

Inmunosupresores y principales complicaciones en el trasplante renal pediátrico

Gustavo Adolfo Guerrero-Tinoco¹, Douglas Ramón Villafañe-Bermúdez¹, Catalina Vélez-Echeverri²

RESUMEN

El trasplante renal pediátrico es el tratamiento de elección en los niños con enfermedad renal crónica terminal. Muchos agentes se utilizan en dos regímenes de terapia inmunosupresora, primero en una fase de inducción y posteriormente para el mantenimiento. Existen dos estrategias para disminuir el riesgo de rechazo del injerto renal: la primera consiste en suministrar altas dosis de los inmunosupresores convencionales, y la segunda, en la utilización en la fase de inducción de anticuerpos monoclonales o policlonales contra antígenos de los linfocitos T. Los dos anticuerpos policlonales más usados son las globulinas antitimocito de caballo (ATGAM) y de conejo (rATG). Los anticuerpos monoclonales más usados son aquellos contra el receptor de IL-2 (basiliximab y daclizumab) y el dirigido contra el antígeno CD52 (alemtuzumab). La terapia de mantenimiento consiste en un esquema que combina el uso de tres drogas inmunosupresoras convencionales: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, inhibidores de mTOR y antiproliferativos. Entre las principales complicaciones del trasplante renal pediátrico están: rechazo agudo del injerto, infecciones virales (por poliomavirus-BK y citomegalovirus) y aparición del trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD, por la sigla en inglés de *Post-transplant lymphoproliferative disorder*).

PALABRAS CLAVE

Inmunosupresores; Pediátrico; Rechazo; Trasplante Renal

SUMMARY

Immunosuppressive drugs and major complications in pediatric renal transplantation

Pediatric renal transplantation is the treatment of choice in children with chronic kidney disease. Many agents are available for immunosuppressive therapy, which are used in two

¹ Nefrólogo pediatra. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja de la ciudad de Cartagena de Indias, Colombia.

² Nefróloga pediatra. Docente de la Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Correspondencia: Gustavo Adolfo Guerrero Tinoco; gusgueti@hotmail.com

Recibido: marzo 13 de 2016

Aceptado: junio 01 de 2016

Cómo citar: Guerrero-Tinoco GA, Villafañe-Bermúdez DR, Vélez-Echeverri C. Inmunosupresores y principales complicaciones en el trasplante renal pediátrico. Iatreia. 2017 Ene-Mar;30(1):56-66. DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n1a05.

different regimes: first for the induction phase, and then for maintenance. There are two strategies for reducing the risk of renal graft rejection: the first is the use of high doses of conventional immunosuppressive agents, and the second is the use in the induction phase of monoclonal or polyclonal antibodies against antigens of T cells. The two most frequently used polyclonal antibodies are horse and rabbit anti-thymocyte globulins, ATGAM and rATG, respectively. The most frequently used monoclonal antibodies are those against IL-2 receptor (basiliximab and daclizumab) and the one against antigen CD52 (alemtuzumab). Maintenance therapy is a scheme that combines the use of three conventional immunosuppressive drugs: glucocorticoids, calcineurin inhibitors, mTOR inhibitors and antiproliferatives. The following are among the major complications of renal transplantation: acute graft rejection, viral infection (cytomegalovirus and BK polyomavirus) and appearance of PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder).

KEY WORDS

Immunosuppressive Agents; Pediatric; Rejection; Renal Transplantation

RESUMO

Imunossupressores e principais complicações no transplante renal pediátrico

O transplante renal pediátrico é o tratamento de eleição nas crianças com doenças renais crônica terminal. Muitos agentes utilizam em dois regimes de terapia imunossupressora, primeiro em uma fase de indução e posteriormente para a manutenção. Existem duas estratégias para diminuir o risco de rejeição do inserto renal: a primeira consiste em subministrar altas doses dos imunossupressores convencionais, e a segunda, na utilização na fase de indução de anticorpos monoclonais ou policlonais contra antígenos dos linfócitos T. Os dois anticorpos policlonais mais usados são as globulinas antitímico de cavalo (ATGAM) e de coelho (rATG). Os anticorpos monoclonais mais usados são: aqueles contra o receptor de IL-2 (*basiliximab* e *daclizumab*) e o dirigido contra o antígeno CD52 (*alemtuzumab*). A terapia de manutenção consiste num esquema que combina o uso de três drogas imunossupressoras convencionais: glicocorticoides,

inibidores da calcineurina, inibidores de mTOR e antiproliferativos. Entre as principais complicações do transplante renal pediátrico estão: rejeição aguda do inserto, infecções virais (por *poliomavirus-BK* e citomegalovírus) e aparição do transtorno linfoproliferativo pós-transplante (PTLD, pela sigla em inglês de *Post-transplant lymphoproliferative disorder*).

