



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

Factores asociados a tolerancia
operacional en trasplante hepático
pediátrico.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

CIRUGIA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Iván Vladimir Medina López

TUTOR:

Dr. Gustavo Varela Fascinetta



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 FIRMAS

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



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



DR. ALFONSO REYES LÓPEZ
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dedicatorias

Dedico esta tesis a todos esos niños enfermos, en especial a los niños que requieren un trasplante hepático, ya que con gran fuerza y entusiasmo luchan contra su enfermedad, y buscan su trasplante que cambiaría totalmente sus vidas y aumenta su posibilidad de llevar una vida productiva.

Además, dedico esta tesis a mi esposa Jessica Alejandra que con tanta paciencia y amor me apoya en esta carrera de tanta dedicación, tiempo y sacrificio.

También agradezco a mis padres que con tanto esfuerzo y sacrificio me han apoyado, para salir adelante.

Sería deshonesto de mi parte no agradecer a todos esos maestros que he conocido a lo largo de mi vida, ya que sin ellos no sería el médico y la persona que soy.

Por último y no por eso menos importante agradezco a mis amigos que tanto me han ayudado a superar momentos difíciles con su compañía y consejo.

1. Índice

2. Antecedentes.....	5
3. Marco teórico.....	8
4. Planteamiento del problema.....	22
5. Pregunta de investigación.....	23
6. Justificación.....	23
7. Hipótesis.....	23
8. Objetivos.....	23
9. Materiales y Métodos	24
10. Plan de análisis estadístico.....	25
11. Variables	25
12. Resultados.....	27
13. Discusión	29
14. Conclusión.....	31
15. Limitación del estudio.....	31
16. Cronograma de actividades.....	32
17. Bibliografía.....	33
18. Anexos.....	36

Antecedentes

El primer informe sobre trasplante hepático se tiene en 1955, en un artículo de la revista *Transplantation Bulletin* (antecesor del *Journal Transplantation*) El Cirujano Stuart Welch informa la colocación de un hígado en la corredera parietocolica derecha de un perro. Continuando con cirugía experimental el Dr. Thomas Starzl realiza múltiples experimentos de los cuales informa que es importante colocar el injerto en su situación original para favorecer el flujo portal al Hígado trasplantado. En 1959 el Dr. Moore de Boston realizaba también trasplante hepático en perros. Descubriendo ambos la importancia de mantener el injerto en isquemia fría y la importancia de evitar el daño al sistema venoso esplácnico, hasta 1960 se consideraba que a barrera inmunológica era impenetrable, hasta 1959 y 1962 cuando se realizaron los primeros trasplantes renales, logrados algunos por tratarse de gemelos monocigóticos, metotrexato y radiación total (maniobra que en medicina experimental con perros en trasplante hepático no era efectiva pues continuaban con pérdida del injerto). Siendo hasta 1962 cuando el uso de prednisona, 6- mercaptopurina y azatioprina dan los primeros resultados no tan desalentadores.

Siendo el primer trasplante hepático en humanos por el Dr. Starzl en 1963 en un paciente con Atresia de vías biliares enfermo gravemente con sangrado transoperatorio y muerte ⁽¹⁾. Y fue hasta 1967 cuando aumento la sobrevida en pacientes manejados con Azatioprina, prednisona y timoglobulina. Mejorando notablemente en 1978 con la utilización de Ciclosporina y Tacrolimus.

Después de todos estos avances se comienza a investigar la realización de trasplantes simultáneos como hígado y riñón observado que estos trasplantes desarrollaban “tolerancia” y poco a poco iban dejando de usar inmunosupresores, sin embargo, actualmente desconocemos por qué en algunos pacientes si se ha logrado retirar el manejo inmunosupresor y en otros se presenta rechazo del injerto.

El primer trasplante hepático donador cadavérico en Latinoamérica se realizó en Brasil en el año de 1968 en un paciente portador de

Hepatoblastoma, y en México en el Instituto Nacional de Nutrición el primer intento sin éxito fue el 22 de abril de 1976 por el Dr. Federico Chávez Peón y el Dr. Héctor Orozco con un hígado de un paciente pediátrico trasplantado a un paciente de 44 años con cirrosis hepática, hipertensión portal.

Fue hasta 1985 posterior al regreso de Dr. Héctor Diliz de su entrenamiento en Pittsburgh con el Dr. Starzl y tras varios años de cirugía experimental en perros ya en México cuando el 26 de marzo de 1985 se realizó el primer trasplante ortotópico en el país. ⁽¹⁾

En México el primer trasplante hepático pediátrico de donador cadavérico se realizó en el año de 1994 en el hospital centro médico Siglo XXI del IMSS por el Dr. José Trejo y José Alfonso Yamamoto.

En México el primer trasplante hepático de donador vivo exitoso en un paciente pediátrico se realizó en el año de 2001 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un niño con diagnóstico de Tirosinemia y con una sobrevida de 20 años actualmente.

El avance en la sobrevida del trasplante hepático experimental fue en 1961 con el uso de drogas como la 6-mercaptopurina,

Los trasplantes de órganos sólidos son un gran avance de la medicina en los últimos 50 años, la tasa de supervivencia en trasplante de Hígado 90% al año y 70-80% a los 10 años.

Gran parte del éxito tan importante de los trasplantes ha sido posible gracias al manejo con inmunosupresiones, sin embargo, este también tiene complicaciones y efectos en la vida de los pacientes entre ellos destacan los altos costos, la propensión a diversas patologías como infecciones, cáncer (ELPT), HTA, Dislipidemia, DM, Lesión renal aguda y crónica.

Es por eso que desde que se iniciaron los trasplantes de órgano sólido se han buscado inmunosupresión mínima y sin efectos secundarios por lo que la Tolerancia operacional es el Santo Grial de los trasplantes.

Las principales causas de muerte en pacientes trasplantados son. - sepsis, neumonía, enfermedades cardiovasculares, cáncer. Muchos de ellos forman parte de los efectos secundarios del manejo inmunosupresor.

La atención a los factores de riesgo sobre estas patologías es sumamente importante.

Hablando específicamente del trasplante hepático, sabemos que el hígado es un órgano inmunológicamente privilegiado ya que es capaz de inducir cierta tolerancia inmunológica, es decir "TOLEROGÉNICO". Y sabemos que hasta en un 25-30% de casos puede desarrollar tolerancia ⁽²⁾.

Existen algunas series que hablan del retiro de la inmunosupresión y en estas no saben quién tolera y quien rechaza ni los factores asociados a dicho comportamiento. Si bien bioquímicamente se ha asociado un aumento de la frecuencia de células T CD4 + CD25 y FoxP3 (Tregs). Se sabe también que en el hígado trasplantado existen mecanismos de Microquimerismo donde el HLA del paciente donador y receptor se fusionan.

Historia del trasplante hepático en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

El programa de trasplante hepático (Txh) del HIM 1998 a 2021 tenemos un total de 146 con una sobrevida actuarial al año de 93% y a los 5 años 88%. Dados los efectos secundarios a mediano y largo plazo siempre intentamos manejar una inmunosupresión mínima, o incluso hemos tenido que suspender manejo inmunosupresor por lo que actualmente contamos con al menos 6 pacientes tolerantes al injerto.

1. Marco teórico

En 1902 el cirujano Emerich Ullman, realiza el primer trasplante renal, colocado en el cuello de un perro, al ver el resultado menciona. - “Salía un líquido que parecía orina” sin embargo nunca se comprobó ya que el órgano fue perdido a las pocas horas de realizado el trasplante ⁽⁴⁾.

Alexis Carrel y su maestro Mathieu Jaboulay describieron una sutura vascular con eversión. En 1906 Carrel publicó un artículo donde describió la técnica de anastomosis vasculares con tres postes (triangulación) con sutura continua no absorbible y por lo que 1912 fue acreedor al premio nobel en medicina, esta técnica sigue siendo usada en para el implante del injerto. Carrel mencionó “el ámbito quirúrgico de los trasplantes ha sido dominado, falta lo más complicado; los fenómenos biológicos que evitan el trasplante exitoso” ⁽³⁾.

En 1906 el francés Jaboulay publica el primer xenotrasplante en el hombre con resultado parcial, injertó el riñón de un cerdo en el codo izquierdo de una mujer afectada de síndrome nefrótico, el injerto dejó de funcionar a los tres días, la uresis inicial fue de 1 500cc ⁽³⁾.

