previo a la intervención y pos trasplante inmediato. Se utilizan también anticuerpos mono o policlonales.

Es en esta etapa cuando el paciente se encuentra mayormente inmunosuprimido aumentando el riesgo de infección y neoplasias.

#### 3.1.4 Terapia combinada

Se trata de la combinación de agentes inmunosupresores. Fármacos indicados en la prevención del rechazo agudo acompañado o no de un agente de inducción.

Esta terapia permite administrar dosis más bajas de cada agente, minimizando efectos secundarios y toxicidades y el efecto inmunosupresor puede ser aditivo.

Existen dos variantes de esta.

- Terapia triple con ciclosporina+micofenolato mofetil o azatropina+corticoide.
- Terapia cuádruple se suma a la anterior con anticuerpos como la globulina antilinfocitaria (ALG) globulina antitimocítica (ATG) o muromunab (CD3).<sup>6, 7</sup>.

## 4. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA DE TRASPLANTE RENAL

El éxito del trasplante de riñón o cualquier órgano se basa en el desarrollo de la terapéutica inmunosupresora, es fundamental conseguir un equilibrio entre el efecto inmunosupresor de los fármacos y la respuesta inmunológica del huésped, con el fin de evitar las infecciones oportunistas.<sup>8</sup>

La terapia inmunosupresora actual en receptores de trasplante renal consiste habitualmente en la administración de un inhibidor de calcineurina, un agente antiproliferativo, como adyuvante y esteroides.

El empleo crónico de estos fármacos conlleva riesgo inherente, incrementado para el desarrollo de infecciones, neoplasias, entre otros.

Se realizara una revisión de los fármacos inmunosupresores y productos biológicos utilizados, así como sus características principales y efecto secundarios.<sup>7</sup>

### 4.1 Inhibidores de calcineurina

#### 4.1.1 Ciclosporina A

Es un decapeptido producto de la fermentación de *Tolypocladium inflatum* Gams. El efecto inmunosupresor de este fármaco está dado por una inhibición en la señal de transducción para los linfocitos. Se une a un receptor intracelular llamado ciclofilina formando un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina.

La calcineurina participa en el control de la transcripción del ARN para síntesis de citocinas (IL-2, IL-4, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) inhibiendo la proliferación de células T y evitando la expansión de células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados.

Está indicada en inmunosupresión primaria en la terapia de inducción y mantenimiento. Tiene muy buena distribución en órganos vascularizados, se acumula en tejido adiposo y se metaboliza en el hígado a través del sistema enzimático citocromo p-450 III-A. Numerosos fármacos que utilizan esta vía interfieren en su metabolismo aumentando (rifampicina, barbitúricos) o disminuyendo (diltiazem, eritromicina) su metabolismo. Se metaboliza por la bilis, menos del 10% se elimina por riñón.

*Los efectos adversos son.*

- Nefrotoxicidad aguda por ciclosporinemia elevada. Genera una intensa vasoconstricción de la arteria eferente que disminuye el filtrado glomerular. Los síntomas son oliguria, insuficiencia renal, hipertensión arterial, hiperuricemia, hiperpotasemia, que se revierte al disminuir la dosis.
- Nefrotoxicidad crónica: por exposición continuada de los efectos neurotóxicos del fármaco. Afecta progresiva e irreversiblemente la función renal.
- Microangiopatía trombocítica, intolerancia a la glucosa, alopecia.
- Dislipidemia.
- Hiperplasia gingival.
- Hirsutismo.
- Neoplasias malignas.
- Enfermedad linfoproliferativa por el Virus de Epstein-Bar.
- Sarcoma de Kaposi.

#### 4.1.2 Tacrolimus (FK506)

Macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis*, que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP). Es el más usado actualmente.

Bloquea la actividad fosfatasa de la calcineurina, e inhibe la transcripción de IL-2, también inhibe la activación y proliferación de células T, síntesis de linfocitos T citotóxicos, frena el crecimiento y diferenciación de células beta.

No interacciona con TGF-beta tipo 2 de acción anti proliferativa e inmunosupresora. Por lo que tiene mayor eficacia en la prevención del rechazo crónico.

Impide parcialmente la degradación de glucocorticoides al unirse a un receptor hormonal y a FKBP.

Esta indicado para prevenir el rechazo agudo y rechazo agudo resistente a corticoides. Se utiliza en terapia de inducción, mantenimiento y rechazo.

*Efectos adversos.*

- Nefrotoxicidad aguda y crónica
- Alteraciones neurológicas
- Microangiopatía trombocítica
- Alopecia
- Intolerancia a la glucosa.
- Mayor susceptibilidad de infecciones

## 4.2 Inhibidores de rapamicina en mamíferos MTOR

### 4.2.1 Sirolimus y Everolimus

El sirolimus o rapamicina, es un macrólido que desarrolla su actividad inmunosupresora a través de la inhibición de la señal específica para IL-2, la enzima mTOR, inhibiendo la respuesta proliferativa celular más tardía a numerosos estímulos de los linfocitos T y B, para actuar, necesita de un complejo con inmunofilina.

El efecto anti proliferativo también se desarrolla sobre las células mesenquimales como fibroblastos, células endoteliales y musculares lisas.

Se utiliza en terapia de inducción y mantenimiento. Las principales ventajas frente a la ciclosporina y tacrolimus son la ausencia de nefrotoxicidad y la aparición de menor número de neoplasias post trasplante.