PALAVRAS CHAVE

Imunossupressores; Pediátrico; Rejeição; Transplante Renal

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los niños con enfermedad renal crónica terminal, originada en muy diversas enfermedades renales primarias o secundarias (1-3). La supervivencia de estos trasplantes depende de factores técnicos e inmunológicos, pero ha mejorado, tanto en niños como en adultos, por los muchos avances ocurridos en los últimos 15 años (1).

Este trabajo es una revisión de la literatura sobre la terapia inmunosupresora en el trasplante renal en niños y sus principales complicaciones. Su objetivo es generar una base de conocimientos en los estudiantes, internos, residentes, pediatras y médicos generales que se encuentran laborando o rotando en hospitales donde se hacen trasplantes renales en pediatría.

Algunos aspectos del trasplante de órganos en niños son similares a los de los adultos, tales como: las drogas inmunosupresoras utilizadas para la terapia de inducción y de mantenimiento, la creatinina como principal marcador bioquímico, los mecanismos de rechazo del injerto y la utilización de los criterios de rechazo de Banff para su clasificación. Pero otros aspectos difieren entre los niños y los adultos, a saber: los factores inmunológicos, las causas de enfermedad renal terminal, la técnica quirúrgica, el esquema de inmunización antes del trasplante, el metabolismo de las distintas drogas utilizadas y las tasas de infecciones y complicaciones (4).

Los avances en los trasplantes renales y de otros órganos han surgido con la aparición de una lista considerable de agentes (tabla 1) utilizados en dos regímenes

de terapia inmunosupresora: primero en la fase de inducción (5) y luego en la de mantenimiento (6). Los nuevos esquemas inmunosupresores utilizados en la

actualidad para la terapia inductora y la de mantenimiento han permitido mejorar la supervivencia del injerto renal (5,6).

Tabla 1. Principales inmunosupresores en el trasplante renal pediátrico

Mecanismo de acción	Inmunosupresor
Anticuerpos policlonales	Globulinas antitimocito de caballo (ATGAM) y de conejo (rATG, timoglobulina)
Anticuerpos monoclonales	
- Anticuerpos contra el receptor de IL-2	Basiliximab y daclizumab
- Anticuerpo contra el antígeno CD52	Alemtuzumab
Inhibidores de factores de transcripción	Glucocorticoides
Antimetabolitos	
- Inhibidores de la síntesis de las purinas	Azatioprina, micofenolato mofetil y micofenolato sódico
- Inhibidores de la síntesis de las pirimidinas	Leflunomida
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina y tacrolimus
Inhibidores de mTOR	Sirolimus y everolimus

IL-2: interleucina 2. CD52: antígeno CD52. mTOR: del inglés, mammalian target-of-rapamycin

TERAPIA DE INDUCCIÓN

El mayor riesgo de rechazo del órgano trasplantado ocurre en las primeras semanas o meses después del trasplante; pasado este período, el riesgo es intermedio durante el primer año del trasplante y posteriormente baja, pero queda latente el resto de la vida (6). Existen dos estrategias para disminuir este riesgo: la primera consiste en suministrar altas dosis de los inmunosupresores convencionales; la segunda se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales o policlonales contra antígenos de los linfocitos T. La decisión de utilizar dichos anticuerpos depende del órgano que se va a trasplantar, del riesgo inmunológico del receptor y de si se van a utilizar bajas dosis de inmunosupresores en la terapia de mantenimiento (6). Los anticuerpos policlonales más utilizados son las globulinas antitimocito de caballo (ATGAM) y de conejo (rATG). Los anticuerpos monoclonales más usados son aquellos contra el receptor de IL-2 (basiliximab y daclizumab) y el dirigido contra el antígeno CD52 (alemtuzumab). En Colombia se cuenta con ATGAM, rATG y basiliximab, pero no con daclizumab y alemtuzumab.

