



Factores presentes en menores de 18 años Trasplantados De Hígado con PTLD.

La Cardio. 2007-2020

Autor:

Lina Patricia Bustamante Gómez, Paula Natalia Gómez Castrillón

Trabajo presentado como requisito para optar por el

título de Pediatra

Bogotá D.C., – Colombia

2023

Factores presentes en menores de 18 años Trasplantados De Hígado con PTLD.

La Cardio. 2007-2020

Autores:

Lina Patricia Bustamante Gómez, Paula Natalia Gómez Castrillón

Tutores

Ingrith del Carmen Aristizábal Altahona, Carlos Felipe Durán Torres

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Pediatría

Universidad del Rosario

Bogotá D.C., - Colombia

2023

## **Identificación del Proyecto**

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y ciencias de la Salud

Título de investigación: Factores presentes en menores de 18 años Trasplantados De Hígado con PTLD. La Cardio. 2007-2020

Instituciones participantes: Universidad del Rosario – La Cardio

Tipo de investigación: observacional descriptivo tipo cohorte histórica

Investigadores principales: Lina Patricia Bustamante Gómez y Paula Natalia Gómez  
Castrillón

Asesor clínico o temático: Ingrith Aristizábal Altahona

Asesor metodológico: Carlos Felipe Durán Torres

## **Nota de responsabilidad institucional**

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, sólo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Tabla de Contenido

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Planteamiento de problema .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Justificación.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Marco Teórico.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Epidemiología.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Definición.....</b>	<b>6</b>
<b>2.3 Agente causal.....</b>	<b>7</b>
<b>2.4 Infección primaria y transformación de células B .....</b>	<b>9</b>
<i>2.4.1 Linfogénesis .....</i>	<i>10</i>
<b>2.5 Histopatología .....</b>	<b>11</b>
<i>2.5.1 Trastornos linfoproliferativos post trasplante no destructivo .....</i>	<i>11</i>
<i>2.5.2 Polimórfico .....</i>	<i>12</i>
<i>2.5.3 Monomórfico .....</i>	<i>13</i>
<i>2.5.4 Linfoma Hodgkin .....</i>	<i>14</i>
<b>2.6 Factores de Riesgo .....</b>	<b>15</b>
<b>2.7 Clínica .....</b>	<b>16</b>
<i>2.7.1 Presentación temprana y tardía .....</i>	<i>16</i>
<b>2.8 Diagnóstico .....</b>	<b>17</b>
<b>2.9 Tratamiento.....</b>	<b>19</b>

<b>3. Pregunta de investigación .....</b>	<b>22</b>
<b>4. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>4.1 Objetivo general.....</b>	<b>23</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>23</b>
<b>5. Formulación de hipótesis .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Metodología.....</b>	<b>25</b>
<b>6.1 Tipo y diseño de estudio .....</b>	<b>25</b>
<b>6.2 Marco muestral.....</b>	<b>25</b>
6.2.1 Población general.....	25
6.2.2 Población a estudio .....	25
<b>6.3 Criterios de inclusión y exclusión.....</b>	<b>25</b>
6.3.1 Criterios de inclusión: .....	25
6.3.2 Criterios de exclusión:.....	25
<b>6.4 Muestreo .....</b>	<b>26</b>
<b>6.5 Tamaño de muestra .....</b>	<b>26</b>
<b>6.6 Definición y operacionalización de variables .....</b>	<b>26</b>
6.6.1 Operacionalización de variables.....	26
<b>6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos.....</b>	<b>35</b>
<b>6.8 Plan análisis de datos.....</b>	<b>35</b>
<b>6.9 Alcances y límites de la investigación .....</b>	<b>36</b>
<b>7. Aspectos éticos .....</b>	<b>38</b>
<b>8. Resultados .....</b>	<b>41</b>

<i>9. Discusión.....</i>	<i>54</i>
<i>10. Conclusiones.....</i>	<i>58</i>
<i>11. Referencias.....</i>	<i>59</i>

## **Lista de Tablas**

Tabla 1 Operacionalización de las variables .....	26
Tabla 2 Variables Dependientes e Independientes .....	34
Tabla 3 Número de Pacientes Trasplantados de Hígado con Diagnóstico de PTLD41	
Tabla 4 Características Sociodemográficas .....	42
Tabla 5 Características Clínicas - Variables Cuantitativas.....	44
Tabla 6 Manifestaciones Clínicas.....	47
Tabla 7 Clasificación Histológica.....	51
Tabla 8 Esquema Quimioterapeutico Utilizado.....	52
Tabla 9 Tasa de Mortalidad .....	53

## Resumen

**Introducción:** La enfermedad linfoproliferativa postrasplante, complicación en pacientes trasplantado, tiene gran importancia en receptores no expuestos al virus del Epstein-Barr toda vez el órgano donado seropositivo puede tener una reactivación de la infección y posterior desarrollo de PTLD. Dada la variedad de presentaciones clínicas, la sospecha diagnóstica puede ser baja y el inicio de tratamiento tardío.

**Métodos:** Estudio observacional descriptivo tipo cohorte histórica del 2007 al 2020, con objetivo de identificar los factores presentes en pacientes menores de 18 años trasplantados de hígado en La Cardió en el momento de la aparición de PTLD.

**Resultados:** De los 216 pacientes incluidos 18 (8.3%) fueron diagnosticados con PTLD, de los cuales el 48,8% tenía anticuerpos IgG reactivos para VEB al momento del trasplante, El 61,6% (n=11) tuvo presentación temprana, con elevación de la carga viral en el 88,8% (n=16) al momento del diagnóstico, Según la clasificación histopatológica el 66,7% (n=12) tenían trastorno linfoproliferativo no destructivo y el 33,3% (n=6) monomórfico, de estos últimos el 66,6% (n=4) presento elevación de carga viral con valores superiores a 100.000 ui/ml. Finalmente la supervivencia de los pacientes posterior al diagnóstico de PTLD fue de 91,6% (n=11).

**Conclusión:** Los factores con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico PTLD fueron edad menor a 5 años, presentación en primeros 12 meses posterior trasplante en relación con estado seronegativo inicial, mayor elevación en carga viral en tipos histológicos más severos, predominio de subtipos histológicos no destructivos con evidencia de baja tasa de mortalidad y compromiso de sistema nervioso central.

**Palabras claves:** Trasplante hepático, Linfoma, Trastornos linfoproliferativos postrasplante,  
Infección por el virus de Epstein-Barr

## **Lista de siglas**

- LTc** Linfocitos T citotóxicos
- LB** Linfocitos B
- LLA** Leucemia Linfocítica Aguda
- LMA** Leucemia Mieloide Aguda
- PCR** Reacción en cadena de polimerasa
- PTLD** Enfermedad linfoproliferativa post trasplante
- FCI-IC** Fundación CardioInfantil-Instituto de Cardiología
- SNC** Sistema nervioso central
- TNF** Factor de necrosis tumoral
- TGI** Tracto gastrointestinal
- VEB** Virus de Epstein-Barr
- (NF- $\kappa$ B)** Factor de transcripción nuclear kappa B
- (JNC)** Kinasa amino-terminal del c-jun
- (LMPs)** Proteínas latentes de membrana
- EBERs** ARNs codificados por el VEB
- EBNAs** Antígenos nucleares del VEB
- HP** Hiperplasia plasmocítica
- IM** Infección mononucleosida
- HFF** Hiperplasia folicular florida
- LMPs** Proteínas latentes de membrana

# 1. Introducción

## 1.1 Planteamiento de problema

La enfermedad linfoproliferativa post trasplante (PTLD) se define como un grupo de síndromes linfoproliferativos principalmente de células B asociado a inmunosupresión (1), que se desarrolla como complicación posterior a un trasplante de órganos sólidos en hasta en el 20% de los casos, o de células hematopoyéticas en hasta el 3%, comprometiendo principalmente el intestino en 32% de los casos, pulmón, corazón e hígado en 3-12% y riñón en 1-2% (2). Su distribución es bimodal con un pico de aparición durante el primer año post-trasplante con relación a la primoinfección por el virus del Epstein Barr (VEB) (3) y posteriormente a los 7-10 años (4), en relación con diversos factores como el tipo de órgano trasplantado, reactivación de infección por el VEB, tipo y tiempo de inmunosupresión utilizada, carga linfoide del injerto, variaciones genéticas, entre otros (3,5).

Esta primoinfección o reactivación de la infección por VEB, descrita en hasta un 90% de los casos (4) tiene gran relevancia en edad pediátrica dada la ausencia de contacto o infección previa con este virus, lo cual constituye un estado de susceptibilidad toda vez el órgano donado seropositivo puede tener una reactivación y posterior desarrollo de infección en el receptor seronegativo (3).

Su presentación clínica es muy variada y puede ir desde la ausencia de síntomas o ser inespecíficos como una mononucleosis (fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, exudado faríngeo), pasando por pérdida de peso, anorexia hasta invasión linfoide anormal, rechazo agudo del injerto, sepsis, disfunción multiorgánica o muerte reportada a los 100 días del trasplante hasta en un 23% (3). Dada la amplia variedad de presentaciones clínicas, su

sospecha diagnóstica puede ser baja y el inicio de su tratamiento tardío, conllevando a devastadoras consecuencias tanto para el paciente como toda su familia.

## 1.2 Justificación

El trasplante de órgano sólido en la actualidad más que ser el tratamiento de condiciones asociadas con patologías terminales, es una necesidad y una oportunidad de prolongar la expectativa de vida de muchos niños en nuestro país. La tasa de trasplantes en Colombia por millón de habitantes al 2019 es de 26,3, con un total de 10.008 personas trasplantadas entre el 2008-2016 de las cuales 6.992 (71%) fueron trasplantadas de riñón y 1.897 (19.2%) de hígado (6). Específicamente en la Fundación Cardioinfantil-La Cardio es de 1300 según datos reportados en la página oficial, de los cuales 700 son de hígado y 250 en menores de 18 años (7).