El everolimus es un derivado de sirolimus con semivida de eliminación más corta y mayor biodisponibilidad oral.

*Efectos adversos.*

- *Retraso en la cicatrización*
- *Retraso en la función renal del injerto*
- *Proteinuria*
- *Dislipidemia*
- *Pancitopenia*
- *Aftas orales*
- *Teratogenia.*
- Hipercolesterolemia, hipertriglicidemia, trombocitopenia.

### 4.3 Agentes antiproliferativos

#### 4.3.1 Azatioprina

La azatioprina inhibe la síntesis de purinas y la proliferación de linfocitos T. se utiliza en inmunosupresión primaria de inducción y mantenimiento. No es eficaz en el tratamiento del rechazo agudo.

Actualmente ha sido desplazado por otros fármacos derivados del ácido micofenólico.

*Efectos adversos.*

Mielodepresión, neutropenia, trombocitopenia y anemia megaloblástica. Toxicidad hepática, susceptibilidad a infecciones, aumenta el riesgo de neoplasias, alteraciones gastrointestinales (hepatitis, pancreatitis, colestasis) y alopecia.



### 4.3.2 Micofenolato de Mofitelo

El micofenolato es un etil éster del ácido micofenólico que inhibe selectivamente la síntesis de novo de purinas, proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular.

Su indicación principal es la prevención del rechazo agudo del injerto, con ciclosporina A o tacrolimus y podrían tener un papel destacado en la prevención del rechazo crónico.

Tratamiento del rechazo agudo resistente a corticosteroides o refractarios al tratamiento.

*Efectos adversos.*

Alteraciones gastrointestinales que mejoran fraccionando la dosis en 3 o 4 tomas diarias. Alteraciones hematológicas que no suelen ser graves (pancitopenia). Son más frecuentes las infecciones víricas por CMV.

### 4.4 Anticuerpos mono/policlonales

Son productos biológicos dirigidos contra proteínas de superficie de la membrana linfocitaria. Se distinguen dos tipos:

- Globulinas anti linfocitarias policlonales o anticuerpos policlonales que reaccionan de manera simultánea con diversas proteínas de la membrana del linfocito.
- Anticuerpos monoclonales, dirigidos a diana específicas de la propia membrana linfocitaria.

Se emplean en la terapia de inducción, prevención del rechazo agudo incluidos resistente a corticosteroides o recidivantes.

### *Anticuerpos policlonales*

Obtenidas de la inmunización del conejo o caballo como la globulina antitimocítica (ATG), globulina antilinfocito T o B (ATGAM).

Indicaciones:

- Tratamiento de inducción: prevención del rechazo agudo en pacientes con alto riesgo inmunológico. Se emplean combinados con esteroides, micofenolato y anticalcineurínicos, o en menor medida con everolimus o sirolimus.
- Tratamiento de elección en el rechazo agudo del injerto de grados II y III que no responden a esteroides.

### *Efectos adversos*

Pueden inducir anticuerpos neutralizantes, que pueden desencadenar reacciones anafilácticas o enfermedad del suero.

Incrementan el riesgo de infección por virus del herpes simples, virus de la varicela zoster, citomegalovirus (CMV) o virus del Epstein Bar (VEB).

### *Anticuerpos monoclonales.*

Producto de hibridación de esplenocitos de ratones inmunizados con antígeno determinado. Son células de estirpe mielomatosa de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar de forma limitada un clon de células productoras de anticuerpo específico. Su ventaja frente a los policlonales es su pureza y homogeneidad.

#### 4.4.2 Basiliximab (Simulect)

Anticuerpo monoclonal quimérico de origen murino, formado por IgG, dirigido contra la cadena alfa del receptor de IL-2. Indicado para terapia de inducción para prevención de rechazo. No induce la aparición de anticuerpos neutralizantes. Previene la expansión clonal del linfocito T. Indicado en pacientes con riesgo inmunológico bajo o estándar, con baja tasa de anticuerpos.

#### 4.4.3 Daclizumab

Anticuerpo monoclonal indicado para la prevención del rechazo agudo, proporciona una inmunosupresión que dura 120 días, reduciendo la incidencia del rechazo.

Actualmente se encuentra en desuso.

#### 4.5 Corticoesteroides

Fueron utilizados inicialmente para revertir episodios de rechazo agudo. Actualmente se utilizan en dosis bajas como parte del esquema inmunosupresor.

Son potentes agentes antiinflamatorios, su acción está mediada por la inhibición de la inmunidad dependiente de células T, la transcripción de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-6), interferón gamma y genes alfa de necrosis tumoral. La síntesis de IL-1 activa las células T cooperadoras, IL-6 activa los linfocitos B, TNF e interferón gamma, interfiriendo así en la respuesta celular y humoral.

La inhibición en la producción de citocinas por los corticoesteroides representa la acción más importante para el control de la respuesta hacia el injerto.

La potencia antiinflamatoria no se relaciona con la eficacia inmunosupresora.

Indicados para prevención o inmunosupresión primaria y en el tratamiento del rechazo agudo, en este último siempre se acompaña con otras drogas.

*Efectos adversos.*

Aumenta susceptibilidad a infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglicemia, hipertensión arterial, dislipidemia, úlcera péptica, hirsutismo.<sup>2,7,9</sup>.