Jean Dausset en 1958 describió el complejo mayor de histocompatibilidad y sus mecanismos inmunológicos, descubriendo la razón por la cual los autoinjertos si eran aceptados y los aloinjertos rechazados, recibiendo premio nobel de medicina en 1980.

Carl Landsteiner en 1901 descubre los 5 grupos sanguíneos y Rh, ganador en 1930 del premio nobel de la medicina ⁽⁴⁾.

En 1933 el cirujano Yu Yu Voronoi realiza el primer trasplante de humano a humano, sin tener éxito, intentando el procedimiento en 5 ocasiones.

En 1944 que Medawar describe el rechazo de piel injertada en conejos, explicando sus fases y observando que un conejo previamente sensibilizado responde de una manera más rápida y agresiva ante un nuevo injerto y relaciona la pérdida del injerto con fenómenos inmunológicos.

En 1962 se descubre la azatioprina y en 1969 se descubre en el hongo *Tolypocladium inflatum* de donde ese extrae la ciclosporina, medicamento que

vino a revolucionar la terapia inmunosupresora, aumentando la sobrevivencia del injerto renal de manera extraordinaria ⁽⁵⁾.

En México en el año 2003 inicia sus funciones el Centro Nacional de Trasplantes con la finalidad de legislar y regular las donaciones y trasplantes a nivel nacional⁽⁶⁾.

Sistema HLA e inmunología de los trasplantes.

Desde 1952 que Jean Dausset mencionó por primera vez la conformación del HLA y su participación en el rechazo de órganos trasplantados, demostrado por Joseph Murray en 1954 en gemelos univitelinos, documentando con esto que el sistema inmune era la clave para el trasplante óptimo de órganos y tejidos ⁽⁷⁾. El avance en el conocimiento de los mecanismos que intervienen en el alorreconocimiento los elementos efectoros de la respuesta inmunitaria y en los mecanismos de inmunoregulación, ha consolidado el trasplante de órganos sólidos ⁽⁸⁾.

Los Antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) son los encargados de identificar las células del organismo y diferenciarlas de las extrañas, funcionando como una especie de documento de identidad de cada célula. Con un elevado polimorfismo genético el CMH permite un gran número de combinaciones de estas moléculas por lo tanto es extremadamente baja la probabilidad de que dos individuos tengan los mismos determinantes antigénicos ⁽⁸⁾.

Los genes que codifican las proteínas que forman este sistema antigénico en el ser humano (antígeno leucocitario humano) se encuentran en el brazo corto del cromosoma 6.

Los más relevantes codifican dos tipos de 18 antígenos con distinta función biológica:

- clase I (locus A, B y C)
- clase II (locus DR, DP, DQ)

Genes MHC clase I: codifican glicoproteínas que se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas; la principal función de los productos génicos clase I es la presentación de antígenos péptidos a células T Cooperadoras.

Genes MHC clase II: codifican glicoproteínas que se expresan sobre todo en células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas y células B), donde presentan péptidos antigénicos procesados a células T Helper.

Genes MHC clase III: codifican, además de otros productos, varias proteínas Secretadas que desempeñan funciones inmunitarias, inclusive componentes del Sistema de complemento y moléculas relacionadas con la inflamación ⁽⁸⁾.

Cada grupo de alelos se denomina haplotipo. Un individuo hereda un haplotipo de la madre y 1 haplotipo del padre. Los alelos se expresan de manera codominante; es decir, en la misma célula se expresan productos génicos maternos y paternos. Por lo mencionado anteriormente se puede observar que los genes del CMH despliegan un notable polimorfismo, en el genoma humano los genes clase I y II se identificaron más de 200 variantes alélicas ⁽⁹⁾.

Bases inmunitarias del rechazo. -

El grado de inmunoreacción a un injerto varía con el tipo de este. -

Autoinjerto. - tejido propio trasferido desde un sitio del cuerpo hacia otro en el mismo individuo.

Isoinjerto. - tejido transferido entre individuos idénticos desde el punto de vista genético (gemelos monocigóticos)

Alloinjerto. - tejido transferido entre miembros genéticos diferentes de la misma especie.

Xenoinjerto. - tejido trasferido entre especies diferentes.

Los autoinjertos y los isoinjertos suelen ser bien aceptados, gracias a la identidad genética entre injerto-huésped. Ya que el alloinjerto es diferente desde el punto de vista genético al hospedador, por lo general el sistema inmunitario lo reconoce como extraño y lo rechaza. Desde luego, los xenoinjertos suscitan una reacción intensa de rechazo. Además, los alloinjertos manifiestan especificidad y memoria,

en consecuencia, se rechaza con más prontitud un injerto aplicado a un individuo previamente sensibilizado. Para el rechazo son fundamentales las células T (subpoblaciones CD4 y CD8) un individuo que carezca de estas, es incapaz de rechazar un órgano ⁽¹⁰⁾.

El reconocimiento alógeno se produce en los ganglios linfáticos del receptor, por la migración de las células dendríticas del donante de tres formas. -

1. Reconocimiento directo. - las moléculas del sistema HLA del donante son reconocidas directamente sobre las células presentadoras de antígeno (APC) del donante. No precisa de procesamiento antigénico.

2. Reconocimiento indirecto. - las moléculas de HLA del donante son procesadas por las APC del receptor.

3. Mediante células natural Killer. - las células natural Killer y linfocitos citotóxicos reconocen el polimorfismo HLA mediante los receptores KIR (Killer Inhibitory Receptor) ^(11, 12).

Mecanismo de rechazo. -

El reconocimiento antes mencionado activa diferentes tipos celulares. -

1. Linfocitos colaboradores (TH1), secretan IL-2 e IFN γ . Son los primeros en activarse en la respuesta alógena, facilitan la expansión clonal y la respuesta inflamatoria.

2. Linfocitos colaboradores (TH2), secretan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Colaboran en la producción de Ig.

3. Linfocitos T citotóxicos (CTL), generalmente CD8 y CD4, con actividad citolítica, destruyen a otras células por mecanismos que implican fragmentación del ADN.

4. Linfocitos B aloantigénicos específicos que producen Ig.

Estas células desencadenan una respuesta con dos componentes; celular y humoral. De las dos la primera, es difícil monitorizar y relativamente sensible a inmunosupresores clásicos. La segunda solo es evidente en una cuarta parte de los receptores, fácilmente monitorizable in vitro, y se inhibe poco por los inmunosupresores clásicos.

Componente celular. -

Linfocitos T citotóxicos específicos, CD8 y CD4, Inducen fragmentación de ADN y apoptosis de la célula diana.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las células con receptores para la Fc de las Ig, los pueden utilizar como elementos de reconocimiento, provocando lisis.

Activación de NK, detectan la ausencia de HLA propio, y desencadenan actividad citotóxica natural.

Componente humoral. - La célula presentadora de antígeno se pone en contacto las moléculas del HLA del donante con las células T del receptor, las cuales activan a células B, que forman aloanticuerpos específicos contras el HLA del donante. Estas células contienen un receptor en su membrana específico para estas células el cual tiene el nombre de CD 20^(13,14).

Tipos de rechazo. -

- Hiperagudo. - Rechazo mediado por anticuerpos preformados en el receptor, generalmente en las primeras 48 horas, que ocasiona microtrombosis masiva del injerto, de componente eminentemente vascular, con vasculitis e infiltrado perivascular. Los anticuerpos preformados se pueden producir de forma natural, como es el caso de las ABO isohemaglutininas, o desarrollarse en el paciente por sensibilización a través de trasplantes previos, transfusiones de sangre o embarazo. La monitorización de aloanticuerpos se realiza in vitro enfrentando el suero del receptor a un conjunto de células procedentes de individuos de alelos HLA conocidos, lo que se conoce como anticuerpos frente a panel o PRA. En el momento previo al trasplante con un donante concreto se confirma in vitro

si los anticuerpos del receptor reaccionan con alguno de los antígenos HLA del donante, mediante una prueba cruzada. El rechazo acelerado, de características patogénicas similares al Hiperagudo, aparece en la primera semana postrasplante.