Pese a los grandes avances que se han hecho en relación con este tema, diversas son las complicaciones presentadas posterior al mismo, una de las más temidas es el rechazo agudo del órgano trasplantado, es por esto que medidas como la terapia inmunosupresora son empleadas para asegurar el éxito y sobrevivencia del órgano trasplantado (8). No obstante, se ha visto que está a su vez incrementa el riesgo de desarrollar diversas complicaciones como PTLD, la cual tiene especial relevancia en la edad pediátrica en comparación con edad adulta, dado la estrecha relación de la primoinfección por VEB (9,10).

Para PTLD se ha encontrado diversa información en relación con su etiología, prevalencia e incidencia a nivel mundial, sin embargo, datos a nivel latinoamericano son escasos e incluso ausentes a nivel nacional, es por esta razón que radico la importancia de realizar este estudio observacional descriptivo de cohorte histórica cohorte histórica en la FCI- La Cardio, centro de referencia nivel nacional de trasplante de órganos sólidos, con el cual se busca identificar los factores presentes al momento del diagnóstico de PTLD, características clínicas y sociodemográficas, tipo de inmunosupresor usado y la relación con

el VEB, según lo cual a partir de este conocimiento en el futuro se podrán ajustar protocolos en la institución que mejoren el tiempo transcurrido hasta su diagnóstico para así instaurar un tratamiento oportuno que logre disminuir la tasa de morbimortalidad en pacientes trasplantados de hígado menores de 18 años y finalmente mejorar la calidad de vida y reducir los costos en salud en cuanto al manejo de estas complicaciones.

## 2. Marco Teórico

### 2.1 Epidemiología

La incidencia de cáncer infantil según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) al 2020 fue de 10.8 casos por cada 100.000 habitantes entre 0-19 años, con una mortalidad que asciende 0.08% a nivel global, mientras que en Colombia la incidencia reportada fue de 14.2 casos por cada 100.000 habitantes entre 0-19 años (11), cifras que han venido en aumento gracias al registro progresivo y obligatorio de información de nuevos casos diagnosticados a partir del 2008, a través del sistema nacional de vigilancia en salud pública (SIVIGILA) en Leucemia Linfoide Aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), que posteriormente en el 2014 se amplió a todos los tumores en menores de 18 años (12).

Últimos datos epidemiológicos reportados a nivel nacional entre el 2016-2018 registran una incidencia de cáncer infantil de 3,26 casos por cada 100.000 habitantes (12), lo cual según el Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo estima en 6218 niños con diagnóstico de cáncer, dentro de los cuales la leucemia se encontraba en el primer lugar con una incidencia de 15.9 casos por cada millón de habitantes menores de 18 años, seguido de tumores del sistema nervioso central (6.9 casos) y en último lugar los linfomas no Hodgkin con una incidencia de 4.6 (13).

Sin embargo pese al mejor registro de información en la búsqueda realizada en la literatura la incidencia y prevalencia de PTLD a nivel global y específicamente en Latinoamérica es escasa, encontrando datos con mayor frecuencia reportados a nivel global con una ocurrencia en población pediátrica del 15% en pacientes trasplantados tanto de órganos sólidos como de células hematopoyéticas (14,15), con una incidencia que varía

dependiendo del esquema y duración de la inmunosupresión, ausencia de infección previa por virus del Epstein Barr (VEB) y características intrínsecas del tejido trasplantado, reportando cifras de incidencia del 11% en intestino, 7.9% pulmón, 3.4% corazón, 1-3% hígado y 1% riñón en población adulta (16–18), específicamente en población pediátrica la incidencia de PTLD ni pacientes trasplantada de hígado es del 9.7 – 20%, sobre todo durante el primer año posterior al trasplante (19,20).

Datos a nivel nacional en un hospital de IV nivel en Colombia (Fundación Santa Fe de Bogotá) en un periodo de seguimiento a 15 años posterior a trasplante hepático de adultos se encontró una incidencia de PTLD del 2,44%, la gran mayoría diagnosticado durante los primeros 12 meses posterior al trasplante (21).

En cuanto a trasplantes en Colombia, según datos arrojados por el Instituto Nacional de Salud la tasa de trasplantes entre 2008-2019 fue de 26.3 por millón de habitantes con un total en el 2020 de 567 órganos trasplantados dentro de los cuales 364 fueron de riñón, 334 de hígado y 51 de corazón, (cifras inferiores en relación a datos del 2019) (22).

Datos a nivel local en la FCI-IC a partir del 2005 (primer trasplante) se han realizado más de 1.200 trasplantes de hígado, riñón, pulmón y corazón a pacientes pediátricos y adultos (23). No obstante, pese a ser un centro de referencia nacional de trasplante hepático, no hay estudios que evalúen la incidencia, prevalencia y/o factores de riesgo asociado a la presentación de complicaciones como la PTLD.

## **2.2 Definición**

La PTLD es un término introducido en 1984 por Starzl, haciendo alusión a un grupo de desórdenes linfoproliferativos principalmente de células B asociados a inmunosupresión,

que se desarrolla como complicación posterior a un trasplante de órganos sólidos o de células hematopoyéticas, secundario a la pérdida de control en la regulación inmune en casos de infección viral (10), el primer caso fue identificado en 1968 por Dr. Thomas Starzl en un receptor de trasplante renal (1,5). Aunque se ha descrito su origen en células B (60-70% relacionados con VEB), también se han visto casos de PTLD originados en células T y NK en aproximadamente 5% (24), de los cuales menos del 10-15% están relacionados con la infección por VEB, con un inicio habitualmente tardío (> 6 años) posterior al trasplante en personas inmunocompetentes (1,5).

Su prevalencia a nivel mundial es del 1-20% en órgano sólido y 1-3% de células hematopoyéticas con una mayor incidencia en pacientes receptores de células de cordón (1,9), comprometiendo principalmente el intestino en un 32%, pulmón, corazón e hígado en un 3-12% y riñón en 1-2% (2).

### **2.3 Agente causal**

VEB es un virus ADN de doble cadena, miembro de la familia herpes virus gamma (18), descubierto en 1964 en células de un paciente con Linfoma Burkitt, su envoltura contiene un núcleo rodeado por una nucleocápside icosaédrica con 162 capsómeros y una envoltura externa con espículas glicoproteínas, dentro de las cuales la gp 350/220 tiene el papel más importante pues participa en la interacción viral con la membrana celular a través de moléculas como CD21 (10). Hasta el momento se conocen 2 subtipos que afectan al ser humano: VEB tipo-1 y el VEB tipo-2, los cuales difieren en los genes que codifican para los antígenos nucleares (25).

Su principal característica es el linfotropismo, el cual consiste en la habilidad para establecer una infección latente dentro de las células del huésped y posteriormente inducir su proliferación, a través de la expresión de genes conocidos como “genes latentes” (25).

Entre los genes de latencia se encuentran:

ARNs codificados por el VEB (EBERs)

Antígenos nucleares del VEB (EBNAs)

Proteínas latentes de membrana (LMPs)

Los EBERs 1 y 2 son pequeños ARNs no codificantes, de 167 y 172 nucleótidos respectivamente, aunque su función no está totalmente elucidada se cree actúa inhibiendo la apoptosis y estimulando la producción de IL-10 en el linfoma de Burkitt; de igual manera EBNAs 1 y 2 se expresa en todas las formas de latencia, sin embargo, estos últimos encargados del mantenimiento de la infección latente por el VEB a través de la activación de su transcripción (26), su expresión está dada a distintos niveles de transcritos dependiendo del tipo de célula y grado de activación, lo cual a su vez está mediado por la interacción de una secuencia repetida presente en tres sitios del genoma y la acción de cuatro tipos de promotores (promotor C, F, Q y W) (25).

Toda vez la célula ya infectada se encuentra en fase de latencia, el EBNA (tipo I y II) es el encargado de iniciar la transcripción desde el promotor Qp ubicado en BAM H1Q (25), a su vez las proteínas latentes de membrana (LMPs), consideradas como el mayor oncogén del VEB, tienen 6 segmentos hidrofóbicos y un tallo citoplasmático, que le confieren una función efectora y otra activadora de células B, al actuar como un receptor CD40, se encarga de mimetizar las señales de crecimiento celular a través de la unión con los factores asociados al receptor de factor de necrosis tumoral (TNF) (26), una vez realizada esta interacción permite

la activación del Factor nuclear Kappa Beta (NF- $\kappa$ B) y la Kinasa amino-terminal del C-jun (JNC), que induce a su vez cambios morfológicos en la célula infectada y aumento de la expresión de marcadores de células B incluyendo CD23, CD39, CD40, CD44, moléculas de histocompatibilidad clase II y moléculas de adhesión celular como LFA-1 e ICAM1 (25).

## **2.4 Infección primaria y transformación de células B**

El VEB es transmitido a través del contacto con secreciones como la saliva o través de trasplante de órgano seropositivo en huésped seronegativo, inicialmente se presenta una fase aguda o también llamada fase lítica donde se produce una infección de los Linfocitos B (LB) vírgenes en el tejido linfoide de la orofaringe, posteriormente a través de proteínas de “crecimiento programado” estimula la proliferación celular anormal, replicación vírica y finalmente la diferenciación de células B a células de memoria donde permanece en estado de latencia por el resto de su vida (27), todo esto mediado por la interacción de la glicoproteína 350 (Gp350) con el CD21 (receptor fisiológico C3d del complemento) encargado de regular la unión de la envoltura viral con la membrana de la célula infectada e internalización del ADN viral al núcleo celular, donde a través de la maquinaria de la célula hospedera, inicia la transcripción de proteínas como las LMP-1, LMP-2A y los ARNm codificados en EBV-1, encargados de producir cambios malignos de células epiteliales y hematopoyéticas al inhibir la apoptosis mediante la inhibición de genes antiapoptóticos como BCL2 y A2 (5,25).

