



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

BENEFICIOS DE UNA ESTRATEGIA DE
INMUNOSUPRESIÓN MÍNIMA EN TRASPLANTE
HEPÁTICO PEDIÁTRICO. EN LA CONQUISTA DE
TOLERANCIA OPERACIONAL

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

CIRUGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DR. JORGE ARROYO ORVAÑANOS

TUTOR:
DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

HOJA DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR GUSTAVO VARELA FASCINETTO
DIRECTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA DESIRÉE LÓPEZ GONZÁLEZ
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
INVESTIGADORA EN CIENCIAS MEDICAS
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Dedicatoria

Dedico esta tesis a todas las personas que han sido parte de mi desarrollo personal y profesional. En particular, quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi esposa, Fernanda Monge, por su apoyo incondicional en cada etapa de este camino. Tu amor, paciencia y comprensión han hecho que cada paso sea más significativo y valioso.

También quiero reconocer al Dr. Gustavo Varela Fascinetto por su entrega y compromiso. Su dedicación y seguimiento cercano de los pacientes han sido pilares fundamentales para el éxito del programa y han permitido generar conocimientos científicos de una calidad extraordinaria. Su guía en el que hacer clínico, científico y personal han tenido un gran impacto positivo en mi formación.

Agradezco a todos aquellos profesores que han compartido sus conocimientos y experiencias conmigo, contribuyendo a mi crecimiento académico.

A mis amigos y seres queridos, quienes han estado a mi lado brindándome su apoyo, ánimo y palabras de aliento.

Esta tesis es el resultado del esfuerzo conjunto de todas estas personas. A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento y profundo reconocimiento.

Índice

1. Introducción	5
2. Antecedentes	6
3. Marco Teórico	7
4. Planteamiento del problema	13
5. Pregunta de Investigación	14
6. Justificación	15
7. Hipótesis	16
8. Objetivos	17
9. Materiales y Métodos	18
10. Plan de análisis estadístico	19
11. Variables	20
12. Resultados	22
13. Discusión	32
14. Conclusión	34
15. Limitaciones del estudio	35
16. Cronograma de actividades	36
17. Bibliografía	37

1. Introducción

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento terapéutico de elección para múltiples enfermedades hepáticas terminales. El tratamiento inmunosupresor (IS) sistémico a largo plazo se asocia a costos elevados y efectos adversos graves, como lo son las infecciones, enfermedades metabólicas y las enfermedades linfoproliferativas. La inducción de tolerancia inmunológica solo se logra en algunos pacientes; inicialmente de manera no intencionada, en paciente que necesitaban el retiro de IS por otras causas, y recientemente en otros de manera intencionada con resultados variables. Lograr mantener la viabilidad del injerto, sin los efectos adversos asociados a la IS crónica, es considerada la última frontera en el trasplante; sin embargo, hasta el día de hoy, no sabemos que pacientes lograrán alcanzar el estado de tolerancia operacional (TO). [1][2]

1. Antecedentes

Thomas Starzl realizó el primer intento de TH en humanos en la Universidad de Colorado en 1963, sin tener éxito. En 1967 Starzl realizó el primer TH exitoso en una niña de 19 meses de edad con carcinoma hepatocelular que presentó una sobrevida postTH de 1 año utilizando azatioprina y esteroide como IS. En 1968 Roy Calne y Roger Williams iniciaron el primer programa de TH en Europa con cinco casos exitosos. Para el año de 1970, se habían realizado 60 TH en Estados Unidos por Starzl y 28 en Reino Unido por el Calne. [3]

El éxito del trasplante está fuertemente ligado a los descubrimientos en inmunología. Georg Schone en conjunto con Paul Ehrlich fueron pioneros en el mundo de inmunología y trasplante, estudiando injertos de piel observaron que los aloinjertos no eran exitosos y que los injertos subsecuentes del mismo donador fallaban más rápido que los primeros. En 1943 Peter Medawar confirmó la naturaleza inmunológica del rechazo y diez años más tarde Billingham, Brent y Medawar ganaron el Premio Nobel en 1966 por el descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida. Estos descubrimientos fueron el inicio de la inmunología moderna en el trasplante. [3-5]

Después de la demostración de Medawar de que el rechazo es un evento inmunológico, el manejo inmunosupresor ha ido evolucionando. Inicialmente, Cannon y Longmire realizaron estudios con esteroides y radiación corporal total para proteger el injerto, debilitando el sistema inmune. En 1962-1963 Roy Calne utilizó medicamentos inmunosupresores, principalmente esteroides y 6-mercaptopurina, previamente utilizados como tratamiento de cáncer infantil. Más tarde, el mismo Roy Calne, apoyado por Gertrude Elion y George Hitchings, descubrió que la azatioprina mostraba menor toxicidad y era superior a 6-mercaptopurina en prevenir el rechazo al trasplante. Durante 1963-1979 el avance más significativo fue la utilización de timoglobulina. Esta se utilizó en TH después de su éxito en el trasplante renal logrando buenas sobrevidas en algunos pacientes, sin embargo, la variación en la potencia y la falta de estandarización impidió su uso generalizado. [3,6]

Posteriormente, en 1972 el Dr. Hartman Stahelin descubre la ciclosporina aislándola del hongo *Cylindrocarpon lucidum* y *Trichoderma polysporum*. Este medicamento actúa sobre los linfocitos T y fue utilizado como inmunosupresor de primera línea hasta 1989, hasta que se observó que algunos órganos con rechazo intratable podían rescatarse utilizando un nuevo medicamento. En 1984 Goto, Kino y Hatanaka descubrieron el Tacrolimus, un extracto de *Streptomyces tsukabanaensis* (FK506) que lograba el rescate del 75% de los injertos hepáticos con rechazo intratable y con un efecto similar en el trasplante de riñón y corazón. [3,6].

3. Marco Teórico

El objetivo de la terapia IS es utilizar la menor cantidad posible de medicamento para prevenir el rechazo al injerto, minimizando la toxicidad y reduciendo la incidencia de rechazo agudo. [7,8]

La inducción es el uso de IS intensiva en el periodo perioperatorio como profilaxis en contra del rechazo agudo. Por lo general, se utilizan protocolos con dosis altas de esteroide, que se disminuye de manera rápida hasta su retiro en las primeras semanas a meses. En los últimos años la tendencia es migrar a protocolos con ahorradores de esteroide o evitar su uso por completo por medio de anticuerpos anti-CD25, timoglobulina o inhibidores de calcineurina a dosis modificadas. [9]

Los regimenes IS no son universales y suelen variar de centro a centro, pero se centran alrededor de los mismos medicamentos. Las complicaciones asociadas a la terapia IS son:[10]

1. Infecciones. Las infecciones son comunes y ocurren en 20% de los receptores en el primer mes posterior al trasplante y representan la primera causa de muerte posterior al trasplante siendo frecuente la infección por CMV. En TH pediátrico alrededor del 67% de los pacientes presentan infección por CMV. Por otro lado, el uso de IS contraindica la vacunación de microorganismos vivos atenuados. Esto deja al receptor susceptible a infecciones prevenibles por vacunación, que se asocian a una mayor tasa de rechazo al injerto y muerte. [9,11,12]
2. Complicaciones metabólicas. [9]
 - a. Hipertensión. Posterior al TH, se desarrolla hipertensión en 60% de los pacientes, 40% en el primer año posterior al trasplante. Los inhibidores de calcineurina causan estimulación simpática con vasoconstricción subsecuente y retención de sodio, mientras que los esteroides causan hipertensión por sus efectos mineralocorticoides.
 - b. Diabetes. Los esteroides y los inhibidores de mTOR inducen resistencia a la insulina, aumentando la gluconeogenesis y disminuyendo el uso periférico de insulina. Los inhibidores de calcineurina pueden causar toxicidad de las células beta pancreáticas y resistencia a la insulina.
 - c. Dislipidemia. Los esteroides aumentan los niveles de VLDL, colesterol y triglicéridos y disminuyen los niveles de HDL. Sirolimus aumenta la actividad de lipasa en adipocitos y disminuyen la lipoprotein lipasa. La ciclosporina aumenta los niveles de LDL y colesterol total.
 - d. Enfermedad metabólica ósea. Los esteroides y la ciclosporina se asocian a una disminución en la densidad ósea y aumento en la incidencia de necrosis de la cabeza femoral.
3. Talla baja. Se pueden encontrar alteraciones en el crecimiento en los primeros 6 meses a 1 años posterior al trasplante con un posterior crecimiento acelerado (“catch-up”) 1 a 4 años posterior al trasplante. Sin embargo, la talla final permanece más baja en comparación con otros adultos que no se sometieron a trasplante. El crecimiento se altera en gran medida por el uso de dosis altas de IS, en particular esteroides. El uso de

régimenes libres de esteroides se asocia a una talla final más alta a los 3 años post-trasplante. [12]