## 5. MANIFESTACIONES ORALES ASOCIADAS A LOS FARMACOS USADOS EN LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA EN PACIENTE CON TRASPLANTE RENAL

El uso combinado de medicamentos inmunosupresores en el paciente con trasplante renal se acompaña de complicaciones acorde a la intensidad y duración de la inmunosupresión.

Las lesiones bucales asociadas a inmunosupresión que son reportadas con más frecuencia en el paciente con trasplante renal se encuentran relacionadas al deterioro, principalmente de la rama celular de la inmunidad. Las más frecuentes son las infecciones micóticas por *Candida sp.*, como las candidiasis de distintos tipos, las virales por herpes simple, el virus del Epstein Barr, leucoplasia vellosa, el virus del papiloma humano, así como úlceras bucales. La hiperplasia gingival es la lesión bucal más frecuentemente asociada al paciente con trasplante de órgano que ha usado medicamentos inmunosupresores, se considera más bien un efecto colateral del medicamento no tan asociado a la inmunosupresión.

### 5.1 Agrandamiento gingival

El agrandamiento gingival se describe como un aumento de volumen anormal, exagerado y deformante de la encía, produciendo cambios estéticos y síntomas clínicos como sangrado gingival (espontáneo o inducido), problemas periodontales, migración dentaria e incluso problemas de oclusión.<sup>10</sup> Fig.5

Existen múltiples tipos de agrandamiento gingival, pero para fines del presente trabajo solo se expondrá la inducida por fármacos. Su etiología es desconocida pero se asocia a múltiples factores que podrían alterar la homeostasis en la síntesis de colágeno y la degradación de tejidos conectivos gingivales.

El agrandamiento gingival producido por fármacos (inmunosupresores, anticonvulsivantes y bloqueadores de canales de calcio) se describe en pacientes con uso prolongado de estos fármacos.

Estos medicamentos tienen en común la disminución en la captación de calcio, mecanismo implicado en la patogenia del agrandamiento gingival.



Figura 5. Paciente con agrandamiento gingival en zona anterior.<sup>11</sup>

La ciclosporina A tiene un efecto inhibitorio en los canales catiónicos a nivel celular, lo cual genera una disminución del consumo de folato dentro de los fibroblastos gingivales, lo que conlleva a una alteración en la síntesis de mediadores como metaloproteinasas, causando una falla en la activación de la colágenasa, que se traduce como disminución en la degradación de tejido conectivo.

La ciclosporina puede afectar la señalización de fibroblastos gingivales, aumentando la secreción de interleucina 6 generando mayor síntesis de colágeno y glucosaminoglicanos.

También los fibroblastos presentan una reducción de actividad fagocítica, lo cual aunado a la reducción de la actividad de las metaloproteinasas causan agrandamiento gingival.<sup>9</sup>

El agrandamiento gingival aparece entre 6 y 9 semanas después de comenzado el tratamiento, el sitio de predilección es la papila interdental en la zona anterior incisiva. A diferencia de la hiperplasia por otros fármacos esta es más localizada.<sup>10</sup>

### *Prevención y tratamiento.*

A los pacientes que toman este medicamento, debe hacerseles terapia de mantenimiento periodontal cada 3 meses, y deben darse instrucciones de higiene oral detalladas. El uso de clorhexidina al 0.12% puede reducir la gravedad de estos agrandamientos. El tratamiento no quirúrgico consiste en raspados y alisados radiculares y el quirúrgico que es comúnmente realizado por estética más que por función; incluye la gingivectomía a bisel interno o externo.

La administración sistémica de roxitromicina (ROX), antibiótico macrólido, ha mostrado una disminución o eliminación del sobrecrecimiento gingival inducido por ciclosporina.<sup>11</sup>

## 5.2 Infecciones Oportunistas

El factor específico que más contribuye al riesgo de infección en los pacientes trasplantados es el protocolo inmunosupresor utilizado.

Cronológicamente se consideran 3 periodos en los cuales aparece la infección, estos son:

1. *Precoz* (primer mes): predominio de infección nosocomial
2. *Intermedio* (2-6 meses): predominio de la infección oportunista
3. *Tardío* (más de 6 meses): Progresiva disminución de la inmunosupresión y del riesgo derivado de infección.

El riesgo de infección es específico y varía en función del momento. Las infecciones oportunistas se presentan en el periodo de mayor inmunosupresión, esto es entre el segundo y sexto mes. Los microorganismos oportunistas proceden de la reactivación endógena de infecciones latentes o también pueden ser de origen exógeno, es decir del medio ambiente, de otro ser humano ó transmitido por el órgano trasplantado, es por esto que resulta difícil establecer el origen de la infección después de un trasplante.

En la tabla 2 se muestran los microorganismos más frecuentemente implicados en estas infecciones oportunistas.