Anticuerpos policlonales

Son muy usados en el trasplante de órganos sólidos. Se preparan mediante la inoculación de caballos o conejos con linfocitos o timocitos humanos, seguida de la purificación de los anticuerpos IgG. La ATGAM y la rATG (timoglobulina) producen una marcada inmunosupresión porque se unen a diferentes antígenos de superficie de los linfocitos T, células asesinas naturales (*natural killer cells*) y células B evitando así el rechazo (7). La dosis utilizada es de 1,5 mg/kg/día por 3-5 días (8). Entre sus efectos adversos se encuentra el síndrome de liberación de citocinas, resultado de la activación, lisis y destrucción de los linfocitos (6). También se han reportado reacciones anafilácticas (9,10). Además, aumentan el riesgo de infecciones postrasplante y el de malignidad. Otras reacciones incluyen leucopenia, trombocitopenia, exantema, prurito y choque. Para disminuir estas reacciones se utiliza una premedicación con esteroide, antihistamínico y acetaminofén (11). La timoglobulina ha permitido disminuir el rechazo agudo y minimizar la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos. Se ha usado la terapia de inducción con timoglobulina en

el trasplante renal de alto o mediano riesgo inmunológico y en pacientes con riesgo de función retardada del injerto (12). En Colombia están disponibles las dos globulinas antitimocito, pero nuestro grupo de trasplantes utiliza la leporina.

Alemtuzumab

También denominado con su nombre comercial: Campath1H. Es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD52, el más frecuentemente encontrado en la superficie celular de los linfocitos T y B, cuya función no es totalmente conocida. También se expresa en algunos monocitos y células NK. El alemtuzumab causa una depleción profunda de los linfocitos, monocitos y células NK. La recuperación de los linfocitos alcanza el 80 % de los valores normales entre los 12 y 18 meses de seguimiento (13). Fue aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B. Sin embargo, diferentes grupos de investigadores lo utilizan con resultados satisfactorios como terapia de inducción en el trasplante renal (14). Evaluado en ensayos clínicos ha demostrado bajas tasas de rechazo agudo en trasplante renal comparado con otros agentes usados en la terapia de inducción (15). Según lo informado por Calne y colaboradores (16), se lo ha utilizado como terapia de inducción en trasplante renal en niños desde 1998. Ha mostrado resultados satisfactorios en la terapia de inducción en el trasplante renal pediátrico (3,17-23). Estudios de alemtuzumab han revelado beneficios en los pacientes de bajo y alto riesgo inmunológico (24). Entre los efectos adversos se describe la reacción inicial a la primera dosis, que puede suprimirse con un bolo de corticoide endovenoso junto con acetaminofén y antihistamínicos (6). En comparación con otros agentes, no se ha descrito aumento de las infecciones ni de la malignidad (13).

Vélez y colaboradores (23) hicieron un estudio descriptivo retrospectivo en el que evaluaron niños trasplantados renales entre 2006 y 2010, que recibieron terapia de inducción con alemtuzumab, daclizumab y timoglobulina. Encontraron que la supervivencia del injerto renal fue mejor en el grupo de alemtuzumab (87,5 %) comparado con las otras dos terapias de inducción: timoglobulina y daclizumab (80 %). Este grupo de trasplante renal tuvo una experiencia con

el uso de alemtuzumab en 21 niños trasplantados renales, entre 2005 y 2012; todos fueron de donante fallecido, con una supervivencia de los pacientes a 6, 12, 24, 36 y 60 meses luego del trasplante renal de 100 %, 100 %, 95,2 %, 95,2 % y 95,2 %, respectivamente. La supervivencia del injerto renal a 6, 12, 24, 36 y 60 meses fue de 95,2 %, 95,2 %, 90,5 %, 85,7 % y 85,7 %, respectivamente. Estos resultados son similares a los de otros grupos de trasplante renal en pediatría (18-20). Por decisiones de la industria farmacéutica, el alemtuzumab fue retirado de Colombia en 2012, y aunque durante el tiempo que estuvo disponible su uso fue *off label*, se han publicado experiencias de su seguridad y efectividad. Actualmente nuestro protocolo utiliza basiliximab, como terapia de inducción en los pacientes de bajo riesgo inmunológico y timoglobulina en los de alto riesgo (sensibilizados, antecedentes de trasplantes previos y/o múltiples transfusiones).