4. Disfunción renal. La disfunción renal puede ocurrir en 90% de los pacientes receptores de un TH. En el primer año de vida la tasa de filtración glomerular (TFG) puede disminuir hasta un 25%. El aumento en el riesgo de disfunción renal se atribuye a múltiples factores previos, durante y posterior al trasplante, pero la IS tiene un rol clave, particularmente la nefrotoxicidad asociada a los inhibidores de calcineurina. Los inhibidores de calcineurina causan una lesión renal aguda por vasoconstricción causando disminución en el flujo renal y los efectos agudos son reversibles con reducción de la dosis. Por otro lado, los inhibidores de calcineurina pueden llevar a fibrosis tubulointersticial que cause una disminución paulatina de la función renal. [9]
5. Neoplasias. El trasplante de órgano sólido aumenta 11 veces el riesgo de malignidad en comparación con la población general. La incidencia se atribuye en gran medida a la IS a largo plazo. [9]
 - a. Enfermedad linfoproliferativa post trasplante asociada a virus de Epstein barr (ELPT-VEB). Ocurre en 15% de los pacientes pediátricos. Se asocia a infección por Epstein-Barr en 80 a 90% y se cree que es secundario a la proliferación de linfocitos B en el contexto de una depleción de células T secundaria a la terapia inmunosupresora. El tratamiento de ELPT-VEB es la reducción o incluso suspensión de la terapia IS. [13]

1. Rechazo al injerto hepático

Utilizando los medicamentos previamente descritos la incidencia de rechazo agudo y crónico ha disminuido en las últimas décadas, y se clasifica según la respuesta inmunológica que lo detona.

El rechazo mediado por linfocitos T es el tipo de lesión más frecuente posterior a un trasplante. Puede ocurrir en cualquier momento posterior al trasplante, pero es más común en los primeros 90 días y suele tener buena respuesta ante el tratamiento con esteroides. Cuando ocurre en los primeros 90 días se denomina temprano o “agudo”, mientras que > 90 días se considera tardío. Por esta razón la inmunosupresión es más intensa en el primer años posterior al trasplante. El rechazo se presenta con síntomas clínicos inespecíficos. En casos de rechazo grave, los pacientes pueden presentarse con fiebre, ictericia y dolor abdominal. El estándar de oro para su diagnóstico es por medio de biopsia. Por lo general el tratamiento implica dosis altas de esteroides y ajuste de la IS de mantenimiento. [9,14,15]

El rechazo crónico tiene un curso indolente e irreversible y puede presentarse posterior a eventos recurrentes de rechazo mediado por células T o de manera independiente. Desde la introducción del tacrolimus, la tasa de rechazo crónico ha disminuido a < 5 %. El tratamiento consiste en aumentar dosis de IS o la adición de sirolimus/everolimus pero puede llegar a requerir re-trasplante. [9,15]

El rechazo mediado por anticuerpos ocurre en 15 a 25% de los trasplantes hepáticos y es en gran medida el resultado de la presencia de anticuerpos preformados en el receptor contra el HLA (human leukocyte antigens) del donador. A diferencia de otros tipos de trasplante, a lo largo de los años se ha considerado que los receptores de TH son resistentes a estos anticuerpos donador-

específicos. En los últimos años se ha propuesto que el mismatch de HLA y la presencia de anticuerpos donador-específicos tengan un rol en la tolerancia inmunológica vs rechazo del injerto. Sin embargo, esto ha sido controversial y se requieren más estudios para examinar el impacto de los mismos. [14]

2. Tolerogenicidad hepática

La respuesta inmunológica del huésped al TH es un balance entre factores promotores de rechazo y promotores de tolerancia. La tolerogenicidad relativa del hígado es multifactorial y se debe a 3 principales factores: 1) Órgano de gran tamaño con un sistema de flujo portal. 2) Mayor superficie endotelial a través de un epitelio fenestrado. 3) Expresión variable de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II) por células presentadoras de antígeno y células presentadoras de antígeno "no profesionales". [7]

- 1) El gran volumen del hígado diluye la concentración de las células T alorreactivas y de las citocinas proinflamatorias lo que disminuye la respuesta aloinmune. La unidad funcional del hígado es el acino hepático que está formado por un grupo de células parenquimatosas agrupadas alrededor de las ramas terminales de arteriolas hepáticas y venulas portales formando la triada portal. El hígado recibe de esta manera flujo venoso, rico en patógenos, toxinas y antígenos del tracto gastrointestinal, y también flujo arterial que confluye a través de los sinusoides hacia la vena central. Dichos sinusoides están delimitados por una capa de células endoteliales fenestrada lo que permite una constante interacción de los antígenos con el intersticio hepático. El intersticio hepático es rico en células de inmunidad inata y adaptativa: células de Kupffer, células dendríticas, células estrelladas, células natural killer (NK), células natural killer T (NKT) y linfocitos T.
- 2) Las células endoteliales de los sinusoides filtran los antígenos y mantienen la homeostasis en el microambiente inmune. Promueven el crecimiento de células TH2 e inducen secreción de IL-10 creando un ambiente inmunosupresor dentro del hígado. La tolerancia mediada por éstas células es dosis antígeno dependiente; es decir, a dosis bajas de antígenos se induce la inmunotolerancia, mientras que a dosis altas se induce la activación de células T efectoras. [1,2].
- 3) Las células presentadoras de antígenos profesionales del hígado son las células dendríticas; el hígado tiene más células dendríticas intersticiales que cualquier otro órgano no-linfoide. Son más tolerogénicas ya que expresan menos moléculas del CMH clase II y co-estimulantes, niveles bajos de IL-12 y niveles altos de IL-10, esto estimula la diferenciación hacia linfocitos T reguladores y la inhibición de citocinas proinflamatorias liberadas por macrófagos. El microambiente hepático, caracterizado por el flujo sanguíneo lento a través de un endotelio fenestrado, permite la interacción entre los linfocitos T vírgenes o indeterminados circulantes y las células presentadoras de antígeno hepáticas "no-profesionales"; tal es el caso de los hepatocitos, que expresan receptores de reconocimiento de patrones, CMH y moléculas de adhesión que entran en contacto con las células T. Esta interacción activa las células T CD8+ produciendo IL-10 que ejerce una función inmunosupresora, regulando de esta manera la inmunotolerancia. Las células de Kupffer también sirven como células presentadoras de antígeno no profesionales al expresar niveles bajos de CMH clase II y mediadores anti-inflamatorios como IL-10, TGF- β 1, óxido nítrico o PEG2 que suprimen la activación de células T antígeno-específicas. Esto vuelve al hígado el único órgano no linfoide que es capaz de

diferenciar los linfocitos T indeterminados de manera independiente de las células dendríticas. La activación de los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno “no-profesionales” es incompleta lo que resulta en la deleción de los linfocitos T aloreactivos por medio de degradación endosomal o lisosomal. Este mecanismo de deleción periférica se denomina emperipolesis “suicida” y resulta en la deleción del 75% de las células T CD8+ en las primeras 24 horas posterior a su activación en el hígado. [1,7,16]

La suma de todos estos mecanismos tolerogénicos aunado a la recepción de la alta carga antigénica por el flujo portal determinan el destino de las células T hacia deleción clonal, anergia clonal o incluso agotamiento de células T, resultando eventualmente en la tolerancia inmunológica del injerto. Es posible que existan otros mecanismos que jueguen un rol en la tolerogenicidad del injerto, y el porque algunos pacientes no son capaces de alcanzarla y se necesitan más estudios para comprenderlo.