Las lesiones bucales asociadas a inmunosupresión se encuentran asociadas a deterioro, principalmente de la rama celular de la inmunidad, en especial la función linfocitaria.<sup>12</sup>

<b>Principales infecciones oportunistas en pacientes trasplantados.</b>	
<b>Virus</b>	Citomegalovirus Virus de Epstein- Barr Virus de la Varicela Zoster Otros virus del grupo Herpes (6,7,8) Virus de la hepatitis B y C
<b>Bacterias</b>	Listeria Nocardia <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Legionella spp.</i>
<b>Hongos</b>	<i>Aspergillus spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Candida spp</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i>
<b>Parásitos</b>	<i>Toxoplasma gondii</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

**Tabla 2. Microorganismos de la infección oportunista.<sup>13</sup>**

Los principales factores de riesgo para padecer una infección en el periodo post-trasplante son:

- Factores inherentes al receptor del órgano tales como.
  - Efectos secundarios a la enfermedad subyacente que persiste o se exagera.
  - Falta de inmunidad específica contra virus y protozoos.
  - Infección latente previa.
  - Colonización por microorganismos antes de la intervención
  - Ingesta de fármacos que modifican la colonización.

- Factores del trasplante como son.
  - Localización del trasplante y tipo de injerto.
  - Traumatismos de la cirugía y sus complicaciones.
- Estancia intrahospitalaria.
  - Infecciones por microorganismos multirresistentes
- Factores derivados de la inmunosupresión.
  - Tratamientos con corticoides, ciclosporina A, azatiopina y otros agentes citotóxicos.
  - Transfusiones pre trasplante.
  - Inmunosupresión infecciosa.

Los corticoides por si solos son ineficaces para mantener la supervivencia del injerto. La prednisona a dosis elevadas afecta la inmunidad humoral, celular y altera la respuesta inflamatoria.

La asociación de hiperglicemia y corticoides a altas dosis constituyen factores determinantes de infecciones micóticas.

Los fármacos citotóxicos como metotrexato, ciclofosfamida, actinomicina D y azatropina, son supresores de la médula ósea, producen leucopenia a dosis elevadas. La azatropina produce leucopenia a dosis elevadas que conllevan a un aumento de infecciones bacterianas y micóticas.

Los pacientes tratados con ciclosporina suponen mayor prevalencia de infecciones víricas que bacterianas. La ciclosporina asociada a corticoides a dosis elevadas pueden cursar con un mayor número de infecciones graves. La azatiopina asociada a ciclosporina y corticoides a dosis bajas cursa con mayor número de infecciones por citomegalovirus.

Los anticuerpos OKT3 son responsables de un gran número de infecciones virales y polimicrobianas por la intensa inmunosupresión que provocan.

Tras los 3 o 4 meses, las reacciones del rechazo disminuyen y la inmunosupresión suele mantenerse en niveles más bajos, por eso el riesgo de infección es menor.<sup>15</sup>



### 5.2.1 Infecciones micóticas

Las infecciones por hongos ocurren en los primeros 6 meses, están producidas por *Cándida* (35-91%), *Aspergillus spp* (9-52%), *Cryptococcus neoformans* y otros hongos filamentosos.<sup>10</sup>

#### *Candidiasis*

La *cándida* es un hongo unicelular que habita normalmente en el cuerpo. El más común es *Cándida albicans*, hongo oportunista presente en la cavidad oral, es considerado como principal agente de la candidiasis, enfermedad infecciosa que puede variar desde lesiones superficiales en piel y mucosas hasta la forma sistémica diseminada. La mayor parte de las infecciones por este hongo son de origen endógeno ya que la micosis se produce cuando el desequilibrio del organismo causa un incremento en el hongo o tras tratamientos prolongados con antibiótico o corticoesteroides, que no dejan a los linfocitos multiplicarse para regular a las levaduras.

Las infecciones que habitualmente son inocuas o latentes en personas normales, afectan con gran frecuencia a huéspedes alterados por inmunodeficiencias.

En pacientes trasplantados existe una elevada incidencia debido a los fármacos inmunosupresores potentes para evitar el rechazo del órgano.

Presentaciones clínicas de Candidiasis oral:

- Pseudomembranosa, aguda o de muguet
- Eritematosa
- Estomatitis protésica
- Queilitis angular



Figura 6. Candidiasis pseudomembranosa en paciente inmunocomprometido.



Figura 7. Queilitis angular bilateral

La forma clínica más típica es la candidiasis pseudomembranosa, con pequeñas áreas de color blanquecino o amarillento que se desprenden con facilidad al raspado, dejando una superficie enrojecida sobre la mucosa. Es más frecuente en niños y ancianos o en personas tratadas con corticoesteroides.<sup>15</sup> (Fig. 6)<sup>14</sup>

La candidiasis eritematosa aguda es una complicación causada por el uso de antibacterianos de amplio espectro. Se define como una zona rojiza sin la presencia de placas, generalmente se encuentra en dorso de la lengua y paladar dando una imagen clásica en espejo. El dorso de la lengua es brillante y liso. (fig 7)<sup>15</sup>.

La estomatitis protésica es la inflamación crónica de la mucosa que está en contacto con alguna prótesis, predispuesta por mala higiene, déficit de sistema inmune, tabaquismo, dormir con prótesis. La queilitis angular es una inflamación de la mucosa y piel labial, se caracteriza por eritema y grietas en las comisuras bucales. Puede estar producida por trastornos nutricionales, alteraciones endocrinas, anemias, defectos de inmunidad, tratamientos citotóxicos o inmunosupresores, entre otros (fig 8).<sup>15</sup>



Figura 8. Candidiasis eritematosa. a) Paladar duro b) dorso de lengua.