- Rechazo agudo. - Mediado fundamentalmente por la reacción de células T del receptor frente a los antígenos alogénicos expresados en el órgano trasplantado. Apareciendo generalmente de la 1-10 semana postrasplante, aunque puede aparecer después de meses e incluso años, si aparece después del tercer mes se denomina rechazo agudo tardío. El reconocimiento de estos aloantígenos pone en marcha la liberación de IL-1 y 2, con la consiguiente activación y proliferación de células CD4 y CD8. La mayoría se produce en los primeros meses postrasplante. En general se asocia a alteraciones funcionales, pero la biopsia es el método más fiable y objetivo de diagnosticar el rechazo agudo (RA). Las lesiones como endoteliolitis, infiltrado inflamatorio linfomonocitario y daño en conducto biliar que aparecen durante el RA son potencialmente reversibles, pero en ocasiones se mantienen y determinan una forma de rechazo que puede evolucionar hacia las formas de rechazo crónico. En la actualidad rara vez un RA ocasiona fallo del injerto trasplantado, ya que los tratamientos inmunosupresores disponibles permiten revertir la mayoría de estos episodios. Sin embargo, el RA de aparición tardía es de peor pronóstico, posiblemente por qué obedece a mecanismos inmunológicos distintos, pero también porque su diagnóstico y tratamiento se suelen retrasar. En general, se considera que el RA tiene un impacto negativo en los resultados del trasplante, ya que favorece el desarrollo de rechazo crónico ^(13,14).
- Rechazo Crónico. – es aquel que se presenta 6 meses después del trasplante, tiene una incidencia del 1 al 3% y esta caracterizado por aumento de la fosfatasa alcalina y colestasis. El estudio histopatológico muestra pérdida de conductillos biliares con angiopatía obliterante. ⁽¹⁵⁾

Mecanismo de acción de los inmunosupresores.

- Corticoides. - su principal acción es la inhibición de la síntesis de la IL-1, la cual activa a las células T cooperadoras, la IL-6 que activa a los linfocitos B, el factor de necrosis tumoral e interferón gamma, interfiriendo la respuesta inmunitaria celular y humoral. La potencia antiinflamatoria no se correlaciona con la eficiencia inmunosupresora. Indicados en la prevención (dosis de inducción y mantenimiento) y tratamiento de rechazo agudo. En General la dosis inicial es de 0.5 a 1 mg/kg/día. Complementada con una dosis en bolo intraoperatoria de 125-500mg día por 3 días. En los días siguientes se administran dosis decrecientes, hasta alcanzar niveles de mantenimiento de 5-10mg/día a los 3 meses de evolución.

En el tratamiento del rechazo agudo se utiliza dosis de 250-1000mg día durante 3-6 días. No se recomienda superar una dosis total de 3 gramos.

Sus efectos adversos son frecuentes y potencialmente graves, los más destacados son. - Aumento de susceptibilidad a infecciones, obesidad, osteonecrosis aséptica, hiperglicemia, HTA, dislipidemia, ulcera péptica, hirsutismo y facies cushingoide. A largo plazo puede desarrollarse miopatía, osteoporosis, aterosclerosis, cataratas y atrofia cutánea ^(16, 17).

- Azatioprina. - derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina que inhibe la síntesis de purinas, y por lo tanto de linfocitos T. Se metaboliza en el hígado y la dosis inicial es de 1.5-2 mg/kg cada 24 hrs en una o dos tomas vía oral. Se recomienda disminuir la dosis a 1-1,5mg/kg/día tras las primeras semanas. Actualmente indicado solo en pequeño porcentaje de pacientes por sus frecuentes efectos colaterales como mielosupresión y a veces anemia megaloblástica que no siempre responde a tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico, puede causar también hepatotoxicidad que mejora al disminuir o suspender el medicamento, a largo plazo aumenta el riesgo de neoplasias ^(16, 17).

Inhibidores de la calcineurina:

- Ciclosporina A (CsA).- Se une a la ciclofilina y forma un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. La cual participa en el control de la transcripción de ácido ribonucleico para la síntesis de citosinas (IL-2, IFN-g, IL-4 y TNF-a) con lo que se evita la expansión clonal de las células T cooperadoras y citotóxicas. Los linfocitos T supresores no se ven afectados. Se administra por vía oral, la nueva presentación en microemulsión permite una mejor absorción, se distribuye por los órganos vascularizados y se acumula en el tejido adiposo, es metabolizado en el hígado por el citocromo P 450 III-A (por lo que interfiere en el metabolismo de múltiples medicamentos). En general se administra entre 5-8mg/kg/día por vía oral en dos tomas. Es necesario monitorizar los niveles sanguíneos, la primera semana se espera un nivel valle de 250-300 ng/ml, y a los 12 meses de 100-200 ng/ml. La nefrotoxicidad crónica se debe a la exposición continua de los efectos nefrotóxicos del fármaco. Ocasiona afectación progresiva e irreversible de la función renal. Otros efectos adversos son.- síndrome hemolítico urémico, hepatotoxicidad, hipertricosis, hiperplasia gingival, temblor, cefalea, convulsiones, artralgias, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hiperuricemia y gota, además de tumores malignos como enfermedad linfoproliferativa, sarcoma de Kaposi^(16, 17).
- Tacrolimus.- es un macrólido que forma un complejo intracitoplasmático con una inmunofilina específica (FKBP) capaz de bloquear la fosfatasa de calcineurina, evitando la formación de IL-2 y otros, por lo que frena el crecimiento de células T y B al interferir la expresión de receptores de IL-4 y síntesis de IL-5. No interacciona con el receptor de TGF-b por lo que es más eficaz en prevención de rechazo crónico de injerto. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 III-A. Está indicado en prevención del rechazo agudo (mantenimiento) y en el rechazo agudo resistente a corticoides. La dosis de mantenimiento es de 0.10 a 0.2 mg/Kg en una o dos dosis. También requiere de monitoreo sérico, se recomienda mantener entre 8 y 12 ng/ml al inicio y posteriormente 4-8 ng/ml. Sus principales efectos

adversos son nefrotoxicidad (similar a la ciclosporina A), intolerancia a glucosa y alteraciones neurológicas (temblor, cefalea, mareo, convulsiones, encefalopatía, disartria, psicosis) además de susceptibilidad a infecciones y neoplasias ^(16, 17).

- Inhibidores de MTOR: Sirolimus y everolimus. Macrólidos que actúan inhibiendo las señales específicas para las citosinas. Forman un complejo con una inmunofilina. Se una a FKBP-12 (a diferencia del tacrolimus no inhibe la calcineurina). La dosis es de 1 mg cada 12 horas o 3mg por m² superficie corporal. Su principal ventaja es la ausencia de nefrotoxicidad, aunque se pudiera llegar a observar proteinuria, presenta también una menor tasa de infección por CMV, sus efectos adversos más importantes son. - hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, trombocitopenia ^(16, 17).
- Antiproliferativos: Acido micofenólico. Inhibe selectivamente la síntesis de novó de purinas, la proliferación de linfocitos T y B, la expresión de moléculas de adhesión y proliferación de células musculares lisas de la pared vascular. Indicados en prevención de rechazo agudo y prevención de rechazo crónico. En el hígado se metaboliza a glucoronato de ácido micofenólico y se excreta por la los túbulos renales. Se combina con ciclosporina A, tacrolimus o Sirolimus, y se ha propuesto para tratamiento de rescate en rechazo corticorresistente. La dosis habitual es de 500-1000 mg cada 12 horas o 360-750mg cada 12 horas si se usa ácido micofenólico. Los efectos adversos más comunes son gastrointestinales como dolor abdominal, nausea, vómito, diarrea, que mejoran fraccionando la dosis en tres o cuatro tomas por día, puede aparecer pancitopenia ^(16, 17)

Tolerancia Operacional

Definimos como tolerancia a la disminución o interrupción de la inmunosupresión, lo que ocasiona la aceptación del injerto sin medicamentos que no trae por consecuencia daño hepático manifestado

por elevación de enzimas hepáticas. Hasta el momento no queda claro el protocolo y el momento para eliminar la inmunosupresión ⁽¹⁸⁾.

La inmunosupresión se divide en terapia de inducción (antes o inmediatamente después del Trasplante) y mantenimiento (uso crónico). En la inducción pueden seguirse esquemas de doble (inhibidor de calcineurina y esteroides) o triple esquema (inhibidor de calcineurina, esteroides e inhibidor de la síntesis de purinas). En el mantenimiento, se debe disminuir las dosis del inhibidor de calcineurina después de los primeros tres meses y disminuir progresivamente los esteroides a partir del tercer mes con el objetivo de suspenderlos por completo a los 6-12 meses; de acuerdo a la función hepática y su patología de base (autoinmune o colangitis esclerosante primaria). En el triple esquema, se suspende el inhibidor de la síntesis de purinas entre tres y seis meses del postrasplante.