3. Tolerancia inmunológica en el trasplante hepático

El concepto de “tolerancia” (inducida) a un injerto se describió por primera vez en 1953 por Billingham et al en modelos de ratas con injertos de piel. La tolerancia verdadera o pura es rara en humanos y usualmente se acompaña de macroquimerismos hematopoyéticos; se refiere a la ausencia de cualquier repuesta inmune detrimental detectable en contra del huesped o del injerto y que no se asocia a un estado de inmunocompromiso subyacente. Para documentar una tolerancia inmunológica verdadera, se debe de probar la aceptación de un segundo injerto del mismo donador, mientras que un injerto de un segundo donador debe de ser rechazado. Debido a que éstas pruebas solo se pueden realizar en modelos experimentales, se creó el concepto de TO, en la que hay una ausencia de rechazo al injerto en un paciente sin uso de IS, pero en el que no se realiza ningun intento para demostrar una tolerancia inmunológica verdadera con un segundo injerto. La TO, se describió por primera vez por Starzl et al en 1963 y más tarde por Roy Calne en 1969 y se refiere a un fenotipo de tolerancia en la que existe una respuesta inmune sin un impacto clínico significativo. La tolerancia “prope” ('casi' en Latín), tambien llamada “tolerancia de mínima IS” o “tolerancia incompleta”, es aquella en la cual el paciente mantiene una adecuada función del injerto hepático con dosis mínimas, no-tóxicas de IS (monoterapia con tacrolimus con títulos séricos < 4ng/ml durante un año, asociado a pruebas de función hepática < 2x el valor superior normal de ALT, GGT y bilirrubina directa). [5,17–21]

En 1993 Starzl reportó que algunos receptores de TH mantenían una función hepática normal al discontinuar la terapia IS por falta de adherencia o por enfermedades linfoproliferativas. [22] Más adelante, en un estudio publicado por Hurwitz et al, en el cual se retiró la IS en pacientes con ELPT-EBV el 25% alcanzaron tolerancia operacional. [23] De manera similar, Jee Hyun Lee et al en Seul analizó de manera retrospectiva a 105 pacientes con TH pediátrico de los cuales seleccionaron cinco pacientes con IS mínima (uno por enfermedad linfoproliferativa y cuatro por falta de adherencia al tratamiento inmunosupresor), alcanzando TO en todos los casos. Encontraron que los factores favorables para el retiro de IS fueron una función estable del injerto mayor a 3 años y la presencia de enfermedad hepática no autoinmune. [24]. Por otro lado, en 1997 Varela-Fascinetto describió cuarenta pacientes pediátricos que lograron IS mínima al permitir

un “autodestete” a través de la disminución de la dosis ponderal secundario a la ganancia de peso de los pacientes. [25] En 2013, Raymond Reding en Bélgica analizó de manera retrospectiva a 171 pacientes pediátricos un año posterior al TH. Dividió a los pacientes en tres grupos según su estado de IS encontrando a 42% con IS mínima (monoterapia con niveles de tacrolimus < 4 ng/ml), 3.5% con TO y el resto continuó con IS habitual. Los factores asociados a IS mínima y/o tolerancia operacional fueron trasplantados a edades más tempranas y recibieron el injerto de un donador vivo relacionado. [21]

Existen seis grupos que han realizado estudios prospectivos de TO en población pediátrica. Starzl y su equipo en Pittsburgh diseñaron el primer estudio prospectivo que evaluó el retiro paulatino de IS en pacientes seleccionados. Se incluyeron 95 pacientes de los cuales 31 eran pediátricos, logrando retirar la IS en el 19%. Los criterios que utilizaron para la selección de pacientes fueron: 1) > 5 años post-trasplante, 2) > 2 años sin algún episodio de rechazo, 3) apego al tratamiento y, 4) biopsia hepática normal al inicio del estudio [26]

En 2001 Takatsuki et al analizaron 418 trasplantes de donador vivo relacionado en 407 pacientes. El 15% (63) se consideraron candidatos para retiro de IS (26 de manera electiva y 37 de manera obligada o incidental), el 66% fueron menores de 2 años al momento del trasplante. El retiro de la IS electiva se realizó durante 3 a 6 meses en pacientes con más de dos años posterior al trasplante, función del injerto conservada y sin episodios de rechazo en los últimos 12 meses. El 38% de los pacientes alcanzaron TO, mientras que 25% tuvieron algún evento de rechazo durante el descenso de la IS. No se encontró diferencia significativa en injertos ABO incompatibles comparados con injertos ABO compatibles.[27]

En un estudio prospectivo multicéntrico de retiro de IS gradual, realizado por Feng et al, se reportó que el 60% de los pacientes seleccionados alcanzaron TO. Se incluyeron 20 pacientes pediátricos post TH de donador vivo relacionado (parental), por lo menos cuatro años previos al estudio con función normal del injerto en los últimos 6 meses con IS mínima, con biopsia normal al inicio del estudio, excluyendo a aquellos con etiología viral y autoinmune. El retiro de la IS se realizó a lo largo de 36 semanas con seguimiento bioquímico e histológico periódico. En las biopsias de seguimiento de aquellos con TO, no se encontraron cambios significativos. [28]

Lin et al en Taiwan, realizaron un protocolo de descenso de IS en pacientes con TH pediátrico. Los criterios de selección fueron pacientes con mas de un año de seguimiento posterior al trasplante, función normal del injerto sin evidencia de rechazo en el último año, adherencia al tratamiento médico, con biopsia hepática normal. El retiro de la IS se realizó de manera gradual, disminuyendo el 50% de la dosis de Tacrolimus en intervalos de cuatro semanas con seguimiento bioquímico e histológico. El 40% lograron retiro preliminar de IS; sin embargo, únicamente el 33% alcanzó TO ya que en un paciente se encontró fibrosis significativa en la biopsia de seguimiento requiriendo reinicio de IS. [29]

El ensayo clínico iWITH (Immunosuppression Withdrawal for Stable Pediatric Liver Transplant Recipients) es un estudio prospectivo multicéntrico para valorar la seguridad y eficacia del retiro de la IS en pacientes pediátricos post TH. Incluye pacientes menores de 6 años al momento del

trasplante con seguimiento mayor de 4 años posterior al trasplante, con ALT y GGT < 50 UI/L, sin rechazo en los últimos dos años, en monoterapia con inhibidor de calcineurina sin incremento de dosis en los últimos 6 meses y biopsia normal. Excluyeron pacientes con etiología subyacente autoinmune o viral y con TFG menor a 60 ml/min/1.73m². La IS se redujo en intervalos de 4 a 6 semanas de duración con seguimiento bioquímico e histológico. Se analizaron 2,909 pacientes en 12 centros, de los cuales 88 entraron al protocolo y 37% (33) lograron TO. De los 55 pacientes no tolerantes, 39 tuvieron rechazo y 16 no cumplieron criterios histológicos para TO (hepatitis de interfase, daño a conductos biliares y arteriopatía aislada). [30]

Recientemente, Tang et al reporta que los factores asociados a TO son: diagnóstico de atresia de vías biliares, TH de donador vivo relacionado, particularmente materno, y menor edad al momento de trasplante. [31]

Los factores asociados a un retiro exitoso de la IS son 1) un periodo de por lo menos 2 años posterior al trasplante, 2) una incidencia baja de episodios previos de rechazo agudo (Ningún episodio de rechazo agudo o crónico en las últimas 52 semanas), 3) enfermedad hepática primaria no-autoinmune, 4) inmunosupresión post TH mínima (idealmente monoterapia), 4) edad del receptor al momento del trasplante. 5) ausencia de inflamación portal en biopsia previo a retiro de inmunosupresión, 6) trasplante de donador vivo relacionado, especialmente materno. El rol del perfil HLA (mismatch) y la presencia de anticuerpos donador-específicos permanecen poco claros. [18,28,31–34]

El uso de biopsias para evaluar el efecto histológico a largo plazo del retiro de la IS en pacientes post TH no está plenamente estudiado. En 2009 Yoshitomi et al realizaron un protocolo de biopsias antes y después de la discontinuación de la IS en estos pacientes y encontraron que los injertos de los pacientes con TO presentaron mayor cantidad de fibrosis y reacción ductular en comparación con los pacientes con IS, y que estas alteraciones mejoraron posterior a la reintroducción de una IS a dosis baja. Sin embargo, las características de ambos grupos no era homogénea (particularmente la diferencia entre el tiempo post TH de ambos grupos) y la mejoría en la fibrosis fue de únicamente 1 punto en la escala de Ishak lo cual no se considera clínicamente significativo. En 2017 como parte del estudio WISP-R (Withdrawal of Immunosuppression in Pediatric Liver Transplant Recipients) se analizaron 12 pacientes que recibieron TH de donador vivo y que alcanzaron TO. A los 5 años sin IS no se encontraron cambios significativos en las biopsias comparadas con su basal. Se requieren más estudios estandarizados para determinar las consecuencias de una ausencia crónica de IS [2,28,35–40]

En el Hospital Infantil de México se realizó una tesis donde buscaron factores asociados a TO en TH pediátrico incluyendo pacientes hasta 2018. En esta tesis reportaron que el 5% de los pacientes desarrolló TO y que el 49% de los pacientes tenían IS mínima. [41]

4. Planteamiento del Problema

El TH es uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la medicina, sin embargo, el uso de medicamentos inmunosupresores para evitar el rechazo conlleva efectos adversos como infecciones, cáncer, diabetes, lesión renal, etc y genera un costo importante en el sistema de salud. Se ha documentado que alcanzar TO es posible en algunos pacientes. A pesar de intentar el retiro de inmunosupresión en pacientes altamente seleccionados, solo una pequeña proporción alcanzan TO. En el Hospital Infantil de México se utiliza una estrategia de IS mínima para el manejo de estos pacientes enfocado en mantener una buena función del injerto sin importar la dosis ponderal o nivel sérico del medicamento inmunosupresor. Los resultados de esta estrategia a largo plazo no han sido reportados.