La forma más frecuente en pacientes inmunodeprimidos son la candidiasis pseudomembranosa en forma de placas blancas cremosas y difusas, generalmente localizadas en lengua, mucosa yugal y paladar

El diagnóstico es clínico, sin embargo, para asegurarse el clínico puede tomar un frotis y auxiliarse con la tinción de PAS.

Las micosis invasivas son relativamente poco frecuentes y a menudo se asocian con otros microorganismos, dentro de los cuadros más habituales tenemos la invasión de senos paranasales por hongos filamentosos como *Mucor* o *Aspergillus spp.* Los factores de riesgo que se asocian a infección por estos hongos invasivos son el tratamiento múltiple inmunosupresor con fármacos como OKT3 o suero antilinfocitario.<sup>15</sup>

### *Tratamiento*

El tratamiento debe considerar los factores predisponentes, así como la eliminación de focos favorecedores para su aparición y tratar de mantener una boca sana. Los fármacos empleados para tratar la infección consisten en nistatina, anfotericina B en enjuagues y clotrimazol para infecciones por *Cándida* iniciales y ketoconazol y triazoles para recidivantes.<sup>16,17 18.</sup>

## 5.2.2 Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son las más comunes después de las virales. La presencia de bacterias gram+, gram- y anaerobias, pueden causar lesiones

gingivales e infecciones periodontales, incluyendo gingivitis ulcerativa necrotizante.<sup>15</sup> Fig.9

También se ha visto como el paciente con trasplante renal, tiene un riesgo aumentado de padecer tuberculosis, debido a la inmunosupresión. La tuberculosis en estos pacientes tiene una presentación atípica, dificultando el diagnóstico. Como manifestación oral de este padecimiento podemos encontrar lesiones o ulceraciones crónicas solitarias.<sup>15</sup>Fig.10.

La infección por *Salmonella entérica* es poco frecuente en boca, con una incidencia de 0 a 2%. En pacientes inmunodeprimidos la infección se acompaña con bacteremia sin manifestaciones diarreicas, puede originar metástasis sépticas a senos maxilares, fistulas de hemodiálisis, focos endovasculares y protesis.<sup>15, 18</sup>.

Las bacterias aerobias y anaerobias pueden causar en el trasplantado renal infecciones similares a las de la población general. La presencia de localizaciones habituales de estos microorganismos (mucosas y piel) determina que las infecciones aparezcan en estas localizaciones o se diseminen a partir de ahí, a cavidad oral, intraabdominal, absceso pulmonar y cerebral e infecciones en órganos isquémicos. Sin embargo las infecciones aquí mencionadas son las que tienen manifestación a nivel oral exclusivamente.



FIGURA 10 Ulceración inespecífica en paladar.<sup>19</sup>



FIGURA 9 Enfermedad periodontal.<sup>19</sup>

### 5.2.3 Infecciones virales

La infección vírica en los pacientes trasplantados renales puede aparecer en cualquier momento, sin embargo es durante el primer y sexto mes cuando adquiere una dimensión más importante, estando más del 75% de las ocasiones originado

por CMV. A partir del sexto mes, el 10-15% de los pacientes trasplantados tienen una infección vírica crónica principalmente por CMV, VEB o virus de la Hepatitis.

La infección viral tiene sobre el paciente un doble efecto patológico: el problema infeccioso propio, y el efecto inmunomodulador que la infección provoca lo que contribuye al rechazo del injerto, a la posibilidad de originar neoplasias y predispone a la sobreinfección por otros microorganismos oportunistas.

Por lo anterior se han de valorar 4 grupos fundamentalmente:

1. Herpes Virus
2. Virus de la hepatitis
3. Papovirus
4. Adenovirus

### *Herpes virus*

El virus del herpes simple (VHS), pertenece a la familia de los herpes virus, es la infección más frecuente durante el período post-trasplante. Habitualmente es el resultado de la reactivación de una infección latente. Son frecuentes en pacientes con trasplante renal y viene determinada por el grado de inmunosupresión.

Las manifestaciones más comunes del herpes simple (VHS-1) son las ulceraciones mucocutáneas en la zona oral o herpes labial, que suelen aparecer en las primeras semanas del trasplante. El cuadro suele ser más prolongado y grave que en la población normal, puede extenderse a la mucosa esofágica (relacionado con traumas por tubos endotraqueales o sondas nasogástricas). El herpes labial se caracteriza por un cumulo de vesículas y úlceras superficiales localizadas en las caras laterales de los labios.

La localización más frecuente es el bermellón labial, seguido de la mucosa del paladar duro y encía. Según el estudio de *Spolidorio y cols.* es más frecuente en pacientes tratados con ciclosporina. El diagnóstico es clínico, pero la confirmación se realiza mediante el cultivo del fluido vesicular.

El tratamiento se realiza con aciclovir tópico cuando las lesiones son localizadas y por vía oral si la infección es diseminada. También como alternativa se puede utilizar fenciclovir y valaciclovir.

### Citomegalovirus

Agente infeccioso más importante entre los receptores de un trasplante renal, siendo el causante de infección en al menos dos tercios de estos pacientes. La infección sucede entre el segundo y sexto mes postrasplante, con un pico de incidencia entre el segundo y tercer mes, periodo en el cual el tratamiento inmunosupresor es más intenso. La infección por citomegalovirus (CMV) se asocia en muchos casos a otras infecciones herpéticas como son VH6 y VH7.