Una vez la fase aguda se termina, da paso a la fase de latencia o quiescencia caracterizada por la formación de un episoma en donde las células B de memoria terminan siendo el reservorio viral a largo plazo, confiriendo un estado de portador durante toda la

vida, caracterizada principalmente por la disminución marcada de la expresión de genes virales que limitan el reconocimiento por parte de LTc así como también la expresión de EBNA-1 encargado de regular la replicación de ADN viral y división celular, permaneciendo así en una persona inmunocompetente alrededor de 1 a 50 copias de células B infectadas en estado de latencia por cada millón en circulación sin tener reactivación de infección aguda (5,28), lo que en estados de inmunosupresión la falta de respuesta de LTc asociado una proliferación descontrolada de células B infectadas da paso al desarrollo de PTLD.

Esto tiene gran relevancia en edad pediátrica debido a la ausencia de contacto o infección previa con este virus, lo cual constituye un estado de susceptibilidad toda vez el órgano donado seropositivo puede tener una reactivación y posterior desarrollo de infección en el receptor seronegativo (3,29).

Por otro lado, en el periodo tardío (>5 años) la infección por el VEB se ha descrito en menos del 50% de los casos de PTLD, por lo que se han propuesto otros factores relacionados con el desarrollo de PTLD como la inmunosupresión prolongada, la edad avanzada y la exposición a agentes específicos (4,16).

#### *2.4.1 Linfogénesis*

La linfogénesis es considerada un proceso con múltiples pasos durante el cual se produce la acumulación de alteraciones génicas, secundario en este caso a la infección celular por VEB, en donde cambios en el ciclo celular bloquean su maduración en el estadio de centro germinal, determinado así la expresión constitutiva de genes que podrían llevar a un crecimiento irregular y desarrollo de tumores (25).

El PTLD ocurre en el contexto de una función T inefectiva secundario al método de depleción linfocitaria utilizado, con mayor incidencia en aquellos casos con terapia inmunosupresora selectiva a células T, posiblemente asociado a las diferencias en su capacidad para suprimir o indirectamente estimular la proliferación celular (4,25,28).

En algunos casos se evidencia una hipermutación somática continua durante la expansión clonal y en otros casos hay mutaciones destructivas de los genes en región variable de las cadenas de las inmunoglobulinas, lo que implica la transformación maligna de las células B del centro germinal, seguido de una expansión policlonal y proliferación selectiva de células B (4,25).

## **2.5 Histopatología**

La OMS en 2017 publicó una nueva clasificación de esta complicación según apariencia histopatológica, criterios morfológicos, inmunofenotípicos y moleculares, dividiéndola en 4 categorías (10,24): Trastornos linfoproliferativo post trasplante no destructivos tipo hiperplasia plasmocítica (HP), infección mononucleosida (IM) e hiperplasia folicular florida (HFF), polimórfico (monoclonal o policlonal) , monomórfico y linfoma clásico tipo Hodgkin, dentro de los cuales los más frecuente son las primeras dos, sobre todo durante el primer año post-trasplante dado su estrecha relación con el VEB en edad pediátrica (1,3).

### *2.5.1 Trastornos linfoproliferativos post trasplante no destructivo*

Son lesiones caracterizadas por ser los primeros cambios morfológicos desarrollados en todo el espectro de PTLD, dentro de la cual se encuentran descritas la hiperplasia

plasmocítica, infección mononucleosida e hiperplasia folicular florida. Definidas como proliferaciones linfoides histopatológicamente inespecíficas, caracterizado por la conservación de la arquitectura del tejido afectado y la ausencia de características que serían diagnósticas en un linfoma maligno (24), previamente conocidos como lesiones tempranas (30), sin embargo, este término fue eliminado debido a la confusión que generaba con el grupo de PTLD que se presentaba después del trasplante (24).

Su presentación tienden a ocurrir en edades más tempranas generalmente en niños, dado su estrecha relación con la infección por VEB (5) afectando principalmente los ganglios linfáticos, amígdalas y adenoides seguido de los sitios extra ganglionares (31).

Los criterios para identificar estos PTLD no destructivos de otros infiltrados linfoides reactivos no están bien definidos y se basan en la extensión de la proliferación, la correlación clínica y la presencia o ausencia de VEB (24).

A nivel inmunofenotípico, muestran una mezcla de células B politípicas, células plasmáticas y células T sin alteración fenotípica. A nivel de microscópico la HP se caracteriza por numerosas células plasmáticas, linfocitos pequeños e inmunoblastos de apariencia blanda generalmente infrecuentes; mientras que la IM tiene características morfológicas típicas como expansión paracortical e interfolicular y numerosos inmunoblastos en un contexto de células T y células plasmáticas (24).

### *2.5.2 Polimórfico*

Se caracteriza por una población heterogénea de inmunoblastos, células plasmáticas y células linfoides pequeñas e intermedias que borran la arquitectura de los ganglios linfáticos o forman masas extraganglionares destructivas, aunque no existen criterios establecidos para

su diagnóstico, a nivel inmunofenotípico demuestran células B y una proporción variable de células T heterogéneas con expresión de CD30+, células Reed -sternberg, CD20+ y CD15- (32).

### *2.5.3 Monomórfico*

Es la forma más común de PTLD, representa alrededor del 60-80% de todos los casos, caracterizada por la presencia de pleomorfismo significativo, variabilidad del tamaño celular, donde puede haber predominio de células grandes transformadas, inmunoblastos, así como también puede presentarse anomalías en oncogenes y genes supresores de tumores, no obstante, la presencia de estos últimos no es un criterio absoluto para su diagnóstico (24).

Existen cuatro categorías principales de PTLD de células B monomórficas.

Linfoma difuso de células B grandes

Linfoma de Burkitt

Mieloma de células plasmáticas

Lesiones de tipo plasmocitoma

#### *2.5.3.1 PTLD de células B Monomórfico*

Descrita como proliferación plasmocítica o linfocítica de células B transformadas, generalmente asociado con VEB positivo, dentro de su diferenciación el subtipo más frecuente es el linfoma difuso de células B grandes, con menor frecuencia Linfoma Burkitt o Plasmocitoma y raramente PTLD de Mieloma de células plasmáticas (24).

Dentro de sus características morfológicas se encuentra descrito la presencia de pleomorfismo celular, diferenciación plasmocítica, células grandes con nucleolos y láminas

de células plasmáticas similares a las de Reed Sternberg, lo que conduce a un estado de apariencia polimórfico (24).

A nivel inmunohistoquímico, tiene expresión de antígeno asociada a células B (CD19, CD20, CD79a) +, generalmente con CD30+, en la mayoría de casos VEB positivo su fenotipo es de centro no germinal (CD10-, BCL6+/-, IRF5/MUM1+); mientras que los casos VEB negativo su fenotipo en la mayor proporción es de tipo centro (CD10+/-, BCL6+, IRF4/MUM1-, CD138-) (24).

#### *2.5.3.2 PTLD monomórfico de células T/NK*

Subtipo infrecuente, presentado en el 10% de todos los casos, el cual en hasta un 33% se encuentra asociado a infección por VEB, caracterizado principalmente por cumplir criterios para linfomas de células T o natural Killer (NK), donde el grupo más grande pertenece al linfoma periférico de células T, seguido por el linfoma hepatoesplénico de células T (24).

La presentación clínica depende del tipo y lugar de presentación de la neoplasia donde la mayoría de casos se presentan en sitios extraganglionares (médula ósea, bazo, piel, hígado, tracto gastrointestinal y pulmón) y dependiendo del tipo específico su fenotipo inmunológico puede expresar receptores de células T CD4, CD30, ALK y (alfa, beta o gamma delta) (24).

#### *2.5.4 Linfoma Hodgkin*

Es una forma rara de PTLD el cual es visto como una complicación tardía del trasplante (33) suelen ser VEB positivo, caracterizada por la presencia de células de Reed-sternberg, linfocitos, histiocitos y eosinófilos (5). Su inmunofenotipo está caracterizado por

tener CD30+, CD15+, VEB+, CD45- y CD3 con CD20 negativo o débilmente positivo (24). Aunque su localización puede ser nodal o extranodal, también puede ser diseminada y comprometer otros órganos como el SNC en un 10-15%, sobre todo en fases tardías, tracto gastrointestinal (TGI), mediastino y piel (4,5).

## **2.6 Factores de Riesgo**

El desarrollo de esta complicación se ha visto precedido por diversos factores de riesgo relacionados tanto con factores propios del huésped como relacionados con la infección por VEB y CMV, siendo el estado serológico tanto del donante como del receptor al momento del trasplante uno de los principales factores determinantes para su aparición, pues se ha visto aumenta el riesgo entre 2 – 3 veces en caso de receptor seronegativo para CMV y VEB (34), también se ha descrito factores de riesgo relacionados con la edad, menores de 5 años en relación con su estado de seronegatividad y edad avanzada (entre 50 y 60 años) dado la presencia de un sistema inmune debilitado, sexo masculino, raza caucásica, antecedente de malignidad previo al trasplante, enfermedad hepática primaria (hepatitis C, cirrosis, hepatitis autoinmune, hepatitis fulminante, histiocitosis células Langerhans) (10), tipo de órgano trasplantado (pulmón 1.8-23%, intestino 14-19%, corazón 5-10%, hígado 2.8-8%, riñón -05-9%), tipo y tiempo de inmunosupresión utilizada para prevenir rechazo agudo (ej.: ATG o OKT3, inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimus), factores genéticos como polimorfismos en genes y carga linfoide del injerto, lo que sugiere mecanismos diferentes para el desarrollo de la enfermedad (1,3,5).

## 2.7 Clínica

La presencia de signos y síntomas de PTLD está relacionada con el tipo de lesiones presentadas y órgano afectado, siendo con mayor frecuencia órganos del sistema retículo-endotelial, requiriendo una alta sospecha para su diagnóstico oportuno se requiere una alta sospecha, dado la gran variedad de síntomas con lo que se puede presentar (10).