5. Pregunta de Investigación

- ¿Qué porcentaje de pacientes pediátricos con TH alcanzan TO o casi-tolerancia (IS mínima) a largo plazo con una estrategia de IS mínima?
- ¿Cuáles son los factores asociados a IS mínima?
- Existen diferencias entre los pacientes con IS habitual e IS mínima?
 - a. Efectos adversos relacionados con IS

6. Justificación

La TO es el estado ideal posterior a un trasplante ya que evita efectos adversos y disminuye costos manteniendo una función intacta del injerto. Hasta el día de hoy no existen criterios absolutos para saber quienes son los pacientes que alcanzarán este estado. Existen pocos estudios en pacientes pediátricos sobre TO y aún menos en pacientes que logran un estado de IS mínima.

El análisis de esta cohorte comparativa con seguimiento a largo plazo en pacientes no seleccionados y con una estrategia de IS mínima, suma información valiosa para eventualmente decidir a que paciente se les puede retirar la IS de manera intencionada.

7. Hipótesis

Los factores asociados al tipo de IS difieren significativamente entre el grupo de pacientes que reciben IS mínima y el grupo que recibe IS habitual.

8. Objetivos

- Conocer la frecuencia e identificar factores de riesgo de pacientes con TO, IS mínima e IS habitual en paciente pediátricos con TH manejados con una estrategia de IS mínima con seguimiento a largo plazo.

9. Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, prolectivo y comparativo de una cohorte de receptores de TH pediátrico. Se incluyeron todos los TH realizados de 1998 al 2022 en un solo centro. Los criterios de inclusión fueron pacientes con sobrevida post trasplante superior a un año y expediente completo.

La estrategia de IS utilizada en nuestro programa busca de manera intencionada manejar a los pacientes con la mínima IS posible. Por protocolo, los esteroides se eliminan durante los primeros meses postTH y después del 1er año, si el receptor mantiene función hepática estable, no se incrementa la dosis ponderal del Tacrolimus para mantener un nivel blanco del inmunosupresor. Solo los pacientes que presentan rechazo recurrente o resistente reciben Timoglobulina, o se agrega un segundo inmunosupresor (Micofenolato). Los pacientes con efectos adversos a Tacrolimus (diabetes, daño renal o hipertensión) pueden ser convertidos a Everolimus.

Las definiciones operacionales del estado de IS fueron las siguientes:

Inmunosupresión habitual: paciente con más de 1 fármaco inmunosupresor o nivel de Tacrolimus >5ng/dL.

Inmunosupresión mínima: pacientes bajo monoterapia con Tacrolimus y un nivel sérico <5ng/dL.

Tolerancia Operacional: pacientes sin inmunosupresión por más de un año, con pruebas de función hepática normales.

Para el análisis comparativo, se formaron 2 grupos. En un grupo los pacientes con IS habitual y en otro grupo los pacientes con IS mínima y los tolerantes. El estado de IS de cada paciente se evaluó a los 3m, 1-3-5-7-9-11-13-15-20 años postTH. Se compararon variables demográficas, incidencia de rechazo y efectos adversos de la IS a largo plazo entre los grupos.

10. Plan de Análisis Estadístico

Los procedimientos estadísticos se realizaon con el software IBM SPSS.

Se realizó estadística descriptiva mediante el cálculo de medidas de tendencia central y desviaciones estándar para variables cuantitativas. Se calcularon frecuencias relativas para las variables cualitativas.

Se evaluaron asociaciones entre variables categórcias mediante la prueba de chi-cuadrada y prueba t student para variables continuas.

11. Descripción de Variables

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa
Edad	Años y meses desde el nacimiento al trasplante	Variable numérica en escala continua
Sexo	Característica biológica que define hombre o mujer	Variable dicotómica
Diagnóstico	Indicación para el trasplante hepático	Variable categórica
Tipo de injerto	Origen del órgano trasplantado	Variable dicotómica cualitativa
Compatibilidad ABO	Hemtipo del donador y receptor	Variable categórica
Rechazo	Elevación de enzimas hepáticas >2 veces por encima del valor basal no asociadas a otras causas o biopsia hepática que confirme el rechazo	Variable dicotómica
Defunción	Estado del donador	Variable categórica dicotómica
Tolerancia operacional	Pacientes sin tratamiento inmunosupresor por más de 1 año con pruebas de función hepática normales.	Variable categórica dicotómica
Inmunosupresión habitual	Pacientes con más de un medicamento inmunosupresor o niveles de tacrolimus > 0 = a 5ng/dl o rechazo.	Variable categórica dicotómica

Inmunosupresión mínima	Pacientes con niveles de tacrolimus menor a 5ng/dl por más de 1 año con pruebas de función hepática normales.	Variable categórica dicotómica
Volemias	Número de veces que se superó el volumen circulante con hemoderivados	Variable numérica
Infección por CMV	Presencia de replicación viral	Variable categórica dicotómica
Infección por EBV	Presencia de replicación viral	Variable categórica dicotómica
Hipertensión	Paciente con cifras tensionales persistente >p99 que requirió inicio de tratamiento antihipertensivo posterior al trasplante	Variable dicotómica
Enfermedad Linfoproliferativa Post Trasplante	Enfermedad linfoproliferativa documentada con biopsia.	Variable categórica dicotómica
Diabetes	Pacientes con hiperglicemias persistentes que requirieron tratamiento hipoglucemiante posterior al trasplante.	Variable categórica dicotómica
Tasa de filtrado glomerular	Función renal calculada mediante la fórmula de Schwartz.	Variable numérica
Mal Apego	Pacientes con no adherencia al tratamiento inmunosupresor	Variable categórica dicotómica

12. Resultados

Se incluyeron 125 TH en 122 receptores que cumplieron con los criterios de inclusión. Las variables demográficas de nuestra población se describen en la Tabla 1.

Las indicaciones más frecuentes del TH fueron atresia de vías biliares (%), enfermedades metabólicas (%), síndrome de Alagille (%) y hepatitis fulminante (%). El seguimiento promedio de la cohorte fue de 9.6 años (rango 1-24 años).

Tabla 1. Variables demográficas en pacientes con TH pediátrico

Variables Demográficas n=125	
Edad Media al trasplante (Rango)	7.1 años (1.1-18)
Sexo Femenino	73 (58.4%)
Peso al trasplante (Rango)	20.9kg (6.7-69.5)
Diagnóstico	
Atresia de Vías biliares	43 (34.4%)
Metabólicas	24 (19.2%)
Alagille	17 (13.6%)
Hepatitis Fulminante	12 (9.6%)
Otras	29 (23.2%)
Tipo de Injerto	
Donador Vivo	15 (12%)
Donador Cadavérico	110 (88%)
Compatibilidad ABO	
Compatible	8 (6.4%)
Idéntico	116 (92.8%)
Incompatible	1 (0.8%)

La proporción de pacientes con IS mínima fue incrementando de manera constante a lo largo del tiempo, siendo del 0% en los primeros tres meses posTH hasta 55.5% a 20 años. De manera similar, la proporción de pacientes en el grupo de TO se incrementó de manera progresiva hasta alcanzar 33.3% a los 20 años posTH. Lo anterior significa que únicamente el 11% de los pacientes mantenían un esquema de IS habitual a largo plazo. Figura 1.