El síndrome viral es la manifestación clínica más común en el paciente trasplantado renal. Se caracteriza por la presencia de fiebre continua o intermitente, sin otra causa que lo justifique, también puede aparecer astenia, cefalea, artralgias, mialgias y dolor abdominal con o sin diarrea que sugiere afectación visceral, leucopenia y trombocitopenia.

A nivel oral, las lesiones ulcerosas bien definidas únicas o múltiples, repartidas por toda la mucosa, son las más comunes.<sup>18</sup> Fig.11.

Se ha considerado la infección por CMV un factor de riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus spp.* y *Cándida spp.*), así como de enfermedad linfoproliferativa postrasplante asociada al virus de Epstein-Barr (VEB).

El diagnóstico se debe comenzar desde antes del trasplante, determinando si el donante y el receptor son seropositivos y predecir de este modo ese riesgo de infección. Los estudios histológicos en lesiones por CMV son de gran utilidad.

El tratamiento de las infecciones por CMV consiste en antivirales como el ganciclovir, el valaciclovir y el Foscarnet.<sup>18</sup>



**FIGURA. 11 Úlcera por infección de citomegalovirus<sup>20</sup>**

### Virus de Epstein Bar (VEB)

El virus de Epstein Bar es un herpes virus responsable de la mononucleosis infecciosa, hepatitis o enfermedad linfoproliferativa post trasplante y es un potencial inductor de tumores sólidos.

El mecanismo de infección de las células epiteliales es desconocido. Se sabe que el VEB es un factor causal de mononucleosis infecciosa, linfoma de Burkitt y del carcinoma nasofaríngeo. Las manifestaciones clínicas son similares a las originadas por CMV, suelen presentarse como fiebre prolongada, mononucleosis, hepatitis o leucoplasia vellosa.<sup>18</sup> Fig12.



**FIGURA 12. Leucoplasia Velloso<sup>23</sup>**

La mononucleosis infecciosa causa faringitis, que se caracteriza por fatiga, malestar, linfadenopatía y fiebre, estos síntomas persisten por un tiempo

prolongado. En el interior de la cavidad oral, los pacientes suelen presentar petequias múltiples en paladar blando.

El diagnóstico se obtiene mediante la combinación de hallazgos clínicos, pruebas de anticuerpos y pruebas serológicas.

El aciclovir, ganciclovir e interferón suprimen la excreción orofaríngea del virus, sin embargo, el tratamiento no es necesario en la mayoría de las situaciones.

Otros virus con repercusiones en cavidad oral son los adenovirus y papovirus, de los cuales destaca el virus del papiloma humano (VPH), que infecta piel y mucosas, dando lugar a lesiones verrucosas. El VPH induce lesiones orales que incluyen verrugas vulgares, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal. Son lesiones que a nivel oral son de color blanco, aparecen en la mucosa no queratinizada, como es el caso de labios, piso de boca, lengua, mucosa yugal y paladar blando.<sup>18</sup> Fig13.

Los papovirus se han relacionado con carcinomas de células escamosas de labio e intraoral.<sup>18</sup>



**FIGURA. 13. Condilomas de mucosa oral.**<sup>21</sup>

#### Virus de Varicela-zoster

La infección por el virus de la varicela zoster (VVZ) causa dos entidades clínicas distintas en la primoinfección genera varicela y la reactivación en forma de



herpes zoster. La incidencia de herpes zóster se sitúa entre el 2 y el 10% en pacientes con trasplante renal, en los cuales se manifiesta de forma más severa siendo el pulmón, el órgano principalmente afectado, produciendo neumonía. También se puede producir encefalitis, pancreatitis, hepatitis y alteraciones severas de la coagulación. En la mucosa oral, incluidos lengua, mucosa yugal, encía, paladar y orofaringe suele presentarse un pequeño número de lesiones vesiculares que al romperse dejan úlceras, parecidas a las provocadas por aftas, que son especialmente dolorosas.

Clínicamente es fácil de reconocer, pues se caracteriza por erupciones dolorosas en la piel, asociadas a una o varias ramas nerviosas, que afectan normalmente de manera unilateral. El paciente trasplantado renal puede desarrollar una afectación de dos a tres dermatomas.

Cuando el herpes zóster afecta al nervio trigémino pueden aparecer lesiones faciales y orales unilaterales a lo largo de las ramas oftálmica, maxilar y mandibular del nervio. Las lesiones a nivel de la mucosa oral son nítidas y característicamente unilaterales a lo largo de la distribución del nervio. Las lesiones de la mucosa tienen la forma de vesículas frágiles que se rompen fácilmente y suelen verse como úlceras crateriformes que pueden persistir de dos a tres semanas curando por lo general en un mes.

El diagnóstico se lleva a cabo por medio de biopsia con inmunohistoquímica o PCR.

El aciclovir es el tratamiento de elección en altas dosis, pues tiene menor sensibilidad que el VHS. El Foscarnet se reserva a las cepas resistentes de VVZ.

<sup>15, 18</sup>.

### 5.3 Neoplasias

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la población trasplantada renal. La incidencia de cáncer es aproximadamente 10 veces superior a la de la población general, con una tipología y características específicas y con una mayor agresividad en el proceso neoplásico. El tratamiento inmunosupresor

probablemente desempeña un papel importante en el tipo de tumor (estirpe) y la mayor agresividad del cáncer.