La reducción y suspensión de los medicamentos se realiza solamente en pacientes estables y sin rechazo agudo, quedando únicamente con monoterapia a base del inhibidor de la calcineurina y según los niveles recomendados. La minimización de la inmunosupresión debe ser una prioridad en pediatría, ya que los niños son mucho más susceptibles a los efectos colaterales de todos los medicamentos.

Un porcentaje importante de los receptores pediátricos pueden autodestetarse lentamente de la inmunosupresión conforme crecen, si no se incrementa la dosis del inmunosupresor y se les permite alcanzar dosis ponderales muy bajas con mínimos efectos secundarios. Algunos de ellos pueden incluso lograr una tolerancia total al injerto, en lo que se ha llamado “tolerancia operacional” ⁽¹⁸⁾.

Múltiples datos obtenidos en modelos experimentales indican que el resultado del trasplante (rechazo frente a aceptación/tolerancia) depende del equilibrio entre linfocitos citopáticos alorreactivos y linfocitos inmunorreguladores.

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar las propiedades tolerogénicas del hígado. Entre ellas destacan los efectos derivados del gran número de leucocitos «pasajeros» presentes en el hígado.

La adquisición de tolerancia inmunológica fue descrita por primera vez por Medawar hace más de 50 años.

Carecemos de estrategias terapéuticas que permitan inducir tolerancia de manera predecible y sin riesgos desmesurados de efectos secundarios.

Diversos estudios indican que el cociente entre linfocitos aloagresivos y linfocitos reguladores es una de las claves que determinan la inducción de rechazo o tolerancia. También existe un mecanismo central de tolerancia, donde la medula ósea del donante da lugar a un estado de quimerismo hematopoyético donde se destruyen las células T alorreactivas. Sin embargo, este mecanismo requeriría administración de medula ósea del donante.

La tolerancia periférica a su vez se refiere al estado de tolerancia que se alcanza en ausencia de un proceso de selección negativa en el timo. Lo que ocasiona apoptosis de linfocitos T alorreactivos en la periferia y el desarrollo de células T reguladoras.

.

El fenómeno de supresión ligada es la capacidad de los linfocitos inmunorreguladores de suprimir respuestas inmunitarias dirigidas contra aloantígenos diferentes siempre y cuando sean presentadas por la misma célula.

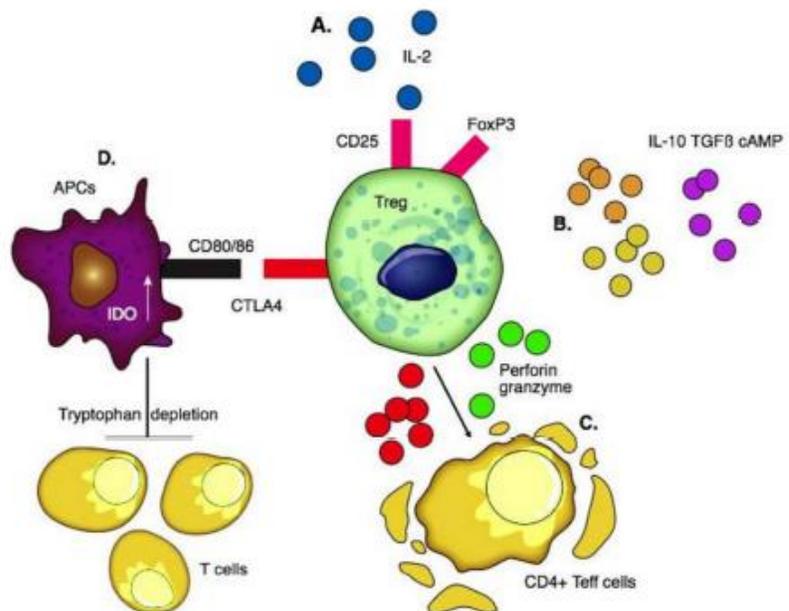
Los linfocitos T CD4 + CD25+ (T reg.) emergen del timo con un fenómeno supresor ya establecido, capaces de ejercer diversas acciones sobre los linfocitos efectoras especialmente inhibición de proliferación celular, producción de anticuerpos.

Dentro de algunos predictores encontrados en diversos estudios para tolerancia inmunológica es el tiempo del trasplante más de 10 años, además de un índice de estimulación de fitohemaglutinina menor a 20 ⁽¹⁹⁾

Las terapias celulares que utilizan células inmunitarias o parenquimatosas del hígado han surgido como tratamientos potenciales para facilitar la suspensión de la inmunosupresión e inducir la tolerancia operacional en pacientes con trasplante de hígado. Estas terapias incluyen células T reguladoras, células dendríticas reguladoras y células mesenquimales ⁽²⁰⁾ A continuación se presentan esquemas donde se resume el mecanismo de inducción de tolerancia de estas células.

Figura 1. Función de células T reg,

Interacción de IL-2 proinflamatoria con CD25 para la diferenciación y mantenimiento con estabilización de Fox P3 con la subsecuente producción de citosinas antiinflamatorias que incluyen IL-10, TFG b y cAMP lo que crea un entorno inmunotolerante^(21,22).



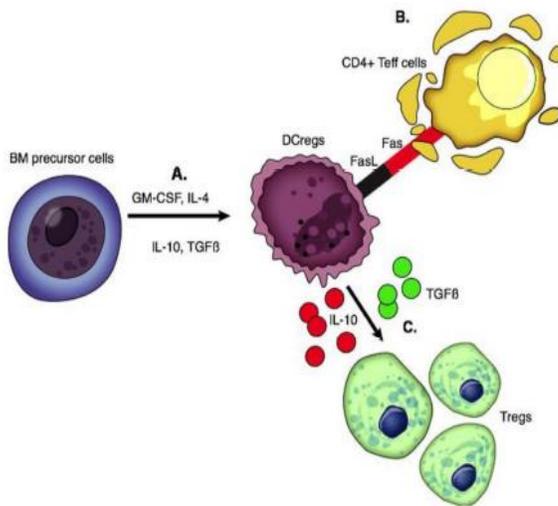
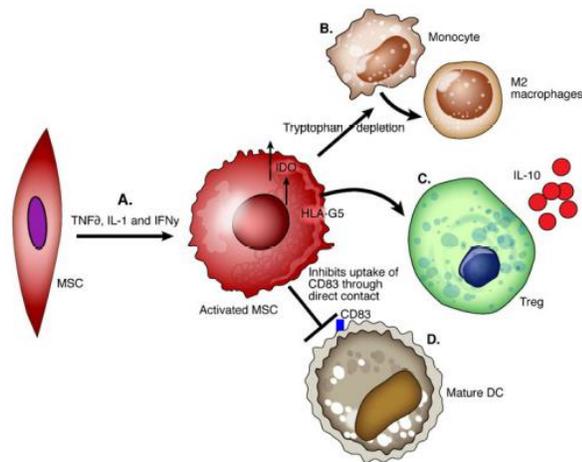