Anticuerpos contra el receptor de IL-2

Dos anticuerpos contra el receptor de IL-2 han logrado un lugar importante en el trasplante de órganos: basiliximab y daclizumab, ambos aprobados por la FDA (*Food and Drug Administration*). El daclizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado y el basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la subunidad CD25 del receptor de la interleucina 2 (7). La dosis utilizada en trasplante renal es un bolo de 20 mg IV en el momento del trasplante seguido por un segundo bolo al cuarto día postrasplante (8). Sus efectos adversos son infrecuentes, entre ellos las reacciones de hipersensibilidad (25).

TERAPIA DE MANTENIMIENTO

Generalmente consiste en un esquema que combina el uso de tres drogas inmunosupresoras convencionales: glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, antimetabolitos e inhibidores de mTOR. Existe una gran cantidad de regímenes que combinan estas drogas, el más usado consiste en utilizar un corticoide con un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito. Pero esta variedad de uso depende del riesgo inmunológico del receptor y de la inmunogenicidad del injerto (6,14).

Se utilizan muchos agentes inmunosupresores en el trasplante renal pediátrico, los más usados son los siguientes:

Glucocorticoides

Constituyen el medicamento aceptado universalmente como primera línea contra el rechazo agudo de órganos trasplantados. Los dos más usados para prevenir dicho rechazo son la prednisolona y la prednisona, sin diferencias en su eficacia y farmacocinética. La prednisona se metaboliza en el hígado a su compuesto activo prednisolona (26). La metilprednisolona a altas dosis es la primera línea de tratamiento contra el rechazo en muchos centros en todo el mundo (11). Los corticoides cruzan fácilmente la membrana plasmática, se unen a receptores específicos ubicados en el citoplasma celular, que se encuentran normalmente unidos a chaperonas (incluidas las proteínas de choque térmico) cuya función es proteger y prevenir la localización nuclear del receptor (27). Al unirse el corticoide y su receptor, se produce la disociación molecular de las chaperonas, lo que desencadena un rápido transporte del complejo al núcleo, donde se une a secuencias específicas de DNA, conocidas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE, por su sigla en inglés) (28).

Su mecanismo de acción se basa en los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, estabilizan las membranas lisosomales, suprimen la síntesis de prostaglandinas, reducen la histamina y disminuyen la permeabilidad capilar (29). Pero son muchísimos sus efectos adversos: diabetogénesis, retención de líquidos por actividad mineralocorticoide, hipokalemia, hipertensión arterial, redistribución de la grasa, atrofia de las glándulas suprarrenales, cataratas, glaucoma, úlcera péptica, síndrome de Cushing, necrosis avascular de la cabeza femoral, osteoporosis, psicosis y mala cicatrización (11,27,28). Existen protocolos libres de esteroides con suspensión temprana de estos. Deluchhi y colaboradores (30) mostraron su experiencia en 55 pacientes pediátricos que recibieron esteroides hasta el sexto día, comparados con un grupo control que continuó con los esteroides. A los 5 años de seguimiento observaron, en el grupo que suspendió los esteroides, un impacto favorable en el crecimiento, función renal estable sin aumento en el riesgo de rechazo agudo ni trastorno linfoproliferativo postrasplante (30).

Agentes antimetabolitos

Son los inhibidores de la síntesis de los nucleótidos, de las purinas (azatioprina y micofenolato mofetil) y de las pirimidinas (leflunomida).

Azatioprina

Fue el primer inmunosupresor utilizado en el trasplante. Es una prodroga sintética, que necesita ser metabolizada a 6-mercaptopurina al remover el grupo imidazólico, luego por acción de dos enzimas, la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) y la xantina-oxidasa, se convierte a ácido 6-tioúrico, 6-metilmercaptopurina y 6-tioguanina. Estos compuestos se incorporan al DNA y detienen la replicación (11). El 50 % de los pacientes presentan supresión medular (anemia, leucopenia y trombocitopenia) como principal efecto adverso. También pueden ocurrir con este medicamento manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, hepatitis, colestasis y raramente pancreatitis (28), y efectos adversos dermatológicos como alopecia, verrugas, herpes zóster, hiperpigmentación y aumento del riesgo de neoplasias (31). Existen centros de trasplante de órganos donde no se cuenta con las técnicas necesarias para la determinación de la TPMT, por lo que en estos países se recomienda hacer monitorización de la función hepática y detección de eventos adversos cutáneos.