El desarrollo del cáncer puede producirse por 3 vías diferentes, estas son:

1. Transmisión de la enfermedad a partir del donante.

Representa el 1% de los trasplantes. Las células neoplásicas puede que estén en equilibrio con el sistema inmune en el donante y al transferirse al receptor, debido al efecto de la inmunosupresión, se produce el estímulo necesario para que sobrepasen las defensas inmunes, entonces se dé un fenómeno de escape y se produzca la oncogénesis y la diseminación neoplásica.

2. Recurrencia de una neoplasia previa en el receptor.

3. Aparición de un cáncer de novo. El estado de inmunosupresión, la mayor incidencia de onco-virus y los efectos directos pro o anti oncogénicos de la medicación inmunosupresora favorecen la aparición de cáncer.

Kasike y cols. observaron diferencias según el tipo de tumor. Así los tumores de piel, sarcoma de Kaposi y el linfoma no Hodgkin tenían una incidencia 20 veces superior a la de la población en general.

Ciertas neoplasias se asocian de una manera mucho más significativa al paciente trasplantado, como son los cánceres de piel (en especial los no melanocíticos), los linfomas y enfermedades difusas proliferativas y el Sarcoma de Kaposi.<sup>22</sup>

#### *Linfoma y las enfermedades difusas linfoproliferativas postrasplante (ELPT)*

El riesgo de padecer este tipo de neoplasia esta aumentado entre 10 y 29 veces con respecto a la población en general. Las ELPT se caracterizan por proliferación excesiva de células linfoides que resultan de una infección o reactivación del virus de Epstein Bar latente. Hay una estrecha relación entre la intensidad de la inmunosupresión y la incidencia de ELPT, siendo mayor incidencia si se usan anticuerpos depletores de linfocitos T (OK3 o timoglobulina).

El Belatacept requiere especial consideración ya que este fármaco es un bloqueador selectivo de la co-estimulación, que se ha relacionado con mayor incidencia de ELPT.

El ELPT suele aparecer en los primeros 12 meses del trasplante, lo que depende del estado serológico del receptor respecto al virus de Epstein Bar.<sup>22</sup>



FIGURA 13. Linfoma no Hodgkin en paladar duro y blando<sup>23</sup>

### *Sarcoma de Kaposi.*

Tipo de cáncer 500 veces más frecuente en la población trasplantada de órgano sólido que en la población general y representa el 4% de todos los tumores postrasplante.

Habitualmente es cutáneo aunque puede tener un carácter visceral, con afectación de pulmón, ganglios linfáticos o tracto digestivo, con peor pronóstico. Se ha relacionado con el nivel de inmunosupresión por lo que los esquemas con baja inmunosupresión pueden hacer regresar las lesiones.

Es una neoplasia angioproliferativa multifocal relacionada con la infección de herpes virus 8, transmitido por el donante o ser reactivado en un receptor con serología positiva. Este virus regula el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se interrelaciona con la vía oncogénica del mTOR. Esto podría explicar la efectividad de mTOR en el tratamiento del sarcoma de Kaposi post trasplante.

Ksike y cols. analizaron la incidencia de tumores en los pacientes post trasplante renal, siendo más frecuentes: cáncer de piel no melanocítico, melanoma, sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, cáncer de boca y cáncer renal.

Los cánceres antes mencionados tienen en común la presencia de un componente vírico (oncovirus).

El sexo y la edad en el momento del trasplante y el tiempo transcurrido desde este, son factores predictores significativos del desarrollo del cáncer.

El tiempo durante el que el paciente permanece antes del trasplante con enfermedad renal crónica estadio 5, se considera factor determinante de desarrollar cáncer renal.<sup>22</sup>



**FIGURA 14. Sarcoma de Kaposi Nodular en paladar duro.<sup>23</sup>**

#### Manejo de neoplasias post trasplante

El manejo engloba estrategias preventivas, indicadas para la población general y específicas de la población que va a recibir un trasplante de órgano sólido. Se debe balancear el manejo de la inmunosupresión con el riesgo de padecer problemas inmunológicos subsiguientes. Siempre debe prevalecer el paciente al injerto.

Se deben eliminar o evitar todos los factores externos negativos relacionados con el desarrollo del cáncer (tabaco y alcohol), fomentar un estilo de vida saludable, realizarse exploraciones rutinarias, individualizar la terapia inmunosupresora,

minimizando la inmunosupresión y valorar la terapia con mTOR en pacientes con alto riesgo de cáncer o con cáncer post trasplante.

Las terapias que contienen inhibidores de mTOR, conllevan menor riesgo de malignidad. El paciente con riesgo alto de morbi-mortalidad relacionada con la aparición de neoplasia, puede beneficiarse de un esquema de inmunosupresión con mTOR pues reduce las neoplasias de novo en incidencia y recidiva y la aparición de metástasis.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

Esta investigación permite conocer las lesiones más frecuentes en cavidad oral como consecuencia del uso de fármacos inmunosupresores en la terapia post trasplante. Existe una gran variedad de lesiones, principalmente de origen infeccioso, que pueden afectar la cavidad oral, es por ello que debemos realizar un examen clínico exhaustivo así como solicitar pruebas auxiliares de diagnóstico que nos permitan conocer el estatus inmunológico del paciente con el objetivo de prevenir el desarrollo de infecciones oportunistas o bien brindar el tratamiento oportuno.