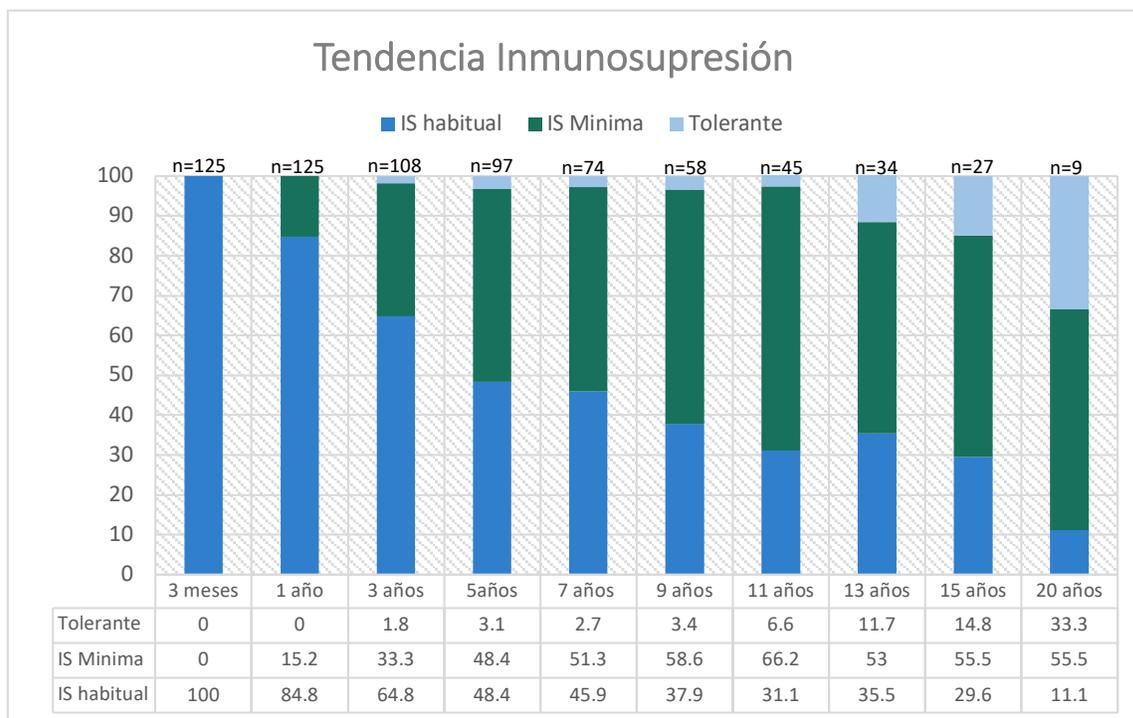


Figura 1. Grupos de Inmunosupresión a lo largo del tiempo. IS= inmunosupresión

El estado de TO se logró en 6 pacientes a lo largo del tiempo de estudio (4.8%), 5 son femeninos y uno masculino. En tres de ellos, el retiro de la IS fue secundario a procesos neoplásicos (dos ELPT asociadas a EBV y un tumor de músculo liso). Un paciente dejó de tomar el medicamento inmunosupresor por no adherencia asociado a embarazos, y en dos pacientes, se retiró la IS de manera programada. De los 6 pacientes, uno falleció a los 5 años posTH, después de haber sido tolerante al injerto durante 2 años, por una neumonía asociada a quimioterapia para el tumor de músculo liso. Los otros 5 pacientes tolerantes se encuentran en perfectas condiciones, con pruebas de función hepática completamente normales a los 2, 9, 13, 13 y 17 años de haber suspendido la IS.

Inicialmente, la dosis ponderal de Tacrolims a los 3 meses del TH fue de 0.23 mg/kgd, mientras que a los 20 años, esta dosis se redujo a 0.03 mg/kgd. La tendencia en la reducción de la dosis ponderal de tacrolimus a lo largo del seguimiento puede observarse en la Figura 2. De manera similar, en la Figura 3, se puede observar la disminución en el nivel sérico de Tacrolimus a lo largo del seguimiento.

Figura 2. Dosis ponderal de Tacrolimus (FK) expresada en miligramos por kilogramo de peso.

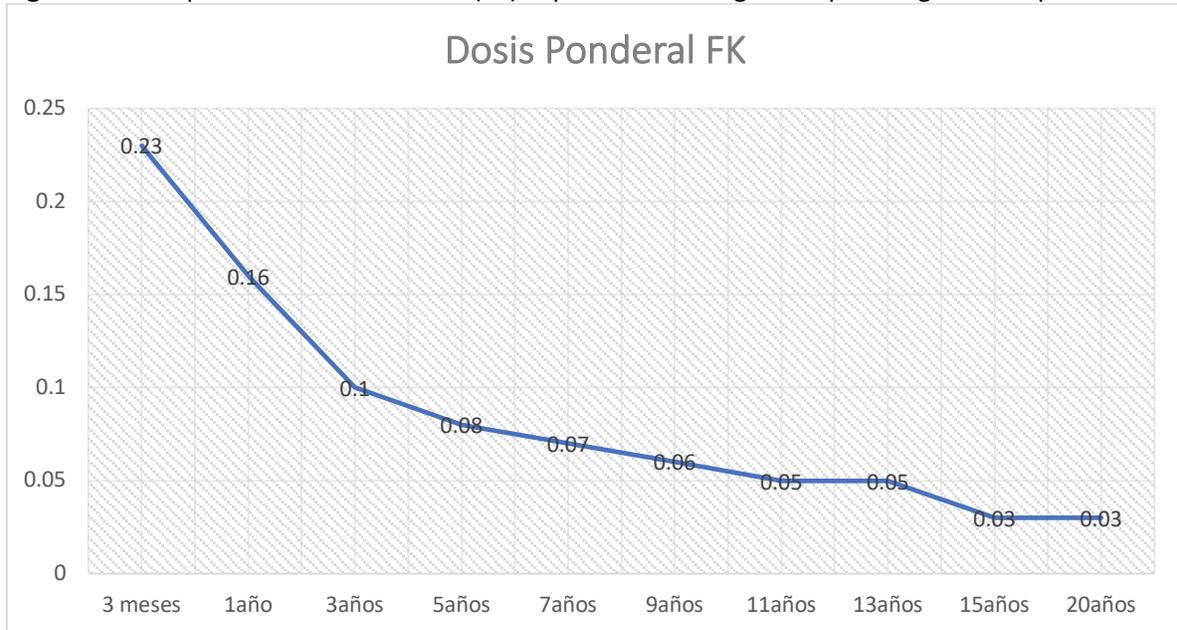
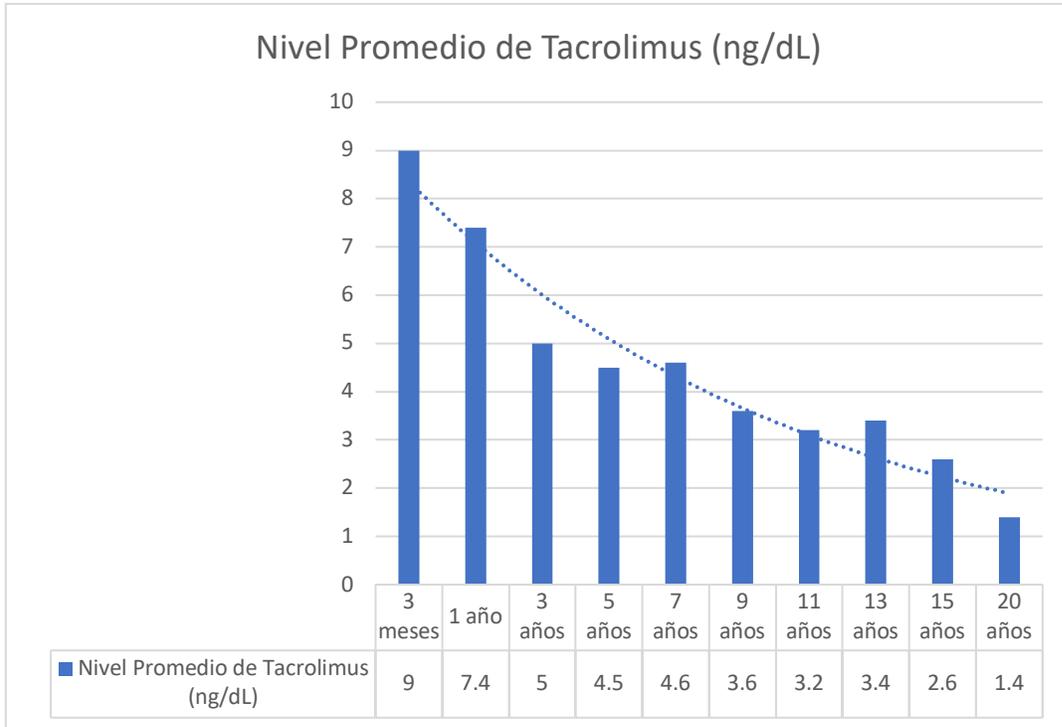
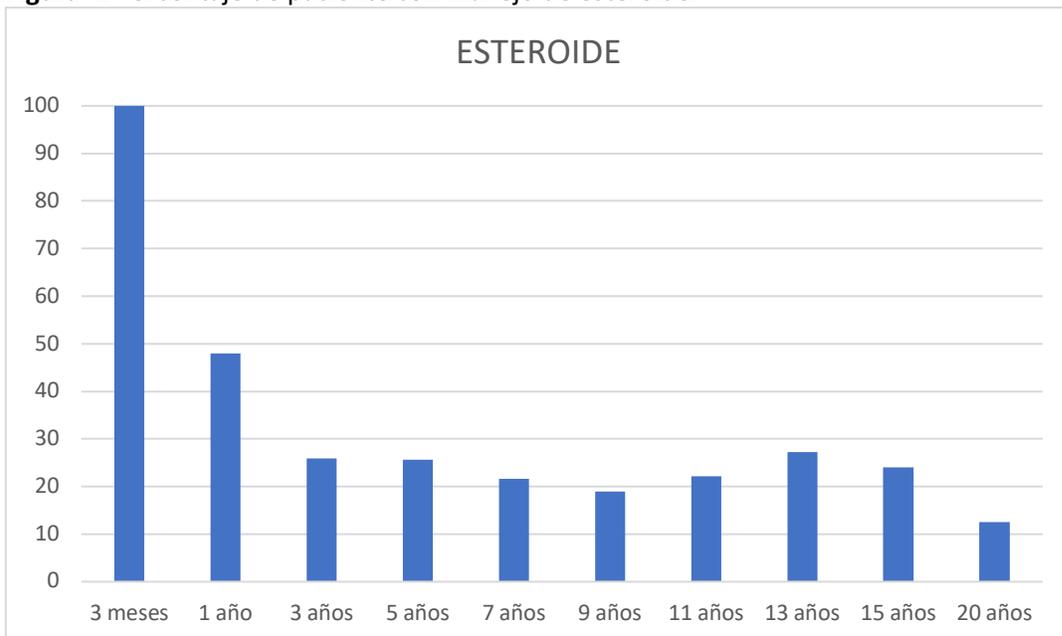