Específicamente la infección por VEB, es una de las causas más descritas en hasta un 90% de los casos durante la edad pediátrica (4), responsable de una amplia gama de síntomas los cuales pueden ir desde la ausencia de síntomas o ser inespecíficos hasta una enfermedad clínicamente significativa y potencialmente mortal en receptores de órganos trasplantado, caracterizada inicialmente por cuadros respiratorios o síntomas propios de una enfermedad mononucleosida (fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, exudado faríngeo), seguido de pérdida de peso, anorexia, obstrucción de vía aérea, dolor abdominal, náuseas, hemorragia o perforación, en casos de compromiso SNC, encefalitis, meningitis aséptica, convulsiones hasta invasión linfoide anormal, rechazo agudo del injerto, sepsis y disfunción multiorgánica o incluso la muerte, la cual se encuentra estrechamente relacionada con factores de mal pronóstico como la edad avanzada, LDH elevada, disfunción orgánica, múltiples nódulos implicados y compromiso del sistema nervioso central (SNC) entre otros (1,3).

### 2.7.1 *Presentación temprana y tardía*

Su distribución es bimodal con un pico de aparición durante el primer año con una media de 9 meses posterior al trasplante en relación a la primoinfección por VEB (3) y posteriormente una aparición tardía aproximadamente entre los 7 y 10 años (4). La presentación temprana se caracteriza por debutar con síntomas constitucionales que

rápidamente pueden progresar a una enfermedad diseminada y compromiso multisistémico secundario a la tormenta de citoquinas proinflamatorias desencadenada, por otro lado la presentación tardía se caracteriza por ser de lenta progresión, anatómicamente definida y con poco compromiso sistémico (10).

## **2.8 Diagnóstico**

La aproximación diagnóstica inicial se basa en una adecuada historia clínica que recoja la mayoría de datos en cuanto a antecedentes, órgano trasplantado y tiempo de evolución posterior al mismo, terapia inmunosupresora utilizada, estado serológico, síntomas y signos presentados, entre otros, con el fin de poder guiar el enfoque diagnóstico y la toma de paraclínicos.

Existen diversos tipos de pruebas, la serología en el contexto actual ayuda a la categorización del estado serológico del donante y receptor de trasplante en orden de determinar el riesgo de desarrollo de PTLD, pruebas cualitativas como PCR EVB DNA en sangre periférica para el cual se ha visto una sensibilidad de 77%, una especificidad 72% con un VPP 100% y VPN 93% en el diagnóstico de PTLD con VEB positivo, así como también pruebas cuantitativas como medición de carga viral la cual tiene un valor predictivo negativo (VPN) del 90% y un valor predictivo positivo (VPP) del 28-65%, con una alta sensibilidad pero baja especificidad (10).

Esta última prueba (carga viral) en la actualidad no cuenta con valores estandarizados mundialmente, razón por la cual se presenta una alta tasa de variabilidad Inter laboratorio, en donde una de las principales limitaciones descritas ha sido la metodología de extracción, donde muestras de sangre periférica es considerada en la actualidad la de elección para hacer

un diagnóstico, monitorización de respuesta al tratamiento y prevención de la enfermedad sobre todo en pacientes de alto riesgo (seronegativos que recibirán trasplante seropositivo), sin embargo, un valor aislado carece de significancia siendo necesario una monitorización semanal que evalúe la tendencia, sobre todo durante los primeros 6-12 meses, periodo de mayor riesgo (tiempo necesario para la reconstitución de LT) (10).

Para hacer la confirmación del diagnóstico y caracterizar las lesiones es indispensable hacer una evaluación histopatológica e inmunofenotípica, a través de una biopsia escisional de tejido donde se examine la presencia de VEB mediante técnicas de inmunohistoquímica que puede identificar la presencia de genes virales como LMP-1 o hibridación in situ para medición de niveles de EBER, así como también, marcadores para células B como BCL6 (presente en subtipo monomórfico, 71% de los centrobásticos), MUM1 (expresado en el 91% de los polimórficos), CD138 y también para células T y NK (1,2,16).

Durante la evaluación de cada paciente se recomienda también solicitar hemograma (buscando anemia normocítica, normocrómica secundario a sangrado en caso de compromiso gastrointestinal o microcítica en caso de deficiencia de hierro), panel metabólico (función renal, hepática, albúmina electrolitos), LDH, así como imágenes diagnósticas como TAC de tórax, abdomen y pelvis contrastado, con el fin de realizar un adecuado estadiaje (fig. 1.) (10) y evaluación de la extensión nodal o extranodal, para así guiar la estrategia de tratamiento y establecer una base para el seguimiento (1), también se recomienda un ecocardiograma cuando el régimen de quimioterapia incluyen antraciclicos dado su cardiotoxicidad y por ultimo serología ampliadas para VIH, VHB, VHC, VEB y CMV (2). En caso de ser necesario

considerar aspirado de médula ósea y punción lumbar dependiendo el tipo histopatológico para descartar infiltración a SNC (5,16).

## **2.9 Tratamiento**

El tratamiento del PTLD depende del subtipo histológico y debe ser individualizado según cada paciente, se enfoca principalmente en la curación, preservación del órgano trasplantado y disminución de la toxicidad (1), Sin embargo, aún no se dispone de evidencia científica suficiente que definan una clara pauta para el manejo de estos pacientes dado la alta heterogeneidad de la enfermedad.

La estrategia de la disminución de la inmunosupresión es incierta y depende de cada tipo de injerto, así como también del riesgo de rechazo agudo que pueda presentarse (8), estrategias como la disminución 20-25% han sido descritas como parte del manejo inicial de todos los pacientes con PTLD, sobre todo en patrón histopatológico polimorfo en donde se ha visto una tasa de remisión de 40-86% a diferencia de formas monoclonales (29), su mecanismo de acción está basado en restablecer la función de los LTc para que estos por sí mismos hagan control de la proliferación de LB infectados por VEB, concomitante se debe realizar un ajuste en la dosis de corticoesteroides para minimizar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado, según la respuesta obtenida según la reducción del tamaño de tumor, disminución en carga viral o persistencia de PTLD en biopsias posteriores al inicio del tratamiento en un tiempo de 2 a 4 semanas se considerará la suspensión de la terapia inmunosupresora o cambio a segunda línea de tratamiento (29,35).

Dentro de las terapias de segunda línea descritas se encuentra Anti-CD20 (Rituximab) usado en formas oligoclonales principalmente a dosis de 375mg/m<sup>2</sup> cada semana por 4

semanas, o incluso 8 semanas en quienes no alcanzaron remisión completa con el primer ciclo (8), también está indicado en pacientes con lesiones tempranas persistentes o con progresión de la enfermedad a pesar de la reducción de la inmunosupresión, puede emplearse como monoterapia en caso de pacientes que tengan síntomas leves o que no toleren la quimioterapia por sus comorbilidades, o como parte complementaria de un régimen de quimioterapia, ante lo cual en diversos estudios multicéntricos han demostrado una tasa de respuesta del 44%, (remisión completa en 28%), con un aumento en la supervivencia de 1 año del 67%, sin aumento en la toxicidad (1,35).

La quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona) o VAPEC-B (adriamicina, etoposido, ciclofosfamida, metotrexato, bleomicina y vincristina) usada como primera línea de tratamiento en PTLD en subtipos agresivos como el monomórfico, linfoma de Burkitt, así como también en casos extensos y refractarios a la terapia inicial, ha reportado una tasa de respuesta del 65% con remisión completa en 92% y supervivencia libre de enfermedad a los 2 años de 58%, así como también una reducción del riesgo de daño del órgano trasplantado en comparación con la reducción de inmunosupresión, no obstante, la mortalidad relacionada con esta terapia fue de un 31% estrechamente relacionada con la toxicidad y las complicaciones secundarias a infección (1,3,29).

La radioterapia indicada en presencia de enfermedad con afecciones localizadas, compromiso de SNC y cirugía en caso de complicaciones locales como hemorragia gastrointestinal, perforación, obstrucción, entre otras (3).

Otra terapia, actualmente en investigación es la de linfocitos T citotóxicos (LTC) autólogos o alogénicos específicos para células tumorales con expresión de antígenos VEB, la cual ha mostrado en diversos estudios buenos resultados en la prevención del desarrollo

de PTLD en receptores de órganos sólidos de alto riesgo y receptores de células hematopoyéticas, así como también la remisión completa de tumores de alto grado en el 85% de los pacientes que no han respondido a terapia convencional, sin efectos adversos significativos. Aunque parece ser una estrategia prometedora muchos faltan estudios para definir el rol de la inmunoterapia en el tratamiento y prevención de la enfermedad (1,35).

Por último el manejo profiláctico con antivirales como Aciclovir o ganciclovir, este último 6-10 veces más activo en combinación con inmunoglobulina (9), se ha visto que reduce el riesgo en un 38-44% en paciente con PTLD temprana principalmente durante el primer año o previo al trasplante de órganos en pacientes seronegativos, debido a que detiene la replicación, reduce la carga viral y previene la infección de células B de memoria en la fase lítica o de replicación. Teniendo una ventaja ya que inhibe al CMV que puede actuar como co-patógeno en algunos casos, sin embargo, su uso es controversial ya que en la mayoría de los casos de PTLD son asociados con infección latente por VEB, momento donde estos agente antivirales no tienen eficacia (29).

### **3. Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores presentes en pacientes menores de 18 años trasplantados de hígado en el momento de la aparición de PTLD en La Cardio del 2007 al 2020?

## **4. Objetivos**

### **4.1 Objetivo general**

1. Identificar los factores presentes en pacientes menores de 18 años trasplantados de hígado en el momento de la aparición de PTLD en La Cardio del 2007 al 2022.

### **4.2 Objetivos específicos**

1. Identificar los pacientes que hayan sido sometidos a trasplante hepático en Fundación Cardioinfantil – La Cardio en los últimos 13 años.
2. Identificar la prevalencia de PTLD de niños trasplantados de hígado durante los últimos 13 años.
3. Describir las características clínicas y sociodemográficas de los niños trasplantados de hígado en la Fundación cardioinfantil – La Cardio durante los últimos 13 años.
4. Determinar cambios de inmunosupresión 6 meses antes de diagnosticar PTLD en niños trasplantados de hígado entre 2007 a 2020 en la Fundación Cardioinfantil – La Cardio.
5. Establecer el subtipo histológico más frecuente en la muestra estudiada y la distribución de valores de carga viral para cada subtipo.
6. Establecer la mortalidad, supervivencia global y libre de enfermedad a 3 años en niños que desarrollan PTLD.