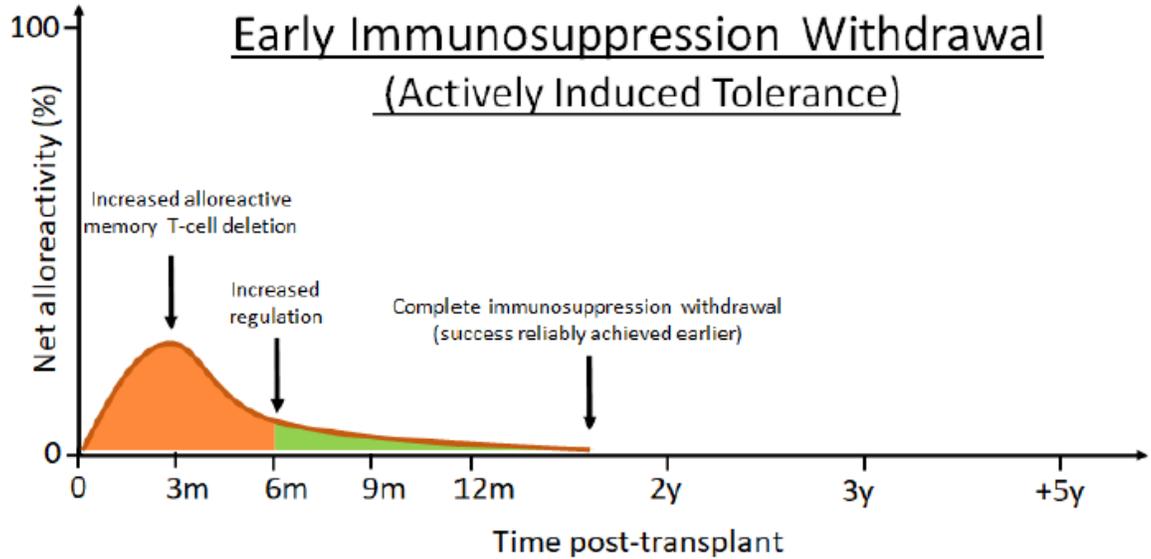
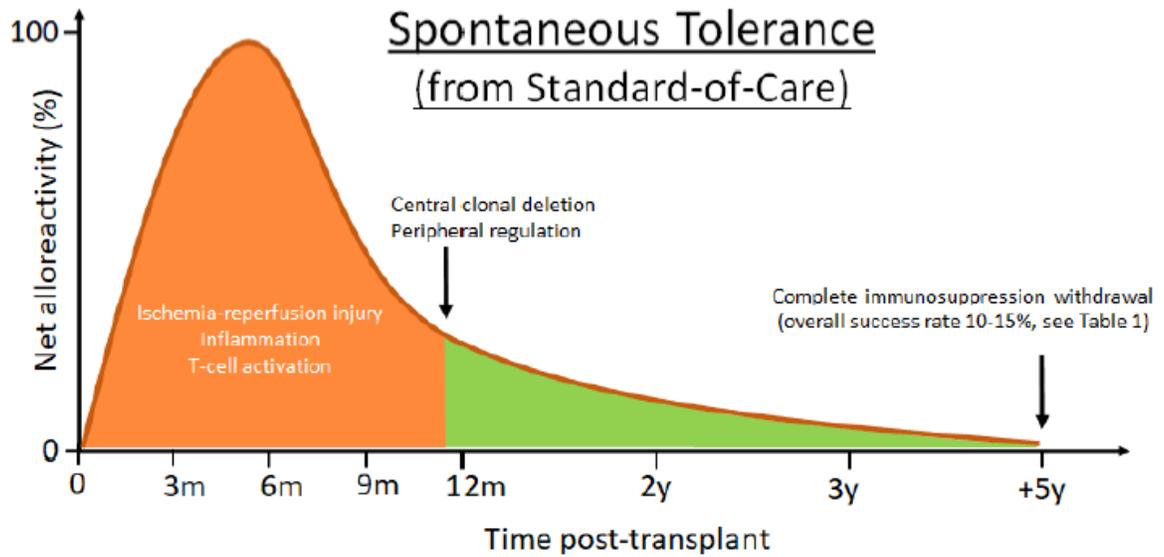
Figura 2. Función de células Dendríticas reguladoras. Las células dendríticas expresan FasL e interactúan con Fas en las células efectoras T CD4 activadas que se asocian con apoptosis de células T, con formación de IL-10 y TFG b que conduce a la generación de T reg^(23, 24).

Figura 3.

Funciones de las células mesenquimales. Estimuladas por TNFα, IL-1, IFNγ con propiedades antiinflamatorias adquieren una capacidad inmunorreguladores forman macrófagos M2 productores de IL-10⁽²⁵⁾.



La inducción de tolerancia activa en el trasplante de hígado requiere el uso protocolizado de la inmunosupresión con retirada temprana de la misma para favorecer mecanismos inmunorreguladores que favorezcan la tolerancia ⁽²⁶⁾. Las siguientes grafica muestra que el equilibrio entre alorreactividad desencadenada tempranamente favorece el retiro exitoso de la inmunosupresión ⁽²⁶⁾.



Los avances clínicos recientes han demostrado que la barrera mejorada de células T de memoria inmediatamente después del trasplante de hígado se puede superar y se puede establecer tolerancia operacional a largo plazo después del trasplante hepático con un perfil de seguridad aceptable en pacientes sin enfermedad autoinmune ⁽²⁶⁾.

2. Planteamiento del problema

El trasplante hepático pediátrico a nivel nacional ha tomado fuerza en los diferentes Institutos Nacionales de Salud debido a las necesidades que representa esta patología. Poco a poco se ha ido adquiriendo experiencia en el manejo de esta entidad entre el personal médico así como a nivel institucional. Gran parte del éxito de los trasplantes ha sido posible gracias al manejo con inmunosupresiones, sin embargo, este también tiene complicaciones y efectos en la vida de los pacientes entre ellos destacan los altos costos, la propensión a diversas patologías como infecciones, cáncer (ELPT), HTA, Dislipidemia, DM, Lesión renal aguda y crónica.

Las principales causas de muerte en pacientes trasplantados son. - sepsis, neumonía, enfermedades cardiovasculares, cáncer. Muchos de ellos forman parte de los efectos secundarios del manejo inmunosupresor. Ante estas situaciones idealmente los pacientes trasplantados deben llegar a un estado de tolerancia. Definiendo como tolerancia a la disminución o interrupción de la inmunosupresión, lo que ocasiona la aceptación del injerto sin medicamentos que no trae por consecuencia daño hepático manifestado por elevación de enzimas hepáticas. Hasta el momento no queda claro el protocolo y el momento para eliminar la inmunosupresión

Es por eso que desde que se iniciaron los trasplantes de órgano sólido se han buscado inmunosupresión mínima y sin efectos secundarios por lo que la Tolerancia operacional es el Santo Grial de los trasplantes. En este momento carecemos de estrategias terapéuticas que permitan inducir tolerancia de manera predecible y sin riesgos desmesurados de efectos secundarios. Resulta importante conocer los factores asociados a tolerancia operacional e inmunosupresión habitual en trasplante hepático pediátrico y su atención es vital para la sobrevida en este tipo de pacientes

3. Pregunta de investigación

4. ¿Cuáles son los factores asociados a la inmunosupresión mínima y tolerancia operacional en Trasplante Hepático?

5. Justificación

El lograr una sobrevida prolongada sin la necesidad de Inmunosupresión es la meta final de cualquier programa de trasplantes ya que se evitaría el costo y complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo.

El conocer los factores de riesgo asociados al estado de trasplante nos puede permitir establecer un programa prospectivo de retiro de inmunosupresión

6. Hipótesis

Ho. Los factores de riesgo asociados a la inmunosupresión mínima y tolerante son iguales a los factores de riesgo de pacientes con inmunosupresión habitual

H1. Los factores de riesgo asociados a la inmunosupresión mínima y tolerante son diferentes a los factores de pacientes con inmunosupresión habitual.

7. Objetivos

Objetivo general:

1. Conocer los factores de riesgo asociados a la inmunosupresión mínima en el trasplante hepático
2. Conocer los factores de riesgo asociados a la tolerancia operacional en el trasplante hepático
3. Conocer los factores de riesgo asociados a la inmunosupresión habitual en el trasplante hepático

Objetivo secundario:

- a) Conocer la frecuencia de tolerancia operacional en los pacientes que se sometieron a trasplante hepático
- b) Conocer la frecuencia de inmunosupresión mínima en los pacientes que se sometieron a trasplante hepático.
- c) Describir los factores asociados al retiro exitoso de inmunosupresión en pacientes que desarrollaron tolerancia operacional y en quienes no lo hicieron.

8. Materiales y Métodos.

Diseño del Estudio. Es un estudio retrospectivo, de una cohorte, para identificar los factores de riesgo asociados al retiro exitoso de la inmunosupresión y desarrollo de tolerancia inmunológica.

Criterios de inclusión. - Todos los receptores de un TH realizado en el HIM entre 1998-2019, con sobrevida mayor a 1 año.