Figura 3. Nivel promedio de Tacrolimus



La utilización de esteroides está representada en la Figura 4. Como puede observarse, los esteroides se suspendieron en más del 50% de los casos durante el primer año del TH, y a largo plazo únicamente 12.5% continúan recibiendo esteroide.

Figura 4. Porcentaje de paciente con manejo de esteroide.



Al comparar las características de los pacientes con IS mínima vs IS habitual a 3 años posTH, encontramos que los pacientes con IS mínima eran significativamente más jóvenes al momento

del TH (5.3 años DE 3 vs 7.3 años DE 5, $p= 0.009$) y con peso menor (15.9kg DE 8.2 vs 22kg DE 14, $p=0.006$) que los pacientes con IS habitual. Esta observación se repitió a los 5 y 9 años post TH. Tablas 2-4.

Tabla 2. Comparación entre pacientes con Inmunosupresión mínima vs inmunosupresión habitual a 3 años post TH. DE, desviación estándar.

3 años	IS Habitual n=70	IS mínima n=38	
Peso al trasplante (DE)	22Kg (5)	15.9Kg (8.2)	p=0.006
Edad al trasplante (DE)	7.3 años (14.4)	5.3 años (3)	p=0.009
Sexo Femenino	43 (61.4%)	21 (55.3%)	p=0.53
Etiología			p=0.08
AVB	22 (31.4%)	15 (39.5%)	P=0.87
Metabólicas	15 (21.4%)	6 (15.8%)	
Alagille	9 (12.9%)	8 (21.1%)	
Fulminante	7 (10%)	3 (7.9%)	
Otras	17 (24.2%)	6 (28.5%)	
Transfusión mayor a 1 volemia	17 (24.3%)	11 (28.9%)	p=0.32
Rechazo	39 (55.7%)	15 (39.5%)	0.17
Infección CMV	28 (40%)	14 (36.8%)	0.74
TFG (DE) ml/min/1.73	102 .9 (64)	109.8 (29.7)	P=0.46

Tabla 3. Comparación entre pacientes con Inmunosupresión mínima vs inmunosupresión habitual a 5 años post TH.

5 años	IS Habitual n=48	IS mínima n=50	
Peso al trasplante (DE)	22.9Kg (14.6)	18.4Kg (12.1)	p=0.1
Edad al trasplante (DE)	8 años (5)	5.7 años (3.7)	p=0.013
Sexo Femenino	31 (64.6%)	29 (58%)	p=0.5
Etiología			p=0.72
AVB	14 (29.2%)	18 (36%)	
Metabólicas	12 (25%)	15 (30%)	
Alagille	7 (14.6%)	6 (12%)	
Fulminante	5 (10.4%)	5 (10%)	
Otras	15 (31.2%)	9 (18%)	
Donador Femenino	17 (35.4%)	24 (48%)	p=0.31
Injerto de Donador Vivo	4 (8.3%)	9 (18%)	p=0.16
ABO idéntico	43 (89.6%)	48 (96%)	P=0.21
Transfusión al TH Mayor 1 volemia	6 (12.5%)	18 (36%)	p=0.007
Rechazo	33 (68.8%)	18 (36%)	p= 0.001
Infección CMV	23 (47.9%)	16 (32%)	p=0.11
DM	4 (8.3%)	1 (2%)	p=0.16
HAS	8 (16.7%)	6 (12.2%)	p=0.54
Mal Apego	27 (56.3%)	11(22%)	p=0.001
TFG (DE) ml/min/1.73	92.5 (39.6)	113.6 (53.2)	p=0.02

Tabla 4. Comparación entre pacientes con Inmunosupresión mínima vs inmunosupresión habitual a 9 años post TH.

9 años	IS Habitual n=22	IS mínima n=36	
Peso al trasplante (DE)	22.9Kg (13.5)	16.2Kg (11.3)	p=0.04
Edad al trasplante (DE)	8 años (4.8)	4.7 años (3.4)	p=0.009
Sexo Femenino	9 (40.9%)	23 (63.9%)	p=0.08
Etiología			p=0.3
AVB	6 (27.3%)	17 (47.2%)	
Metabólicas	3 (13.6%)	7 (19.4%)	
Alagille	2 (9.1%)	5 (13.9%)	
Fulminante	2 (9.1%)	3 (8.3%)	
Otras	15 (31.2%)	4 (11%)	
Donador Femenino	10 (45.5%)	16 (44%)	p=0.94
Injerto de Donador Vivo	1 (4.5%)	9 (25%)	p=0.07
ABO idéntico	20 (90.0%)	33 (91.7%)	P=0.92
Transfusión al TH	5 (22.7%)	14 (38.9%)	p=0.2
Mayor 1 volemia			
Rechazo	17 (77.3%)	14 (38.9%)	p= 0.004
Infección CMV	9 (40.9%)	13 (36.1%)	p=0.71
DM	2 (9.1%)	0	p=0.06
HAS	4 (18.2%)	2 (5.7%)	p=0.13
Mal Apego	13 (59.1%)	7 (19.4%)	p=0.002
TFG (SD) ml/min/1.73	82.9 (37.5)	101 (24)	p=0.04

A partir del quinto año postTH, la incidencia de rechazo y mal apego al tratamiento inmunosupresor fue progresiva y significativamente mayor en los pacientes con IS habitual vs IS mínima. La incidencia de rechazo en el grupo de IS habitual se incrementó de 68% al 100% y el mal apego del 56% al 75% vs IS mínima (36 al 47% y 22% al 23% respectivamente). Tablas 3-6.

Tabla 5. Comparación entre pacientes con Inmunosupresión mínima vs inmunosupresión habitual a 13 años post TH.

13 años	IS Habitual n=12	IS mínima n=22	
Peso al trasplante (DE)	22.4Kg (19.5)	13.9Kg (7)	p=0.07
Edad al trasplante (DE)	6.6 años (5)	3.9 años (2.8)	p=0.06
Sexo Femenino	4 (33.3%)	15 (68.1%)	p=0.03
Etiología			p=0.37
AVB	3 (25%)	12 (54.5%)	
Metabólicas	2 (16.7%)	2 (9%)	
Alagille	2 (16.7%)	2 (9%)	
Fulminante	0	1 (4.5%)	
Otras	5 (41.6%)	5 (22.7%)	
Donador Femenino	6 (50%)	11 (50%)	p=0.71
Injerto de Donador Vivo	3 (25%)	2 (9%)	p=0.38
ABO idéntico	11 (91.7%)	19 (86.3%)	P=0.69
Transfusión al TH Mayor 1 volemia	4 (33.3%)	9 (40.9%)	p=0.6
Rechazo	10 (83.3%)	9 (40.9%)	p= 0.02
Infección CMV	4 (33.3%)	7 (31.8%)	p=0.9
DM	0	0	na
HAS	5 (41.7%)	1 (4.5%)	p=0.04
Mal Apego	7 (58.3%)	5 (22.7%)	p=0.04
TFG (SD) ml/min/1.73	79 (30)	90.2 (13.4)	p=0.15

Tabla 6. Comparación entre pacientes con Inmunosupresión mínima vs inmunosupresión habitual a 15 años post TH.