## **5. Formulación de hipótesis**

No se realizó hipótesis estadística debido a que no se realizó contraste de hipótesis.

## **6. Metodología**

### **6.1 Tipo y diseño de estudio**

Estudio observacional descriptivo tipo cohorte histórica.

### **6.2 Marco muestral**

#### *6.2.1 Población general*

Pacientes menores de 18 años postrasplante de hígado

#### *6.2.2 Población a estudio*

Pacientes menores de 18 años con postrasplante de hígado con diagnóstico PTLD en La Cardio entre los años 2007 al 2020.

### **6.3 Criterios de inclusión y exclusión**

#### *6.3.1 Criterios de inclusión:*

Pacientes menores de 18 años con postrasplante de hígado en La Cardio entre los años 2007 al 2020.

#### *6.3.2 Criterios de exclusión:*

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de PTLD realizado en otra institución de salud diferente a Fundación Cardioinfantil – La Cardio y cuyo reporte de inmunohistoquímica no pudo ser verificado por el grupo de patología institucional.

Pacientes menores de 18 años trasplantados de hígado con diagnóstico de PTLD con pérdida de seguimiento después del trasplante.

#### 6.4 Muestreo

Se incluyeron el total de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión entre el 2007 y 2020, por dicha razón no se realizó un cálculo del tamaño de la muestra.

#### 6.5 Tamaño de muestra

Se estimó por cálculos proporcionados por la unidad de trasplantes de la Fundación Cardioinfantil- La Cardio que entre años 2007 al 2020 se realizaron aproximadamente 250 trasplantes hepáticos.

En total se incluyeron 216 pacientes en este estudio.

#### 6.6 Definición y operacionalización de variables

##### 6.6.1 Operacionalización de variables

*Tabla 1 Operacionalización de las variables*

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Definición Operacional</b>
<b>Sexo</b>	Conjunto de características diferenciadas que	Cualitativa nominal (Dicotómica)	Hombre Mujer

	designan hombres y mujeres		
<b>Peso</b>	Medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre un cuerpo con masa.	Cuantitativa continua	(#) en Kg
<b>Edad</b>	Cantidad de meses cumplidos al inicio del trasplante. Creado con la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso.	Cuantitativa continua	(#) en Meses
<b>Régimen de salud</b>	Tipo de régimen en salud al cual se encuentra afiliado.	Cualitativa nominal	Contributivo Subsidiado Especial Particular Sin afiliación
<b>Enfermedad hepática primaria</b>	Enfermedad que afecte el hígado, no relacionada con ninguna condición previa.	Cualitativa nominal	Atresia de vía biliar Colangitis esclerosante primaria Falla hepática aguda Enfermedad metabólica Síndrome de Alagille

<b>Tipo de donante</b>	Procedencia del hígado trasplantado.	Cualitativa nominal dicotómica	Vivo Cadavérico
<b>Estado serológico de VEB del donante IgM</b>	Evaluación serológica con respecto a infección antigua o activa para VEB para el donante.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Sin Dato
<b>Estado serológico de VEB del donante IgG</b>	Evaluación serológica con respecto a infección antigua o activa para VEB para el donante.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Sin Dato
<b>Estado Serológico de VEB en el receptor IgM</b>	Evaluación serológica con respecto a infección antigua o activa para VEB para el receptor.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo Sin Dato
<b>Estado Serológico de</b>	Evaluación serológica con	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

<b>VEB en el receptor IgG</b>	respecto a infección antigua o activa para VEB para el receptor.		Sin Dato
<b>Esquema de inmunosupresión en uso</b>	Medicamentos utilizados para disminuir reacciones inmunitarias como rechazo de trasplante.	Cualitativa nominal	<p>Corticoides</p> <p>Ciclosporina y micofenolato</p> <p>Tacrolimus y micofenolato</p> <p>Tacrolimus</p> <p>Everolimus</p> <p>Everolimus y tacrolimus</p> <p>Micofenolato y corticoide</p> <p>Tacrolimus y corticoide</p> <p>Everolimus y corticoide</p> <p>Ciclosporina, micofenolato y corticoide</p> <p>Tacrolimus, micofenolato y corticoide</p>

			Evorolimus, micofenolato, corticoide
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Manifestaciones clínicas o paraclínicas que hacen sospechar el inicio de PTLD.	Cualitativa nominal	Alteración del perfil hepático  Dolor Abdominal  Fiebre  Ictericia  Asintomático  Linfadenopatias  Sangrado digestivo
<b>Diagnóstico de PTLD</b>	Presencia de diagnóstico histopatológico de PTLD	Cualitativa nominal dicotómico	Si  No
<b>Tiempo de diagnóstico de PTLD</b>	Tiempo de transcurrido el trasplante de hígado y diagnóstico confirmado de PTLD	Cuantitativa Discreta razón	Numero de meses

<b>Estadio de la lesión</b>	Compromiso nodal único o múltiple o extranodal	Cualitativa ordinal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
<b>Clasificación de PTLD según OMS 2008</b>	Clasificación histopatológica e inmunohistoquímica de acuerdo a OMS	Cualitativa nominal	Lesión temprana Monomorfa Polimorfa Linfoma de Hodking clásico
<b>Clasificación de PTLD según OMS 2017</b>	Clasificación histopatológica e inmunohistoquímica de acuerdo a OMS	Cualitativa nominal	Hiperplasia plasmocítica Infección mononucleosida Hiperplasia folicular florida Monomorfo Polimorfo Linfoma de Hodking clásico
<b>Subclasificación de PTLD monomorfo</b>	Sub Clasificación histopatológica e inmunohistoquímica de acuerdo a OMS	Cualitativa nominal	Linfoma B difuso de célula grande Plasmocitoma Linfoma de Burkitt

			Otros
<b>Infiltración a médula ósea</b>	Presencia de células tumorales en médula ósea, diagnóstico por aspirado y biopsia de médula ósea	Cualitativa nominal (Dicotómica)	Si No
<b>Infiltración a sistema nervioso central</b>	Presencia de células tumorales en sistema nervioso central, diagnóstico por punción lumbar.	Cualitativa nominal (Dicotómica)	Si No
<b>Tratamiento ofrecido</b>	Quimioterapia de primera línea ofrecida	Cualitativa nominal (Dicotómica)	0: Sin rituximab 1: Con rituximab
<b>Dosis en miligramos (Mg) de inmunosupresión por Kilogramos (Kg) al momento del</b>		Cuantitativa continua de razón	Mg recibida por kilogramo

<b>Diagnóstico de PTLD**</b>			
<b>Niveles de Ciclosporina</b>	Niveles de inmunosupresor mensual durante el primer año	Cualitativa dicotomica ordinal	0: Infraterapeutico 1: Metas 2: Supraterapeutico
<b>Niveles de Tacrolimus</b>	Niveles de inmunosupresor mensual durante el primer año	Cualitativa dicotomica ordinal	0: Infraterapeutico 1: Metas 2: Supraterapeutico
<b>Niveles de Everolimus</b>	Niveles de inmunosupresor mensual durante el primer año	Cualitativa dicotomica ordinal	0: Infraterapeutico 1: Metas 2: Supraterapeutico
<b>Carga viral para VEB</b>	Carga viral para VEB cada mes durante el primer año	Cuantitativa continua de razón	Copias por mL

*Tabla 2 Variables Dependientes e Independientes*

<b>Variables Dependiente</b>	<b>Diagnostico de PTLD</b>
<b>Variables Independientes</b>	Edad Sexo Peso Régimen de salud Enfermedad hepática primaria Tipo de donante Estado serológico del paciente Esquema de inmunosupresión Manifestaciones clínicas Tipo de diagnostico Estado de la lesión Clasificación OMS Subclasificación PTLD Infiltración médula ósea Infiltración a SNC Tratamiento Carga viral para VEB Dosis de inmunosupresor recibida por Kg

## **6.7 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos**

Se revisó la base de datos de los pacientes trasplantados de Hígado desde 2007 a 2020 y se registró en el instrumento de recolección en Excel (exclusivamente para recibir la información de epidemiología, de-identificación de los pacientes), los cuales fueron codificados para exportar la información al software estadístico SPSS versión 21, donde se analizó la información. Para garantizar la validez del dato, se seleccionaron el 10% de los registros digitados para contrastarlos con las fuentes originales.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para evaluar los criterios de inclusión y de exclusión.

De acuerdo con el número de datos faltantes, se excluyeron las variables que tenían más del 20% de datos incompletos (no encontradas en la historia clínica), debido a la recolección retrospectiva, por lo cual se retiraron del análisis.

## **6.8 Plan análisis de datos**

Con el propósito de lograr el objetivo general y los objetivos específicos se planteó realizar un análisis univariado por medio de la determinación de la frecuencia absoluta y relativa en las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas de Shapiro–Wilk o Kolmogorov-Smirnov para determinar si los datos tenían una distribución normal; en caso que presentaran una distribución normal se utilizó como medida de resumen la media con la respectiva desviación estándar como medida de dispersión, en caso contrario se utilizó la mediana con el rango intercuartil.

## **6.9 Alcances y límites de la investigación**

En esta investigación se buscó controlar el sesgo de selección con diferentes estrategias. En primer lugar, se definió claramente la población de estudio de referencia que corresponde a pacientes menores de 18 años con diagnóstico de PTLD realizado en FCI-La Cardio, se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieran criterios de exclusión.

La pérdida de datos de las historias recolectadas se evitó puesto que la información se mantiene dentro de la custodia de la misma; además de ser una exigencia y de calidad de la institución. Se analizaron los datos hasta diciembre de 2022.