Criterios de exclusión. Pacientes con pérdida de seguimiento

Criterios de eliminación. -

Los pacientes se dividieron en 3 grupos de estudio:

- **Grupo 1: Inmunosupresión Habitual (ISHab).** - Todo paciente con nivel sérico de tacrolimus igual o mayor a 5 mg/dl y que reciba micofenolato de mofetil, Sirolimus con o sin prednisona.
- **Grupo 2: Inmunosupresión Mínima (ISM).** - Todo paciente con nivel sérico de tacrolimus de 0 a 5 mg/dl con o sin prednisona.
- **Grupo 3: Tolerante (TOL).** - Todo paciente sin inmunosupresión por más de 1 año.

Se analizaron variables demográficas (edad al trasplante, sexo, IMC, etiología de la enfermedad hepática, fecha del trasplante, procedencia del órgano trasplantado, sobrevida, etc) Variables dependientes (sobrevida, esquema de inmunosupresión, días en el que se suspendió la inmunosupresión, rechazo, tipo, numero de rechazos, etc.) posibles efectos secundarios de la inmunosupresión y su suspensión (complicaciones medico quirúrgicas, infecciosas como CMV y VEB).

Definiciones operacionales:

- **Tolerancia:** Interrupción de la inmunosupresión, lo que ocasiona la aceptación del injerto sin necesidad de medicamentos inmunosupresores que no trae por consecuencia daño hepático manifestado por elevación de enzimas hepáticas por más de 1 año.
- **Rechazo:** Elevación persistente de enzimas hepáticas con sospecha clínica que requirió manejo con metilprednisolona o evidencia histológica en la biopsia hepática.

*Resto de variables se comentarán en tabla agregada en anexo

9. Plan de análisis estadístico

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el software SPSS Versión 13.

1. Para las variables demográficas se utilizarán medidas de tendencia central y dispersión para las variables en escala continua; frecuencias relativas para las variables cuantitativas.
2. Se empleará chi cuadrada para variables discretas y t student para variables continuas. Se buscará correlación de variables independientes y dependientes mediante tablas de contingencia y prueba exacta de Fisher.

3. Se realizarán cuadros y gráficas empleando plataforma de Excel

Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	Unidad de medida	NATURALEZA	ESCALA
Edad	Tiempo de vida.	Años	Cuantitativa	Discreta
Peso	Cantidad de masa.	Kilogramos	Cuantitativa	Discreta
Talla	Longitud del Px.	Centímetros	Cuantitativa	Discreta
Edad de trasplante	Tiempo de vida al Txh.	Años	Cuantitativa	Discreta
Etiología	Causa de la lesión hepática	NA	Cualitativa	Nominal
Donador vivo	Origen del órgano trasplantado	NA	Cualitativa	Dicotómica
Donador fallecido	Origen del órgano trasplantado	NA	Cualitativa	Dicotómica
Compatibilidad ABO	Hemotipo del donador y receptor	NA	Cualitativa	Dicotómica
Isquemia total	Tiempo desde el pinzamiento a la reperfusión	Minutos	Cuantitativa	Discreta

Rechazo	Respuesta	NA	Cualitativa	Dicotómica
Biopsia	Toma d una fracción de un tejido	NA	Cualitativa	Nominal
Tiempo de Txh	Número de años desde el Txh	Años	Cuantitativa	Discreta
Retiro de IS	Suspensión de IS	NA	Cualitativa	Dicotómica

Resultados del estudio.

Se incluyeron en el estudio 116 receptores de un TH distribuidos en los siguientes grupos: ISHab 59 (50.8%), ISM 51 (43.9%) y TOL 6 (5.1%). Las variables demográficas, diagnóstico, tipo de donador, isquemia, inmunosupresión, rechazo e infecciones por CMV y EBV, y ELPT se resumen en la tabla 1.

	Inmunosupresión habitual N= 59 50.9%	Inmunosupresión mínima N = 51 44%	Tolerante N = 6 5.2%	
EDAD, media (desv est)	7.84 (4.99)	5.14 (3.10)	5.77 (5.74)	P= 0.0181
SEXO	FEMENINO 29/59 (49.15%)	FEMENINO 36/51 (70.59%)	FEMENINO 5/6 (83.33%)	P= 0.033
PESO, media (desv est)	23.96 (15.09)	16.24 (9.31)	21.05 (15.77)	P= 0.0271
DIAGNOSTICO				
AVB	23/59 (39.98%)	24/51 (47.06%)	4/6 (66.67%)	P= 0.530
METABOLICAS	11/59 (18.64%)	12/51(23.53%)	1/6 (16.67%)	
FULMINANTES	4/59(6.78%)	1/51(1.96%)	0/6 (0%)	
AUTOINMUNES	6/59(10.17%)	2/51(3.92%)	1/6 (16.67%)	
OTRAS	15/59 (25.42%)	12/51(23.53%)	0/6 (0%)	
DONADOR	CADAVERICO 52/59 (88.14%)	CADAVERICO 42/51 (82.35%)	CADAVERICO 6/6 (100%)	P= 0.528
ISQUEMIA TOTAL, media (desv est)	7.18 (2.77)	6.91 (2.47)	9.62 (1.07)	P = 0.0908
INDUCCION	SI 4 /59 (7%)	SI 0/51 (0%)	SI 1/6 (17%)	P= 0.062
RETIRO DE PREDNISONA	47/59 (79.66%)	50/51 (98.04%)	6/6 (100%)	P= 0.006
RECHAZO	42/59 (71.19%)	22 /51 (43.14%)	1 /6 (16,67%)	P= 0.001
RECHAZO CRONICO	10/59 (16.95%)	2 /51 (3.92%)	0/6 (0%)	p= 0.059
REPLICACION CMV	45/59 (76.27%)	31/51 (60.78%)	5 /6 (83.33%)	P= 0.177
REPLICACION EBV	47/59 (79.66%)	42/51 (82.35%)	6 /6 (100%)	P= 0.668
PTLD	4/59 (7%)	3/51 (6%)	2 /6 (33%)	P= 0.114
SEGUIMIENTO (PROMEDIO)	6.2 AÑOS	10.4 AÑOS	15.1 AÑOS	

En el grupo de estudio se incluyeron 6 pacientes que actualmente son completamente tolerantes al injerto, no reciben ningún tipo de inmunosupresión desde hace varios años (2 a 20 años) y tienen función hepática completamente normal. En 3 de ellos el retiro de la inmunosupresión fue forzado por enfermedades neoplásicas asociadas a la inmunosupresión: una enfermedad linfoproliferativa asociada a EBV al 1.25 años postTH, 1 sarcoma de Kaposi al 1.71 años postTH y 1 tumor de musculo liso a los 3.1 años postTH. En los primeros 2 casos la inmunosupresión se suspendió con resolución completa del proceso neoplásico y los pacientes se encuentran vivos con injerto funcionando 20 y 12 años después del retiro de la inmunosupresión (21.5 y 14 años post TH). La paciente con el tumor de musculo liso sobrevivió 2 años al retiro de la inmunosupresión con función hepática completamente normal, pero falleció por neumonía por Neumococo 6 años después del TH. En los otros 3 pacientes tolerantes, el retiro de la inmunosupresión se realizó de manera electiva y programada a los 9, 12, 15 años post TH y actualmente tienen 8, 8 y 5 años sin recibir inmunosupresión con función hepática normal (17, 20 y 20 años post TH).

En el grupo de pacientes con inmunosupresión mínima se incluyeron 51, pacientes que reciben monoterapia con tacrolimus a dosis muy bajas, hasta cada 72 horas (0.002mg/kg/día) y con niveles de tacrolimus desde indetectables a menores de 5mg/dl. Solo un paciente en este grupo recibe dosis bajas de prednisona por una disautonomía familiar progresiva tipo 3 o Sx Riley Day.

Finalmente, el grupo de inmunosupresión habitual incluyó 59 pacientes que mantienen niveles de tacrolimus mayores a 5 mg/dl o que por distintas razones requirieron de terapia inmunosupresora con micofenolato, sirolimus o everolimus. En 17 de 59 pacientes no se ha podido retirar la prednisona.

Cuando se compararon los tres grupos en búsqueda de factores de riesgo para desarrollar tolerancia inmunológica se encontró que no hubo diferencias significativas entre grupos en los diagnósticos que condicionaron el trasplante, el tipo de donador, tiempo de isquemia total, replicación viral por CMV o EBV e incidencia de ELPT.