15 años	IS Habitual n=8	IS mínima n=19	
Peso al trasplante (DE)	18.5Kg (16.4)	16Kg (14.1)	p=0.71
Edad al trasplante (DE)	5.6 años (5.2)	4.2 años (3.2)	p=0.39
Sexo Femenino	1 (12.5%)	14 (73.6%)	p=0.003
Etiología			p=0.28
AVB	1 (12.5%)	12 (63.1%)	
Metabólicas	1 (12.5%)	2 (9%)	
Alagille	0	1 (5.3%)	
Fulminante	2 (25%)	2 (10.5%)	
Otras	4 (50%)	2 (10.5%)	
Donador Femenino	6 (50%)	11 (50%)	p=0.71
Injerto de Donador Vivo	3 (37.5%)	1 (5.2%)	p=0.04
ABO idéntico	7 (87.5%)	16 (84.2%)	P=0.53
Transfusión al TH Mayor 1 volemia	3 (37.5%)	8 (42.1%)	p=0.65
Rechazo	8 (100%)	8 (42.1%)	p= 0.01
Infección CMV	3 (37.5%)	5 (26.3%)	p=0.9
DM	0	0	na
HAS	4 (50%)	1 (5.2%)	p=0.01
Mal Apego	6 (75%)	5 (26.3%)	p=0.014
TFG (SD) ml/min/1.73	73.8 (28.7)	87.2 (15.2)	p=0.24

Los efectos adversos de la IS a largo plazo se hicieron más evidentes a partir del quinto año posTH. A los 5 años posTH la TFG fue significativamente menor en los pacientes con IS habitual vs IS mínima (TFG 92.5 ml/min/1.73 [DE 39.6] vs 113.6 ml/min/1.73 [DE 53], $p=0.02$) y a los 9 años (TFG 82.0 ml/min/1.73 [DE 37.5] vs 101.6 ml/min/1.73 [DE 24], $p=0.045$). Tablas 3 y 4.

La HAS que requirió de manejo médico fue significativamente más frecuente en los pacientes con IS habitual vs IS mínima a largo plazo: 41.7% vs 5% a los 13 años, ($p=0.047$) y 50% vs 5.9% a los 15 años ($p=0.14$). Tablas 5-6.

Existió una mayor proporción de pacientes de sexo femenino en el grupo de IS mínima de manera significativa al compararlos con IS habitual (71.4% vs 33% a los 13 años posTH, $p=0.03$) y (76.5% vs 12.5% a los 15 años posTH, $p=0.003$). Tablas 5 y 6.

A lo largo de todo el seguimiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la indicación del trasplante, tipo de injerto, compatibilidad de grupo ABO, sexo del donador, infección por CMV, e incidencia de diabetes mellitus que requiriera insulina. Tablas 2-6.

13. Discusión

A diferencia de lo reportado en la mayoría de los centros internacionales, en nuestro programa de TH se estableció, desde un inicio, una estrategia dirigida a manejar la IS lo más baja posible en nuestros receptores pediátricos. Esta estrategia tiene el objetivo de evitar el desarrollo de los efectos adversos de la IS más frecuentes en la edad pediátrica, (ELPT EBV, diabetes mellitus, daño renal e hipertensión arterial) y facilitar el desarrollo de TO. En este estudio se muestran los resultados a largo plazo de esta estrategia.

La mayoría de los pacientes recibieron una combinación de Tacrolimus y esteroides como parte de su régimen de IS, con una reducción gradual de los esteroides en los primeros meses posteriores al trasplante. A medida que los pacientes aumentaron de peso, la dosis de IS se mantuvo constante y no se ajustó según los niveles séricos, permitiendo un autodesete de la IS.

Nuestros resultados demuestran, de manera concluyente, que bajo esta estrategia hasta el 90% de los pacientes logran un estado de IS mínima o TO a largo plazo. Esta cifra es alentadora y muestra que es posible reducir significativamente la carga inmunosupresora en pacientes pediátricos sometidos a TH. En nuestra serie el 4.8% de los pacientes han alcanzado el santo grial de los trasplantes conocido como TO. Esto se compara favorablemente a los hallazgos del ensayo clínico iWITH, donde el 1.3% de los pacientes que recibieron un TH presentaron TO. [30]

Los factores asociados al desarrollo exitoso de un estado de IS mínima o TO fueron: una menor edad y peso al momento del TH, un mejor apego al tratamiento, menos rechazo del injerto y receptores de sexo femenino. A diferencia de lo hipotetizado en el estudio de Kim et al. y lo descrito por Tang et al. en un estudio retrospectivo en China, el sexo del donante no se asoció de manera significativa con la IS mínima y/o TO en este estudio. [31,42]

Estos factores identificados nos permiten seleccionar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de lograr la TO, lo cual implica la posibilidad de retirar gradualmente la IS en ellos. Inicialmente, el retiro de la IS estuvo desencadenado por la aparición de enfermedades neoplásicas y el mal apego al tratamiento. Sin embargo, a medida que avanzamos en nuestro programa, logramos implementar con éxito el destete programado de la IS en dos pacientes. En la actualidad, un número significativo de pacientes en IS mínima podrían ser candidatos adecuados para el retiro programado de la IS.

Por otro lado, los beneficios adicionales de nuestra estrategia fue una menor incidencia significativa de daño renal o disminución en la TFG e hipertensión arterial. Aunque la incidencia de diabetes mellitus no alcanzó significancia estadística si fue mayor en los pacientes que requirieron de una IS habitual. Estos hallazgos respaldan lo expuesto en distintos artículos, y la necesidad de reducir la carga inmunosupresora a largo plazo para minimizar los efectos adversos y mejorar los resultados a largo plazo del TH pediátrico. [10]

Con base en estos hallazgos, el siguiente paso en nuestra investigación es seleccionar a aquellos pacientes que cumplen con estas características (edad temprana al momento del TH, buen apego al tratamiento, ausencia de rechazo recurrente y receptores femeninos), para iniciar el proceso de retirada programada de la IS. Esto nos permitirá avanzar hacia una estrategia más individualizada y personalizada en el manejo de la IS en el TH pediátrico y lograr la aceptación a largo plazo del injerto sin la necesidad de fármacos inmunosupresores, conocido como TO.

14. Conclusión

La TO es un objetivo ambicioso en el campo del TH. En nuestro estudio, encontramos que 4.8% de pacientes logró alcanzar este estado de TO. Estos resultados son alentadores y sugieren que la estrategia de IS mínima aquí expuesta es una herramienta eficaz en la búsqueda de la TO en pacientes pediátricos sometidos a TH y que se asocia a una menor incidencia de efectos adversos relacionados con los medicamentos inmunosupresores y a un menor costo.

Hasta el 89% nuestros pacientes logran un estado de IS mínima a largo plazo. Los factores identificados en nuestro estudio nos permiten seleccionar a los candidatos más adecuados para el retiro programado de la IS. Nuestro siguiente paso será iniciar el proceso de retiro programado de la IS en los pacientes identificados como candidatos adecuados, con el objetivo de alcanzar una TO y mejorar aún más la calidad de vida de estos pacientes.

16. Limitaciones del Estudio

A pesar de los hallazgos alentadores de nuestro estudio, es importante reconocer las limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo y la naturaleza de una cohorte, particularmente el sesgo de selección y la variabilidad en el seguimiento.