Es importante mencionar que aunque existe información y conocimiento referente a las consecuencias del uso prolongado de estos fármacos a nivel sistémico, a nivel oral son pocos los casos reportados.

Es necesario que se establezca un protocolo o estandarización de atención odontológica para pacientes trasplantados que permita un buen control de infecciones cruzadas en el consultorio dental las cuales pueden poner en riesgo al paciente inmunocomprometido.

Si bien es poco común que en la práctica privada lleguen este tipo de pacientes dado que la mayoría de estos son atendidos a nivel hospitalario, no nos exime de la responsabilidad de conocer los fármacos que en ellos se emplean, las consecuencias a nivel sistémico y oral de los mismos y de la manera en que influyen en los procedimientos clínicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

---

- <sup>1</sup> Tortora GJ, Derrickson B. El aparato urinario. En: Principios de anatomía y fisiología. 11ª edición. México: Medica Panamericana
- <sup>2</sup> B. Quiroga, J.R. Palomares. G. de Arriba. Insuficiencia Renal Crónica. Revista On line 2015 (consultado en enero 2018); Vol. 81. p 4860-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215001481>
- <sup>3</sup> Torres SC. Insuficiencia Renal Cronica. Rev Med Hered.2003. v 14(1). p 1-4.
- <sup>4</sup> Borroto G. Barcelò M.RCAN.2014. V. 24(2). P 280-303.
- <sup>5</sup> Gay o. Castellanos j. Diaz L. Series en Medicina Bucal V. Manejo dental de pacientes que recibirán trasplantes organicos. Rev ADM. V.60 (6). 2003. P240-242.
- <sup>6</sup> Carretero M. Terapia inmunosupresora. OFFARM.V. 16(4). 2002. P140-142.
- <sup>7</sup> Alberù J. Mancilla E. Inmunosupresión para receptores de trasplante renal: estrategias actuales. RIC. V. 57(2). 2005. P 213-224.
- <sup>8</sup> Sadaba B,Aranza JR. Muñoz M. Gil I. Nuevas perspectivas del tratamiento inmunosupresor en el trasplante de órganos. NEFROLOGÍA V.25 (5). 2005. P475-491.
- <sup>9</sup> Compolo A. Nuñez L. Romero P, Rodriguez A. Fernandez MA. Donoso F. Agrandamiento gingival por ciclosporina: reporte de un caso. Rev Clin PIRO. V 9(3). 2016. P. 226-230.
- <sup>10</sup> Borroto G, Barcelo M, Guerrero C, Ponce P. Infecciones en el trasplante renal.Rev. Cubana Med. V 41(3). 2002.p 162-166.
- <sup>11</sup> Zerón A. Sautto M. agrandamientos gingivales inducidos por medicamentos. Una visión genómica y genética. Revisión de la literatura. REV MEX PERIODONTOL. V .VII (1). 2016. P25-35.
- <sup>12</sup> De la rosa E. Mondragon A. Lesiones bucales asociadas a inmunosupresión en pacientes con trasplante renal. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2014. V 52 (4). P 442-447.
- <sup>13</sup> Martin P. Blanes M. Fortùn J. Inmunosupresión e infección en el paciente trasplantado. EIMC. V 25(2). 2007. P 143-154.
- <sup>14</sup> Urizar JM, Candidiasis orales.Rev Iberoam Micol. 2002; 19: 17-21.
- <sup>15</sup> Moreno A.Vilardell J. Infecciones oportunistas en pacientes con trasplante renal.NEFROLOGIA. Vol. XVI (4). 1996. P. 291-306
- <sup>16</sup> Hernandez G. Arriba A. Andres A.Lesiones Orales en pacientes trasplantados renales y factores asociados a su aparición. [Tesis doctoral e internet] Madrid. Universidad Complutuense de Madrid. 2008. Citado en abril del 2018. Recuperado de: <http://eprints.ucm.es/8187/1/T30468.pdf>

---

<sup>17</sup> Estrada G. Marquez M. Gonzales E. and et al. Manifestaciones bucales de la candidiasis en pacientes con trasplante renal. MEDISAN. V19 (6). 2015. P 722

<sup>18</sup> Lopez RM. Lesiones orales en pacientes trasplantados renales y factores asociados a su aparición. [master thesis] Madrid: 2008. 299

<sup>19</sup> Aguirre JM. Echebarria MA. Eguía de valle A. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida: Manifestaciones en la cavidad oral. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. V9.2004. p 148-157.

<sup>20</sup> Velasquez S. Gavira M. Restrepo R. Montoya CJ. Orozco B. Infeccion labial por citomegalovirus en un paciente infectado con VIH-1. Univ. Med. Bogota. V.50 (1). 2009. P 111-118.

<sup>21</sup> Navarrete C. Ortega R. Concha M. Manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección por VIH/SIDA. Rev. chil. infectol. vol.32 (1) 2015 p 57 71.

<sup>22</sup> Campistol JM. Revuelta V. Neoplasia en el trasplante renal. On line 2010.( Consultado en marzo del 2018);disponible en: <http://m.revistanefrologia.com/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-neoplasias-el-trasplante-renal.68>

<sup>23</sup> Estrada J.Lesiones orales asociadas con la infección por VIH/sida en individuos sin tratamiento antiretroviral. Biomedica. V 21 (4). 2001. P. 333-344.