Igualmente, el sesgo de información relacionado con el observador se controló de varias maneras. En primer lugar, la información que se diligenció en el formato de recolección de datos fue recogida por personal calificado en la unidad de trasplantes y con un control riguroso de calidad de la información que se diligencia de rutina en la Unidad de trasplantes por parte del departamento de calidad ajustado a las guías de manejo de buenas prácticas clínicas exigidas por la Joint Commission International. En este mismo sentido, el instrumento de recolección fue entendible y fácil de diligenciar por parte de los investigadores, verificando que la información consignada se encuentra completa, ordenada y secuencial. No obstante, la información que se diligenció en el formato también está consignada en la historia clínica electrónica que sirvió de respaldo a los datos allí descritos. Las unidades que se usaron en las variables cuantitativas fueron las mismas y definidas previamente en la tabla de variables y con las variables cualitativas se buscó usar categorías excluyentes y exhaustivas.

Con respecto al procesamiento de los datos, la información consignada en el instrumento de recolección fue transcrita a un instrumento de recolección en Excel que constituyó la base de datos del estudio el cual usó medidas estándar numérica de codificación, fue diligenciado por personas previamente entrenadas en cada uno de los pasos de transcripción de la información que participan como investigadores en el estudio. Con estas estrategias de control de sesgo de información se buscó no alterar la precisión de los datos, no encontrar asociaciones espurias y por lo tanto tener adecuada validez interna y externa.

Con respecto al control de la confusión, desde la fase de diseño de la investigación se pudo realizar solo con una adecuada especificación de los criterios de inclusión y exclusión por el tipo de diseño observacional de la investigación. En la fase de análisis se buscó realizar estandarización para el control de las variables confusoras y análisis multivariado como se describe en el plan de análisis de resultados. No se consideró que fuera necesario realizar estratificación para que no se vea afectada la potencia del estudio. Con estas estrategias se buscó controlar la confusión para no tener asociaciones falsas y/o alteración de las asociaciones existentes que afecten la validez interna y por lo tanto la validez externa.

## 7. Aspectos éticos

Este trabajo de investigación siguió los lineamientos internacionales relacionados con las recomendaciones para investigar con seres humanos consignados en la declaración de Helsinki (última revisión Brasil 2013) y principalmente en el informe Belmont, el cual propone normas para el desarrollo de las investigaciones que involucran a seres humanos con el fin de protegerlos. El informe brinda y unifica los principios éticos fundamentales, aplicados como marco de referencia ético para nuestra investigación. 1) respeto (recuerda que las personas matriculadas en la investigación lo hagan voluntariamente y con la información adecuada, sin embargo la información se obtendrá a partir de las historias clínicas lo cual protege dicho principio), 2) beneficencia (entendido como maximizar los mayores beneficios posibles y disminuir los daños, pero el presente estudio no presenta riesgo puesto que no se manipularan variables clínicas de los pacientes) y 3) justicia (significa la equidad en la distribución, ya que no se va a hacer discriminación de los participantes por raza, orientación sexual, ingresos u otra característica socioeconómica y al inscribir pacientes que cumplan los criterios de inclusión no se alterara este principio).

De la misma manera, se siguieron las recomendaciones planteadas en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud colombiano. De acuerdo con esta resolución la investigación en mención es “Sin riesgo” teniendo en cuenta que se emplean técnicas y métodos de investigación documental en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Se consideraron: revisión de historias clínicas, y cuestionarios en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de la conducta.

En este trabajo no se solicitó consentimiento informado dado que los datos serán obtenidos a partir de documentos fuentes (historias clínicas y reportes de laboratorios). En ningún momento los investigadores tuvieron contacto con los pacientes o sus familiares para obtener información adicional.

Toda la información recolectada se manejó de manera confidencial, resguardando la privacidad de todos los participantes, sin revelar su identidad o documento de identificación o variables que permitan la identificación del paciente, todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley estatutaria 1581 de 2012. Los datos se almacenaron de forma anónima y sólo se presentarán medidas de resumen en los productos derivados del estudio, sin hacer especificaciones que puedan revelar la identidad de los participantes.

La privacidad y anonimato de los datos personales de los participantes del estudio se aseguraron con la extracción selectiva de los datos de interés de acuerdo con las variables definidas, que fueron recolectadas en el programa Epi Info que exporta a formato de datos CSV, y que asignaron con un código único por paciente no descifrable para la posterior auditoría de datos. Los investigadores principal fueron garante de dicho anonimato, ya que la base de datos fue custodiada en el computador personal de una de las investigadoras principales, los co-investigadores y el metodólogo tuvieron acceso para el análisis de datos sólo por los correos institucionales de la Universidad del Rosario que emplea como interfaz “OneDrive Outlook” con soporte office 365, programa que cumple con la ley de transferencia y responsabilidad del seguro médico (HIPAA por sus siglas en inglés), posterior al análisis e interpretación de estos datos se mantendrá la base de datos por 3 años después a la finalización del estudio, lo cual pasado este tiempo se procederá a suprimir del computador en donde este.

En esta investigación los investigadores han declarado en conjunto no tener conflicto de interés potencial ni real. Este protocolo fue presentado al comité de ética en investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario, quienes aprobaron el día 29 de Julio de 2021 en el Acta No 26 -2021.

## 8. Resultados

Se realizaron 216 pacientes trasplantes en la Fundación Cardioinfantil - La Cardio, de los cuales se identificaron 49 pacientes con sospecha de PTLD (FR: 22,9%). Con un diagnóstico definitivo de PTLD 8,3% (n = 18). Con una prevalencia de 8,3 por cada 100 pacientes sometidos a trasplante. (Tabla 3).

*Tabla 3 Número de Pacientes Trasplantados de Hígado con Diagnóstico de PTLD*

		Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Sospecha de PTLD	No	165	77,1%
	Sí	49	22,9%
Diagnostico de PTLD	No	198	91,7%
	Sí	18	8,3%

Con respecto a las características sociodemográficas se evidencio que la mediana de edad al momento del diagnóstico de PTLD fue de 2,68 años (RIC: 2,58 – 3,08), 61,1% fueron mujeres (n= 11), El régimen de afiliación más frecuente fue el contributivo 50% (n=9) de los casos (Tabla 4).

Del total de los pacientes menores de 5 años incluidos en el estudio con diagnóstico de PTLD, el 40% (n=6) tenían diagnóstico nutricional eutrófico, seguido de desnutrición aguda moderada 26,6% (n=4) y en tercer lugar riesgo de desnutrición 13,3% (n=2). Para los

mayores de 5 años el 66,6% (n=2) tenían diagnóstico eutrófico, seguido de riesgo de delgadez 33,3% (n=1) (Tabla 4).

*Tabla 4 Características Sociodemográficas*

		Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Sexo	Hombre	7	38,8%
	Mujer	11	61,1%
Estado nutricional al trasplante menor 5 años	Desnutrición aguda moderada	4	26,6%
	Desnutrición Aguda Severa	0	0%
	Riesgo de desnutrición	13	2%
	Eutrófico	6	40%
	Riesgo de sobrepeso	1	6,6%
	Sobrepeso	0	0%
	Obesidad	1	6,6%
	Delgadez	0	0%

Estado nutricional al trasplante mayor 5 años	Riesgo de delgadez	1	33,3%
	Eutrófico	2	66,6%
	Sobrepeso	0	0%
	Obesidad	0	0%
	DNT crónica moderada	0	0%
	DNT crónica severa	0	0.0%
	DNT crónica leve	0	0.0%
Régimen de salud	Contributivo	9	50%
	Subsidiado	7	38,8%
	Especial	1	5,5%
	Particular	0	0%
	Sin Afiliación	0	0%

Con respecto a las características clínicas estudiadas la causa principal de trasplante hepático en niños diagnosticados con PTLD fue atresia de vía biliar en 83,3% (n=15), seguida de cirrosis biliar en 11,1% (n=2) . Así mismo el principal tipo de donante fue donante vivo en un 88.8% (n= 16) de los órganos trasplantados (Tabla 5).

En cuanto al estado serológico del VEB de los donantes al momento del trasplante el 88,8% (n=16) se documentó exposición previa al virus con anticuerpos IgG reactivos y en ninguno de ellos se documentó infección activa. En relación al estado serológico del receptor al momento del trasplante el 16,6% (n=3) tenían anticuerpos IgG reactivos y en un 10,5% (n=2) de los pacientes se documentó infección activa (Tabla 5).

El esquema de inmunosupresión más utilizado al momento del diagnóstico de PTLD fue tacrolimus y corticoide en el 54,4% (n=6) (Tabla 5).

La mediana en meses para el diagnóstico de PTLD desde el trasplante fue de 9 (RIC: 6 - 14), donde el 61,6% (n=11) desarrollaron la enfermedad durante los primeros 12 meses (diagnóstico temprano) (Tabla 5).

*Tabla 5 Características Clínicas - Variables Cuantitativas*

		Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Enf. Hepática Primaria	Atresia de vía biliar	15	83,3%
	Colangitis esclerosante primaria	0	0%
	Falla hepática aguda	0	0%
	Enfermedad metabólica	0	0%

	Síndrome de Alagille	0	0%
	Hepatitis autoinmune	0	0%
	Patología maligna, (cáncer- Hepatoblastoma)	0	0%
	Cirrosis biliar	2	11,1%
	Otros	1	5,5%
	Desconocida	0	0%
	Necrosis hepática aguda	0	0%
	Fibrosis hepática congénita	0	0%
	Colestasis familiar	0	0%
	Enf. de caroli	0	0%
	Budd chiari	0	0%
	Hipercolesterolemia familiar	0	0%

Tipo de Donante	Vivo	16	88,8%
	Cadáverico	0	0%
Estado serológico de VEB del donante IgG	Negativo	2	11.1%
	Positivo	16	88,8%
Estado serológico de VEB del donante IgM	Negativo	0	0%
	Positivo	0	0%
	Sin Dato	18	100%
Estado Serológico de VEB en el receptor IgG	Negativo	15	83,3%
	Positivo	3	16,6%
Estado Serológico de VEB en el receptor IgM	Negativo	15	83,3%
	Positivo	2	10,5%
	Sin dato	1	5,5%

Esquema de inmunosupresión al momento Dx PTLD	Tacrolimus y esteroide	6	54.5%
	Tacrolimus	2	18.2%
	Everolimus y esteroide	1	9.1%
	Micofenolato, ciclosporina y esteroide	1	9.1%
	Corticoide	1	9.1%
Tiempo de Diagnostico	Temprano	11	61,1%
	Tardío	7	38,9%

En cuanto a las manifestaciones clínicas al diagnósticos las más frecuentes fueron alteración en la carga viral en el 88,8%, (n=16), linfadenopatías al examen físico en un 66,7% (n=12), seguido con un 44,4% (n=8) de alteraciones en el hemograma e hipertrofia adenoidea (Tabla 6).