Cuando se realizó un análisis univariado se encontró que la edad y peso al trasplante, el sexo femenino, el retiro de prednisona y la ausencia de episodios de rechazo se asociaron significativamente al desarrollo de tolerancia operacional. La edad al trasplante en el grupo ISHab Vs el grupo TOL fue 7.84 Vs 5.77 ($p = 0.0181$), sexo femenino del receptor 49.15% Vs 83.33% ($p = 0.033$), peso al trasplante 23.96 kg Vs 21.05 ($p = 0.0271$), retiro de prednisona 79.66% Vs 100% ($p = 0.006$), incidencia de rechazo 71.19% Vs 16.77% ($p = 0.001$).

Cuando se analizó la utilización de inducción de IS con anticuerpos monoclonales, el tiempo post TH al que se presentó el primer episodio de rechazo crónico, o el desarrollo de rechazo crónico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas probablemente por el número pequeño de la muestra en cada variable.

El promedio de seguimiento post TH en el grupo ISHab fue menor al de los grupos ISM y TOL (6.2 años Vs 10.4 años Vs 15.1 años), lo que indica que éste es un proceso dinámico en el que los pacientes migran de un grupo al otro con el paso del tiempo.

Discusión

Esta es la serie de TH pediátrico más grande del país, que cuenta con un seguimiento sistematizado y recolección prolectiva de la información de los receptores por un periodo de 23 años. Desde el inicio del programa siempre se ha buscado minimizar la IS y permitir que los pacientes se autodesecten de ella, al ir aumentando de peso sin incrementar las dosis de IS ⁽¹⁶⁾. Los primeros casos en los que se suspendió la IS por completo fueron a causa

de enfermedades neoplásicas, pero recientemente se ha suspendido la IS de manera electiva y programada. Sin embargo, según la literatura mundial no existen a la fecha marcadores claros que pronostiquen en quienes se podrá retirar la IS de manera exitosa y quienes desarrollarán rechazo del injerto. En diferentes grupos se ha demostrado que hasta un 30% de pacientes que se encontraban con IS mínima desarrollan rechazo del injerto al suspender la IS. Estudios publicados han establecido que el análisis de sangre periférica puede proporcionar biomarcadores transcripcionales asociados con tolerancia operacional en receptores de trasplante de hígado y riñón ⁽²⁸⁾; sin embargo, el desarrollo de una prueba de diagnóstico no invasiva que permita predecir que pacientes pueden desarrollar tolerancia es una necesidad todavía insatisfecha ⁽²⁷⁾. Por lo anterior, el conocer los factores clínicos asociados a un retiro exitoso de la IS sería de sumo valor.

En esta serie cerca de la mitad de los pacientes (49.1%) se encuentran con IS mínima y se ha logrado la tolerancia al injerto en 6 de ellos (5.2%). Este proceso de destete de IS y desarrollo de tolerancia operacional es dependiente del tiempo y es probable que en un futuro los pacientes vayan migrando del grupo ISHab a ISM a TOL.

Nuestros resultados demostraron que el ser un receptor de sexo femenino que se trasplantó en edades tempranas y que toleró el retiro de prednisona en los primeros meses post TH, sin haber presentado episodios de rechazo se asocia al desarrollo de tolerancia inmunológica. Esto podría relacionarse a la inmadurez del sistema inmunológico del lactante menor y preescolar, que al ponerlos en contacto con antígenos externos del injerto favorece la aparición de microquimerismo y reconocerlos como propios⁽²⁷⁾. Si bien la experiencia clínica sugiere que la IS puede interrumpirse por completo en 1 de cada 5 receptores de TH en adultos y se sospecha que puede ser mas alto en niños, no existen actualmente pruebas diagnósticas adecuadas que distingan que pacientes desarrollarán tolerancia y quienes rechazarán el injerto. El conocimiento generado en esta tesis podría servir como base

para llevar un protocolo de retiro acelerado de IS en pacientes con las características descritas

Conclusión

El desarrollo de tolerancia operacional es dependiente del tiempo y requiere de un periodo de IS en el postTH temprano, sin embargo, no existe un método eficaz para predecir que pacientes podrán suspender la IS sin desarrollar rechazo y cuando es el mejor momento para hacerlo. Nuestros resultados sugieren que los receptores femeninos que reciben el TH en los primeros años de vida, que toleran el retiro de esteroides y no presentan episodios de rechazo agudo, son más susceptibles a desarrollar tolerancia inmunológica y podrían someterse a un retiro temprano de IS, lo que favorecerá una menor cantidad de efectos secundarios y por lo tanto una mejor calidad de vida.

Limitación del estudio

Las limitaciones de este estudio son las de cualquier estudio retrospectivo; sin embargo, la información se recolectó de manera prolectiva y dado que la tolerancia operacional es dependiente del tiempo, se requiere de años de seguimiento. No contamos con estudios moleculares que evalúen la respuesta inmunológica.

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	2019	2020	2021
BÚSQUEDA DE BIBLIOGRAFÍA + REALIZACIÓN DE FICHAS BIBLIOGRÁFICAS	X	X							
CONJUNTAR BASES DE DATOS			x	x	x	X			
ANÁLISIS ESTADÍSTICO							x		
REVISIÓN							x	x	
ENTREGA FINAL									X
ELABORACIÓN Y PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO									x

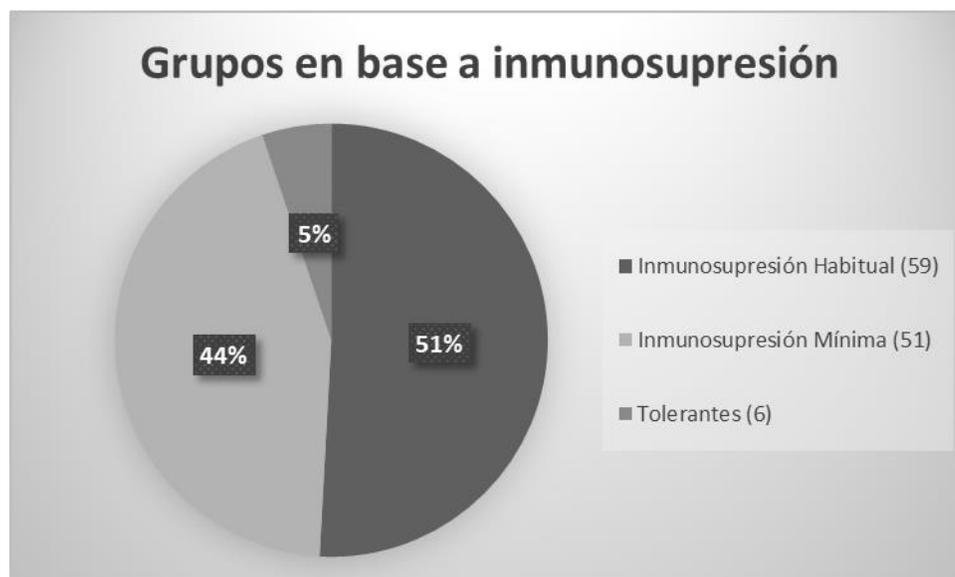
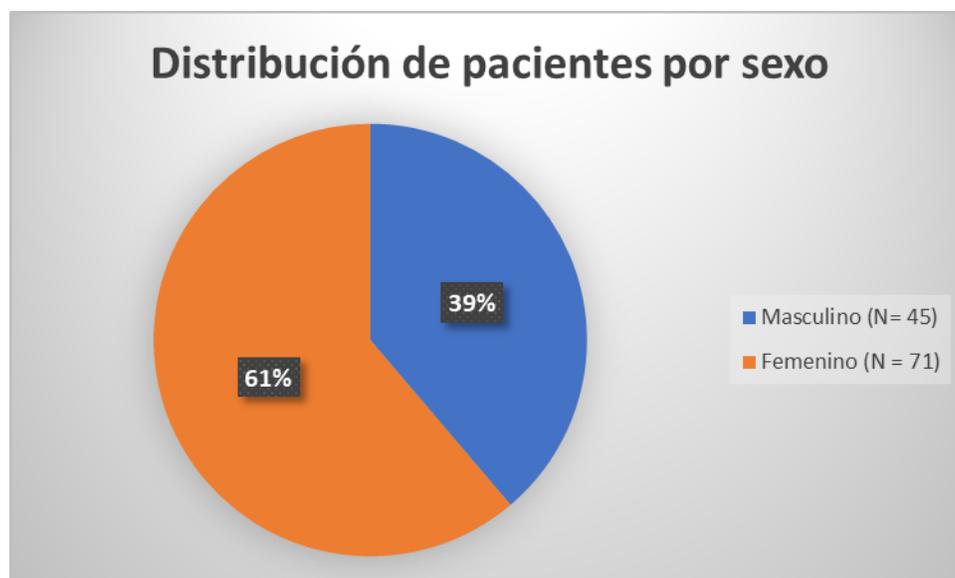
Referencias bibliográficas.