16. Referencias bibliográficas

- [1] Jiang Y, Que W, Zhu P, Li XK. The Role of Diverse Liver Cells in Liver Transplantation Tolerance. *Front Immunol* 2020;11:1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01203>.
- [2] Du X, Chang S, Guo W, Zhang S, Chen ZK. Progress in Liver Transplant Tolerance and Tolerance-Inducing Cellular Therapies. *Front Immunol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01326>.
- [3] Sharma S, Saner FH, Bezinover D. A brief history of liver transplantation and transplant anesthesia. *BMC Anesthesiol* 2022;22:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01904-1>.
- [4] Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:1–18. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a014977>.
- [5] Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively Acquired Tolerance of Foreign Cells. *Nature* 1953.
- [6] Starzl TE. History of clinical transplantation. *World J Surg* 2000;24:759–82. <https://doi.org/10.1007/s002680010124>.
- [7] Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O. The Immunological Basis of Liver Allograft Rejection. *Front Immunol* 2020;11:1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02155>.
- [8] Miloh T, Barton A, Wheeler J, Pham Y, Hewitt W, Keegan T, et al. Immunosuppression in pediatric liver transplant recipients: Unique aspects. *Liver Transplant* 2017;23:244–56. <https://doi.org/10.1002/lt.24677>.
- [9] Hoppmann N, Massoud O. Medical care of liver transplant patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;0. <https://doi.org/10.1080/17474124.2020.1797483>.
- [10] Slowik V, Lerret SM, Lobritto SJ, Voulgarelis S, Vitola BE. Variation in immunosuppression practices among pediatric liver transplant centers—Society of Pediatric Liver Transplantation survey results. *Pediatr Transplant* 2021;25:1–7. <https://doi.org/10.1111/petr.13873>.
- [11] Arroyo-Orvañanos J, Hernández-Plata JA, Erro-Aboytia R, Nieto-Zermeño J, Reyes-López A, Varela-Fascinetto G. Cytomegalovirus infection and disease in pediatric liver transplantation: Burden of disease under a preemptive therapy approach. *Pediatr Transplant* 2023;27:1–8. <https://doi.org/10.1111/petr.14356>.
- [12] Dhawan A. Immunosuppression in Pediatric Liver Transplantation: Are Little People Different? *Liver Transplant* 2011;17:S1–73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/lt.22422op>.
- [13] Hsu CT, Chang MH, Ho MC, Chang HH, Lu MY, Jou ST, et al. Post-transplantation lymphoproliferative disease in pediatric liver recipients in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2019;118:1537–45. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.023>.

- [14] Legaz I, Boix F, López M, Alfaro R, Galián JA, Llorente S, et al. Influence of preformed antibodies in liver transplantation. *J Clin Med* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/jcm9030708>.
- [15] Gambella A, Mastracci L, Caporalini C, Francalanci P, Mescoli C, Ferro J, et al. Not only a small liver - The pathologist's perspective in the pediatric liver transplant setting. *Pathologica* 2022;114:89–103. <https://doi.org/10.32074/1591-951X-753>.
- [16] Halma J, Pierce S, McLennan R, Bradley T, Fischer R. Natural killer cells in liver transplantation: Can we harness the power of the immune checkpoint to promote tolerance? *Clin Transl Sci* 2022;15:1091–103. <https://doi.org/10.1111/cts.13208>.
- [17] Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR. Induction of Immunological Tolerance by Porcine Liver Allografts. *Nature* 1969;223:472–6. <https://doi.org/doi:10.1038/223472a0>.
- [18] Demetris A. Importance of Liver Biopsy Findings in Immunosuppression Management: Biopsy Monitoring and Working Criteria for Patients With Operational Tolerance. *Liver Transplant* 2012;18:1154–70. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/lt.23481>.
- [19] Ezekian B, Schroder PM, Freischlag K, Yoon J, Kwun J, Knechtle SJ. Contemporary Strategies and Barriers to Transplantation Tolerance. *Transplantation* 2018;102:1213–22. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002242>.
- [20] Calne RY. Proper tolerance - The future of organ transplantation from the laboratory to the clinic. *Int Immunopharmacol* 2005;5:163–7. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.09.026>.
- [21] Bourdeaux C, Pire A, Janssen M, Stéphanne X, Smets F, Sokal E, et al. Proper tolerance after pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17:59–64. <https://doi.org/10.1111/petr.12024>.
- [22] Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Murase N, Ricordi C, Ildstad S, et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: The basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993;17:1127–52. <https://doi.org/10.1002/hep.1840170629>.
- [23] Hurwitz M, Desai DM, Cox KL, Berquist WE, Esquivel CO, Millan MT. Complete immunosuppressive withdrawal as a uniform approach to post-transplant lymphoproliferative disease in pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2004;8:267–72. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2004.00129.x>.
- [24] Lee JH, Lee SK, Lee HJ, Seo JM, Joh JW, Kim SJ, et al. Withdrawal of immunosuppression in pediatric liver transplant recipients in Korea. *Yonsei Med J* 2009;50:784–8. <https://doi.org/10.3349/ymj.2009.50.6.784>.
- [25] Varela-Fascinetto G, Treacy SJ, Vacanti JP. Approaching operational tolerance in long-term pediatric liver transplant recipients receiving minimal immunosuppression. *Transplant Proc* 1997;29:449–51. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(96\)00193-5](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(96)00193-5).
- [26] Mazariegos G V., Reyes J, Marino IR, Demetris AJ, Flynn B, Irish W, et al. Weaning of immunosuppression in long - Term liver transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:243–9. <https://doi.org/10.1097/00007890-199701270-00012>.
- [27] Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fuhita S, et al. Weaning of

Immunosuppression in Living Donor Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2001;72:449–54. <https://doi.org/10.1097/00007890-200108150-00016>.

- [28] Feng S, Ekong UD, Lobritto SJ, Demetris AJ, Roberts JP, Rosenthal P, et al. Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants. *Jama* 2012;307:283–93. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2014>.
- [29] Lin NC, Wang HK, Yeh YC, Liu CP, Loong CC, Tsai HL, et al. Minimization or withdrawal of immunosuppressants in pediatric liver transplant recipients. *J Pediatr Surg* 2015;50:2128–33. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.043>.
- [30] Feng S, Bucuvalas JC, Mazariegos G V., Magee JC, Sanchez-Fueyo A, Spain KM, et al. Efficacy and Safety of Immunosuppression Withdrawal in Pediatric Liver Transplant Recipients: Moving Toward Personalized Management. *Hepatology* 2021;73:1985–2004. <https://doi.org/10.1002/hep.31520>.
- [31] Tang Y, Chen J, Chen B, Guo C. Clinical characteristics of immune tolerance after pediatric liver transplantation. *BMC Surg* 2022;22:1–6. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01402-0>.
- [32] Murphy MS, Harrison R, Davies P, Buckels JAC, Mayer AD, Hubscher S, et al. Risk factors for liver rejection: Evidence to suggest enhanced allograft tolerance in infancy. *Arch Dis Child* 1996;75:502–6. <https://doi.org/10.1136/adc.75.6.502>.
- [33] Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, et al. Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: Impact of early post-transplant events and HLA match. *Transpl Int* 2012;25:97–106. <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01389.x>.
- [34] Appenzeller-Herzog C, Hartleif S, Vionnet J. Clinical parameters and biomarkers predicting spontaneous operational tolerance after liver transplantation: A scoping review. *Am J Transplant* 2021;21:3312–23. <https://doi.org/10.1111/ajt.16585>.
- [35] Sánchez-Fueyo A. Hot-Topic Debate on Tolerance: Immunosuppression Withdrawal. *Liver Transplant* 2011;17:S69–73. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/lt.22421>.
- [36] Yoshitomi M, Koshiba T, Haga H, Li Y, Zhao X, Cheng D, et al. Requirement of protocol biopsy before and after complete cessation of immunosuppression after liver transplantation. *Transplantation* 2009;87:606–14. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318195a7cb>.
- [37] Perito E, Martinez M, Turmelle YP, Mason K, Spain KM, Bucuvalas JC, et al. Post-transplant biopsy risk for stable long-term pediatric liver transplant recipients: 451 percutaneous biopsies from two multi-center immunosuppression withdrawal trials. *Am J Transpl* 2019;19:1545–51. <https://doi.org/10.1111/ajt.15255>.Post-transplant.
- [38] Castellaneta A, Thomson AW, Nayyar N, De Vera M, Mazariegos G V. Monitoring the operationally tolerant liver allograft recipient. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:28–34. <https://doi.org/10.1097/MOT.0b013e328334269a>.
- [39] Wischlen E, Boillot O, Rivet C, Lachaux A, Bouvier R, Hervieu V, et al. Are protocol graft

biopsies after pediatric liver transplantation useful? Experience in a single center over 20 years. *Clin Transplant* 2023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ctr.14898>.

- [40] Feng S, Demetris AJ, Spain KM, Kanaparthi S, Burrell BE, Ekong UD, et al. Five Year Histological and Serological Follow-up of Operationally Tolerant Pediatric Liver Transplant Recipients Enrolled in WISP-R Conclusion-Operationally tolerant pediatric liver transplant recipients maintain generally stable allograft histology in sp. *Hepatology* 2017;65:647–60. <https://doi.org/10.1002/hep.28681>.Five.
- [41] Medina Lopez IV, Varela-Fascinetto G. Factores asociados a tolerancia operacional en trasplante hepático pediátrico. Universidad Nacional Autónoma de México, 2022.
- [42] Kim MH, Akbari O, Genyk Y, Kohli R, Emamaullee J. Immunologic benefit of maternal donors in pediatric living donor liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2019;23:1–8. <https://doi.org/10.1111/ptr.13560>.