*Tabla 6 Manifestaciones Clínicas*

		Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Asintomático	No	12	66.7%

	Sí	0	0.0%
	No sabe	6	33.3%
Alteración en el hemograma	No	10	55.6%
	Sí	8	44.4%
	Desconocido	0	0.0%
Alteración en el perfil hepático	No	6	33.3%
	Sí	4	22.2%
	Desconocido	8	44.4%
Dolor abdominal	No	11	61.1%
	Sí	1	5.6%
	Desconocido	6	33.3%
Fiebre	No	7	38.9%
	Sí	5	27.8%
	Desconocido	6	33.3%
Ictericia	No	12	66.7%
	Sí	0	0.0%

	Desconocido	6	33.3%
Linfadenopatía	No	3	16.7%
	Sí	12	66.7%
	Desconocido	3	16.7%
Conglomerados Retroperitoneales	No	9	52.9%
	Sí	3	17.6%
	Desconocido	5	29.4%
Hipertrofia Adenoidea	No	4	22.2%
	Sí	8	44.4%
	Desconocido	6	33.3%
Adenitis Abscedada	No	11	61.1%
	Sí	1	5.6%
	Desconocido	6	33.3%
Sangrado Digestivo	No	11	61.1%
	Sí	1	5.6%
	Desconocido	6	33.3%

Síndrome Constitucional	No	9	50.0%
	Sí	2	11.1%
	Desconocido	7	38.9%
Alteración en la carga viral	No	1	5,5%
	Sí	16	88,8%
	Desconocido	1	5,5%

Con respecto al valor de carga viral para VEB, tomada por varios laboratorios (muestra tomada en plasma), en el 88,8% (n=16) se presentó elevación al momento del diagnóstico de PTLD; de los cuales el 66,6% (n=4) de pacientes con lesiones histológicas de tipo monomórfico presento valores superiores a 100.000 ui/ml y en lesiones histológicas tempranas de tipo no destructivo el 83,3% (n=10) tenían valores inferiores a 10.000 ui/ml.

De los pacientes diagnosticados con PTLD el 50% (n=9) tuvo cambio de inmunosupresión 6 meses antes del diagnóstico. Así mismo según el tiempo transcurrido desde la fecha de trasplante al diagnóstico de PTLD el 61,5% (n=8) tenía inmunosupresión en rango óptimo.

Según la clasificación de la OMS del 2008 para PTLD el 66,7% (n=12) de los casos tenía lesión temprana y el 33,3% de los pacientes (n=6) lesión monomórfica. Según la clasificación OMS del 2017 el 33,3% (n=6) era monomórfica, y el 66,7% (n=12) eran hiperplasia folicular florida (Tabla 7).

Dentro de la subclasificación de los pacientes con lesión histopatológica monomórfica el 83,3% (n=5) se encontraba en subclasificación de linfoma B difuso de célula grande y el 16,7% (n=1) linfoma Burkitt, (Tabla 7).

De los pacientes diagnosticados con PTLD solo el 5.6% (n=1) tenían infiltración a médula ósea y sistema nervioso central. (Tabla 7)

*Tabla 7 Clasificación Histológica*

		Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
Clasificación de PTLD según OMS 2008	Lesión temprana	12	66.7%
	Monomorfa	6	33.3%
	Polimorfa	0	0.0%
	Linfoma de Hodking clásico	0	0.0%
	Total	18	100.0%
Clasificación de PTLD según OMS 2017	Monomórfico	6	33.3%
	hiperplasia folicular florida	12	66.7%
	Total	18	100.0%

Subclasificación de PTLD monomórfico	Linfoma B difuso de célula grande	5	83.3%
	Plasmocitoma	0	0.0%
	Linfoma de Burkitt	1	16.7%
	Otros	0	0.0%
	Total	6	100.0%
Infiltración a médula ósea	No	17	94.4%
	Sí	1	5.6%
Infiltración a sistema nervioso central	No	17	94.4%
	Sí	1	5.6%

De los pacientes con diagnóstico de PTLD el 33,3% (n=6) recibió manejo quimioterapéutico según protocolo institucional (Tabla 8).

*Tabla 8 Esquema Quimioterapeutico Utilizado*

	Sin	12	66.7%
	Rituximab		

Tratamiento ofrecido al momento Dx PTLD	Con Rituximab	6	33.3%
---	------------------	---	-------

De los 18 pacientes con diagnóstico de PTLD, solo 1 falleció a los 30,9 meses luego del diagnóstico, encontrando una mortalidad asociada de 5,6% (n=1) (Tabla 9).

*Tabla 9 Tasa de Mortalidad*

			Frecuencia Absoluta	Frecuencia Relativa
	Paciente actualmente	Vivo	17	94.4%
		Muerto	1	5.6%

El tiempo entre diagnóstico de PTLD y la fecha de la última visita en este estudio tiene un rango entre 11 y 68 meses, 12 de estos pacientes ya han superado los 3 años desde el diagnóstico de PTLD, de estos tenían un supervivencia posterior al diagnóstico del 100% al primer año y del 91,6% al 2 y 3 año de seguimiento.

## 9. Discusión

Datos locales obtenidos en la Fundación Cardioinfantil - La Cardio a partir del 2005 momento en el que se realizó el primer trasplante hasta la fecha se estima más de 1.200 órganos trasplantados tanto a pacientes pediátricos como adultos (36). Sin embargo pese a ser un centro de referencia nacional de trasplante hepático no hay estudios que evalúen la prevalencia y/o factores de riesgo presentes al momento del desarrollo de PTLD.

La frecuencia en la cohorte estudiada fue de 8.3%, hallazgo similar a lo reportado en la literatura en cuanto a la prevalencia de PTLD posterior a trasplante hepático en población pediátrica.

En un estudio realizado por el departamento de pediatría en la Universidad de Pittsburgh, Pensilvania, Jain, et al. Se reportó una frecuencia del 9.7% en pacientes pediátricos durante un periodo de seguimiento de 20 años (19), no obstante, la información de incidencia y prevalencia de PTLD en niños a nivel Latinoamérica es escasa, con datos que varían dependiendo del esquema y duración de la inmunosupresión, ausencia de infección previa por VEB y características intrínsecas del tejido trasplantado, reportando cifras de incidencia del 1-3% en hígado en población adulta (16,17).

Dentro de los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de PTLD, se describe edad inferior a 5 años, lo que aumenta entre 2 y 3 veces la ocurrencia, sobre todo en los primeros 12 meses posterior al trasplante, esto explicado por el estado seronegativo al VEB y el contacto con el órgano donado seropositivo (4,18,21).

Pese a que en la literatura revisada no se encontró una clara asociación entre el estado nutricional y la aparición de esta enfermedad, factores como la secreción deficiente de IgA

(16) y el estado de inmunosupresión secundaria a factores intrínsecos de cada individuo puede aumentar la incidencia de PTLD.

La principal causa del trasplante hepático en pediatría según lo reportado en la literatura es atresia de vía biliar, seguido de cirrosis biliar primaria (34), datos similares a lo encontrado en nuestro estudio, la fibrosis quística, hepatitis fulminante autoinmune e histiocitosis de células Langerhans se han visto tienen mayor riesgo de desarrollar PTLD (17). Cabe resaltar que de los pacientes analizados ninguno presentó neoplasia como causa de trasplante esto en relación a la baja prevalencia de hepatocarcinoma en la población pediátrica.

En relación con las características clínicas, el PTLD puede presentarse con síntomas variables e inespecíficas (29,41), donde característicamente en presentaciones tempranas los síntomas constitucionales son los frecuentes (10). El tracto gastrointestinal fue el sitio más afectado, similar a lo reportado en la literatura (16,18), no obstante, este sitio se presentó en menor frecuencia en relación con la aparición de PTLD temprano donde se describe mayor frecuencia (18).

En cuanto a la clasificación histopatológica de PTLD, en nuestro estudio fue más frecuente los trastornos linfoproliferativos no destructivos tipo hiperplasia folicular florida, los cuales son aquellos que con mayor frecuencia se encuentran asociados con la infección por VEB (18).

Dentro de los pacientes identificados con clasificación histopatología monomórfica, el linfoma Burkitt tiene una presentación tardía con importante elevación de carga virales > 500.000 ui/ml en comparación con otros subtipos histopatológicos menos severos. No

obstante, no existe en la literatura una clara correlación entre elevación de carga viral y sub tipo histológico de PTLD presentado.

Se recomienda el seguimiento de la carga viral para VEB (practica sugerida por la sociedad americana de trasplante sobre todo pacientes seronegativos y menores de 1 año (39), como un método sensible y específico de monitorización, ya que sus valores se correlaciona con la replicación viral y el riesgo de desarrollar PTLD (10) y a su vez permite implementar estrategias preventivas en el desarrollo la enfermedad. Se encontró que la mayoría de pacientes presento una elevación de carga viral al momento del diagnóstico, en donde valores más altos se correlacionaros con tipos histológicos más severos, no obstante, existen varias dificultades para su interpretación debido a la ausencia de protocolos y valores estandarizados que permitan guiar y establecer la mejor intervención terapéutica en los pacientes con riesgo de desarrollo de PTLD según el valor de carga viral (18).

En cuanto al esquema de inmunosupresión durante y previo al diagnóstico de PTLD no se encontró ninguna relación con la incidencia, aun cuando, datos sugieren una estrecha relación entre el grado de inmunosupresión, la duración en el tiempo y el desarrollo de la enfermedad (29,34), estudios retrospectivos sugieren que los inhibidores de calcineurina aumentan el riesgo entre 2 a 5 veces sobre todo con el uso de tacrolimus comparado con ciclosporina (34,38). Datos no consistentes sugieren que el riesgo de PTLD están asociado con el proceso de trasplante e inmunosupresión secundaria, mas no con un régimen específico de inmunosupresión, haciendo necesario más estudios para evaluar el papel que cada inmunosupresor por separado tiene en el desarrollo de PTLD (40).