- 1.- Starzl TE. The puzzle people: memoirs of a transplant surgeon. Pittsburgh, PA, USA: University of Pittsburgh Press; 1992
- 2.- Orozco-Zepeda H. *Editorial. Un poco de historia sobre el trasplante hepático.* Rev Invest Clin 2005; 57 (2): 124-128.
- 3.- Sanchez-Fueyo A, Strom TB. Immunological tolerance and liver transplantation. J Hepatol. 2004;41:698---705.8
- 4.- Gonzales MM, Garcia BJ, Trasplante renal. Aula medica ediciones. Madrid España. 2000. Pp 1-14.
- 5.- Peña JC. The renal trasplant history in the INCMNSZ. Revista de Investigación Clínica. Marzo-Abril 2005;57(2):120-123.
- 6.- CENATRA. Estado actual de Donación y trasplantes en México, Anual 2021. SIRNT 05/06/2021
- 7.- Cervantes CL. Pruebas de histocompatibilidad en el programa de trasplantes. Revista de investigación clínica. Marzo-Abril 2005;57(2):142-146.
- 8.- Ruiz MJ, Arias RM, López HM, Pastor MJ. Inmunología del trasplante. Estudios inmunológicos del donante y receptor del trasplante renal. Nefrología al día. Capítulo 39.
- 9.- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Complejo mayor de histocompatibilidad y presentación de antígeno. En Inmunología de Kuby. Sexta edición. 2007. pp 189-222.
- 10.- Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. Complejo mayor de histocompatibilidad y presentación de antígeno. En Inmunología de Kuby. Sexta edición. 2007. pp 189-222.
- 11.- Auchincloss H, Sultan H. Antigen processing and presentation in transplantation. Curr Opin Immunol 1996; 8(5):681-7.
- 12.- Renard V, Cambiaggi A, Vely F, et al. Transduction of cytotoxic signals in natural Killer cells: a general model of fine tuning between activatory and inhibitory pathways in lymphocytes. Immunol Rev 1997; 155:205-21.
13. Auchincloss H, Sultan H. Antigen processing and presentation in transplantation. Curr Opin Immunol 1996; 8(5):681-7.
14. Renard V, Cambiaggi A, Vely F, et al. Transduction of cytotoxic signals in natural Killer cells: a general model of fine tuning between activatory and inhibitory pathways in lymphocytes. Immunol Rev 1997; 155:205-21.

15. Halloran PF, Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* december 2004;351:2715-29.
16. Varela-Fascinetto G, et al. Trasplante hepático en niños. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 273-282.
17. Oppenheimer SF, Pascual SJ, Pallardó ML. Inmunosupresión en el trasplante renal. *Nefrología al día.* Capitulo 43.
18. Varela-Fascinetto G, Treacy S, Vacanti JP. Approaching operational tolerance in long-term pediatric liver transplant recipients receiving minimal immunosuppression. *Transplant Proc* 1997; 29: 449-5
19. Garcia GR et al, Trial complete Weaning From Inmunosupresion for liver transplant recipients: Factors Predictive of tolerance. *Liver Transplantation* 19:937-944, 2013
20. Ellias, S.D.; Larson, E.L.; Taner, T.; Nyberg, S.L. Cell-Mediated Therapies to Facilitate Operational Tolerance in Liver Transplantation. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4016.
21. Wei, X.; Zhang, J.; Gu, Q.; Huang, M.; Zhang, W.; Guo, J.; Zhou, X. Reciprocal Expression of IL-35 and IL-10 Defines Two Distinct Effector Treg Subsets that Are Required for Maintenance of Immune Tolerance. *Cell Rep.* 2017, 21, 1853–1869.
22. Belghith, M.; Bluestone, J.A.; Barriot, S.; Mégret, J.; Bach, J.F.; Chatenoud, L. TGF-beta-dependent mechanisms mediate restoration of self-tolerance induced by antibodies to CD3 in overt autoimmune diabetes. *Nat. Med.* 2003, 9, 1202–1208.
23. Thomson, A.W.; Humar, A.; Lakkis, F.G.; Metes, D.M. Regulatory dendritic cells for promotion of liver transplant operational tolerance: Rationale for a clinical trial and accompanying mechanistic studies. *Hum. Immunol.* 2018, 79, 314–321.
24. Macedo, C.; Tran, L.M.; Zahorchak, A.F.; Dai, H.; Gu, X.; Ravichandran, R.; Mohanakumar, T.; Elinoff, B.; Zeevi, A.; Styn, M.A.; et al. Donor-derived regulatory dendritic cell infusion results in host cell cross-dressing and T cell subset changes in prospective living donor liver transplant recipients. *Arab. Archaeol. Epigr.* 2020
25. Detry, O.; Vandermeulen, M.; Delbouille, M.-H.; Somja, J.; Bletard, N.; Briquet, A.; Lechanteur, C.; Giet, O.; Baudoux, E.; Hannon, M.; et al. Infusion of mesenchymal stromal cells after deceased liver transplantation: A phase I–II, open-label, clinical study. *J. Hepatol.* 2017, 67, 47–55.

26. Cvetkovski, F.; Hexham, J.M.; Berglund, E. Strategies for Liver Transplantation Tolerance. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 2253.
27. Talisetti A, HurwitzM, SarwalM, et al. Analysis of clinical variables associated with tolerance in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2010; 14: 976–979
- 28.L. Li, L, J, Woznia, et al. A Common Peripheral Blood Gene Set for Diagnosis of Operational tolernace in Pediatric and Adult Liver Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 1218–1228

Anexos:



Factores Asociados a Tolerancia Operacional

	Inmunosupresión habitual N= 59 50.9%	Inmunosupresión mínima N = 51 44%	Tolerante N = 6 5.2%	
EDAD, media (desv est)	7.84 (4.99)	5.14 (3.10)	5.77 (5.74)	P= 0.0181
SEXO	FEMENINO 29/59 (49.15%)	FEMENINO 36/51 (70.59%)	FEMENINO 5/6 (83.33%)	P= 0.033
PESO, media (desv est)	23.96 (15.09)	16.24 (9.31)	21.05 (15.77)	P= 0.0271
DIAGNOSTICO				
AVB	23/59 (39.98%)	24/51 (47.06%)	4/6 (66.67%)	P= 0.530
METABOLICAS	11/59 (18.64%)	12/51(23.53%)	1/6 (16.67%)	
FULMINANTES	4/59(6.78%)	1/51(1.96%)	0/6 (0%)	
AUTOINMUNES	6/59(10.17%)	2/51(3.92%)	1/6 (16.67%)	
OTRAS	15/59 (25.42%)	12/51(23.53%)	0/6 (0%)	
DONADOR	CADAVERICO 52/59 (88.14%)	CADAVERICO 42/51 (82.35%)	CADAVERICO 6/6 (100%)	P= 0.528
ISQUEMIA TOTAL, media (desv est)	7.18 (2.77)	6.91 (2.47)	9.62 (1.07)	P = 0.0908
INDUCCION	SI 4 /59 (7%)	SI 0/51 (0%)	SI 1/6 (17%)	P= 0.062
RETIRO DE PREDNISONA	47/59 (79.66%)	50/51 (98.04%)	6/6 (100%)	P= 0.006
RECHAZO	42/59 (71.19%)	22 /51 (43.14%)	1 /6 (16,67%)	P= 0.001
RECHAZO CRONICO	10/59 (16.95%)	2 /51 (3.92%)	0/6 (0%)	p= 0.059
REPLICACION CMV	45/59 (76.27%)	31/51 (60.78%)	5 /6 (83.33%)	P= 0.177
REPLICACION EBV	47/59 (79.66%)	42/51 (82.35%)	6 /6 (100%)	P= 0.668
PTLD	4/59 (7%)	3/51 (6%)	2 /6 (33%)	P= 0.114
SEGUIMIENTO (PROMEDIO)	6.2 AÑOS	10.4 AÑOS	15.1 AÑOS	