De los pacientes con diagnóstico de PTLD, el tipo histológico no destructivo fue el más frecuente, donde se ha estudiado que la reducción 15 – 25% de la inmunosupresión en

sub tipos histológicos no destructivos, con la cual se ha descrito tasas de remisión con hasta el 92% (1,3,5), similares a las evidenciadas en el estudio.

La totalidad de pacientes con subclasificación monomórfica recibió manejo quimioterapéutico con protocolo R- CHOP; esta terapia sido utilizada como primera línea de tratamiento en los tipos agresivos como es el caso de tipo monomórfico, linfoma de Burkitt, así como también en casos extensos y refractarios a terapia inicial.

Se encontró una mortalidad del 5.6% (n=1) en pacientes diagnosticados con PTLT; cifra inferior a lo reportado en la literatura, donde la mortalidad asciende al 40% durante el primer año posterior al diagnóstico (40). Así mismo se encontró una mayor supervivencia a los 2 y 3 años de seguimiento comparado con el estudio publicado por Chien -ting Hsu et al. (8) realizado en población pediátrica donde se encontró tasas de supervivencia del 87.5% al año y de 79.5% a los 5 años esto en relación con el avance en los protocolos de manejo multidisciplinario y el diagnóstico temprano.

Es importante reconocer que en el estudio actual, existen sesgos, como de muestreo y de recolección; el sesgo de muestreo aparece secundario a la muestra, dado esta puede ser no representativa de la población a estudio. Así mismo, el sesgo de recolección de datos en especial la cuantificación de la carga viral, pues se utilizaron varios laboratorios los cuales, no utilizaron la misma técnica para la cuantificación de la misma por lo tanto genera resultados no comparables.

## **10. Conclusiones**

El PTLD es una enfermedad con características muy heterogéneas, pudiendo presentar compromiso del TGI, síntomas constitucionales o características inespecíficas, por lo que la sospecha en pacientes con factores de riesgo es fundamental para el diagnóstico.

El reconocimiento del estado serológico del VEB así como la monitorización de la carga viral son la piedra angular para poder identificar el riesgo de desarrollo de PTLD; sin dejar a un lado la utilización de una inmunosupresión óptima.

Es pertinente la realización de protocolos estandarizados y claros, los cuales permitan el diagnóstico precoz en pacientes con factores de riesgo, con la ejecución de estos protocolos se pueden llevar a cabo medidas preventivas y terapéuticas para evitar desarrollo de la enfermedad y sus posibles complicaciones.

Así mismo, se ve la necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos a nivel nacional e internacionales que permitan una exposición controlada y permitan obtener una información más veraz sobre la relación causal y los factores de riesgo desencadenantes.

## 11. Referencias

1. Comprehensive N, Network C. Non-Hodgkin ' s Lymphomas Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 2015;
2. Allen UD, Preiksaitis JK. Epstein-barr virus and posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(SUPPL.4):107–20.
3. Absalon MJ, Khoury RA, Phillips CL. Post-transplant lymphoproliferative disorder after solid-organ transplant in children. *Semin Pediatr Surg [Internet].* 2017;26(4):257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.07.002>
4. Allen UD, Preiksaitis JK. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33(9):1–22.
5. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): Risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013;8(3):173–83.
6. Instituto Nacional de Salud. Foro trasplante en Colombia, una esperanza de vida - foros semana. 2018;1–7. Available from: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/BoletnEpidemiolgico/2016BoletnEpidemiolgicoSemana29.pdf>
7. Cardiologia fundacion cardiointantil instituto de. Trasplantes: Una esperanza de vida en la era COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://cardiointantil.org/noticias/trasplantes-una-esperanza-de-vida-en-la-era-covid-19/>
8. 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 Nov 1;118(11):1537–45.

9. Green M, Michaels MG. Epstein-barr virus infection and posttransplant lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant*. 2013;13(SUPPL. 3):41–54.
10. Vikas R. Dharnidharka; Michael Green SAW. *Post- Transplant Lymphoproliferative Disorders*. 2010. 190 p.
11. Organization W health. *Cancer Today* [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2020. Available from: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=3&group\\_cancer=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=3&group_cancer=1)
12. Fishman JA. Infection in Renal Transplant Recipients. *Semin Nephrol*. 2007;27(4):445–61.
13. Ministerio de salud y protección social. *Cuentas de alto costo* [Internet]. Fondo Colombiano de Enfermedades de alto costo. Available from: <https://cuentadealtocosto.org/site/cancer/diamundial-del-cancer-infantil-2020/#:~:text=Según datos reportados a la, en menores de 18 años>.
14. Cockfield SM. Identifying the patient at risk for post-transplant lymphoproliferative disorder. *Transpl Infect Dis*. 2001;3(2):70–8.
15. Lee TC, Savoldo B, Rooney CM, Heslop HE, Gee AP, Caldwell Y, et al. Quantitative EBV viral loads and immunosuppression alterations can decrease PTLD incidence in pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant*. 2005;5(9):2222–8.
16. Nieto-Ríos JF, Gómez-de los Ríos SM, Serna-Higuaita LM, Gálvez-Cárdenas KM. *Enfermedad linfoproliferativa postrasplante de órgano sólido*. *Iatreia* [Internet]. 2016;29(3):312–22. Available from:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932016000300312&lang=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932016000300312&lang=en)<http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v29n3/0121-0793-iat-29-03-00312.pdf>

17. Mendizabal M, Marciano S, dos Santos Schraiber L, Zapata R, Quiros R, Zanotelli ML, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in adult liver transplant recipients: A South American multicenter experience. *Clin Transplant*. 2013;27(4):469–77.
18. Abbas F, Kossi M El, Shaheen IS, Sharma A, Halawa A. Post-transplantation lymphoproliferative disorders: Current concepts and future therapeutic approaches. *World J Transplant*. 2020;10(2):29–46.
19. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, Pokharna R, Mazariegos G, Green M, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: A 20-year experience. *Ann Surg*. 2002;236(4):429–37.
20. Mumtaz K, Faisal N, Marquez M, Healey A, Lilly LB, Renner EL. Post-transplant lymphoproliferative disorder in liver transplant recipients: Characteristics, management and outcome from a single-centre experience with >1000 liver transplantations. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(8):417–22.
21. Jurado LF, Gómez-Aldana A, Tapias M, Cáceres D, Vera A, López-Panqueva RDP, et al. Trastornos linfoproliferativos en una cohorte de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia. *Biomedica*. 2020;40(3):498–506.
22. Salud IN de. Situación de la Red de Donación y Trasplantes durante la pandemia por COVID-19. 2020.
23. Learning M, Cookbook R. Fundación Cardioinfantil. 1.,

<https://www.cardioinfantil.org/servicios-y-especialidades/cirugia-de-trasplantes/> C de T-F-FC [Internet]. F-FC 2020 [cited 2020 D 1]. A from:; . No Title.

24. Serdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. World Health Organization Classification of Tumours Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017. 585 p.
25. Beltramino M, Calmet R, Gatica Valdes M. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. *Hematol (B Aires)*. 2005;8:39–54.
26. Cohen J. Epstein-Barr Virus Infeccion. *N Engl J Med*. 2000;481–92.
27. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 2007;38(9):1293–304.
28. Cohen JL. Epstein-Barr Virus Infection E [Internet]. Vol. 343, *NEJM*. 2020. 520–521 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-67254-2.00315-6>
29. Taylor AL, Marcus R, Bradley JA. Post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) after solid organ transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(1 SPEC. ISS.):155–67.
30. Swerdlow SH. T-cell and NK-cell posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2007;127(6):887–95.
31. Nelson BP, Wolniak KL, Evens A, Chenn A, Maddalozzo J, Proytcheva M. Early posttransplant lymphoproliferative disease. *Am J Clin Pathol*. 2012;138(4):568–78.
32. Chetty R, Biddolph S, Gatter K. An immunohistochemical analysis of Reed-Sternberg-like cells in posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 1997;28(4):493–8.
33. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients - BCSH and BTS Guidelines. *Br J Haematol*. 2010;149(5):675–92.

34. Végső G, Hajdu M, Sebestyén A. Lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation- classification, incidence, risk factors, early detection and treatment options. *Pathol Oncol Res.* 2011;17(3):443–54.
35. Chiou FK, Beath S V., Wilkie GM, Vickers MA, Morland B, Gupte GL. Cytotoxic T-lymphocyte therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2018;22(2):1–7.
36. Cardiologia fundacion cardioinfantil instituto de. cirugía de trasplantes [Internet]. Available from: <https://cardioinfantil.org/servicios-y-especialidades/cirugia-de-trasplantes>
37. Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmauer EA, Schuster SJ, et al. The Impact of EBV Status on Characteristics and Outcomes of Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant.* 2015;15(10):2665–73.
38. Hartmann C, Schuchmann M, Zimmermann T. Posttransplant lymphoproliferative disease in liver transplant patients. *Curr Infect Dis Rep.* 2011;13(1):53–9.
39. Humar A, Michaels M. American society of transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(2):262–74.
40. Kremers WK, Devarbhavi HC, Wiesner RH, Krom RAF, Macon WR, Habermann TM. Post-transplant lymphoproliferative disorders following liver transplantation: Incidence, risk factors and survival. *Am J Transplant.* 2006;6(5 I):1017–24.
41. Lo RCL, Chan SC, Chan KL, Chiang AKS, Lo CM, Ng IOL. Post-transplant lymphoproliferative disorders in liver transplant recipients: A clinicopathological study. *J Clin Pathol.* 2013;66(5):392–8.
42. Soltys KA, Mazariegos G V., Squires RH, Sindhi RK, Anand R, Dunn S, et al. Late graft

loss or death in pediatric liver transplantation: an analysis of the SPLIT database. *Am J Transplant* [Internet]. 2007;7(9):2165–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01893.x>