Micofenolato mofetil y micofenolato sódico

Son prodrogas producidas por especies del hongo *Penicillium*, que necesitan ser hidrolizadas en el hígado al compuesto inmunosupresor activo, ácido micofenólico, que inhibe de forma no competitiva principalmente la enzima inosina-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tipo II, bloqueando la producción de nucleótidos de guanosina, como guanosina-monofosfato (GMP) (32). El micofenolato mofetil fue aprobado por la FDA en 1995 para uso en trasplante renal (33). El ácido micofenólico tiene múltiples efectos celulares: disminuye la síntesis de citocinas, produce depleción de monocitos y macrófagos, altera la formación de anticuerpos, inhibe la glicosilación, disminuye la actividad de la enzima óxido nítrico-sintetasa inducible (iNOS) y disminuye la replicación

bacteriana (28). Los efectos adversos más importantes son gastrointestinales: vómito, náuseas, anorexia, dolor abdominal, diarrea y dispepsia. Otros efectos secundarios son: mielosupresión (anemia, leucopenia y trombocitopenia), aumento de infecciones virales (citomegalovirus y herpes simple) y por *Candida albicans* (11). Para mejorar los efectos gastrointestinales adversos y asegurar su eficacia terapéutica se desarrolló una presentación de micofenolato sódico con cubierta entérica (EC-MPS) (34).

Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina

Obtenida del hongo *Hypocladium inflatum gams* y usada como agente inmunosupresor por más de dos décadas. Se la ha utilizado ampliamente en el tratamiento del rechazo a trasplantes y de la enfermedad injerto versus huésped (28). Para actuar se une a una proteína intracelular, la ciclofilina, y forma el complejo ciclosporina-ciclofilina, que se une directamente a la calcineurina, inhibiendo la desfosforilación de NF-AT (factor nuclear de células T activadas), con la consecuente inhibición de la expresión de ciertas citocinas, como IL-2 e IL-4 (35). Sus principales efectos adversos están relacionados con la concentración de la droga e incluyen: nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, hiperplasia gingival, hirsutismo y neurotoxicidad (temblores, parestesias y cefalea) (36). Además, independientemente de la concentración puede inducir microangiopatía trombótica (37) y diabetes mellitus postrasplante (38).

Tacrolimus

Se conoce también con el nombre de FK506. Es un macrólido obtenido del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción es parecido al de la ciclosporina: forma un complejo al unirse con la proteína fijadora de FK506-12 (FKBP12), para inhibir la calcineurina, produciendo el bloqueo de la desfosforilación de NF-AT y su translocación al núcleo (39). Sus efectos adversos son similares a los de la ciclosporina (tales como nefrotoxicidad, neurotoxicidad y diabetogénesis), pero tiene menos efectos cosméticos que esta (14,33).

Inhibidores de mTOR

Se dispone actualmente de dos inhibidores mTOR: sirolimus (rapamicina), introducido primero, y everolimus, una molécula modificada de sirolimus, aprobada más tarde. La principal diferencia entre los dos es la vida media más corta de everolimus (40). La rapamicina (sirolimus) es un macrólido lipofílico obtenido del hongo *Streptomyces higroscopicus*. Su mecanismo de acción se parece al del tacrolimus, pues el sirolimus se une también a la proteína FKBP12, pero, a diferencia del tacrolimus, no inhibe la actividad de la calcineurina, sino que el complejo sirolimus-FKBP12 es un inhibidor muy específico de la proteína mTOR (*mammalian target-of-rapamycin*), necesaria para la progresión de los linfocitos T desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular (40). Ensayos clínicos y estudios observacionales de conversión de anticalcineurínicos a inhibidores de mTOR han mostrado beneficio en la función del injerto renal (41). Entre los principales efectos adversos están: metabólicos (dislipidemias), hematológicos (pancitopenia), dermatológicos (eritema y aftas), renales (proteinuria) y alteraciones leves de las enzimas hepáticas. Estos efectos se pueden controlar reduciendo la dosis (42). También puede ocurrir neumonía intersticial que cede al suspender el medicamento (43).

El grupo de trasplante renal pediátrico del Hospital Pablo Tobón Uribe, en Medellín, no utiliza el protocolo libre de esteroides, sino un régimen que combina un corticoide (prednisolona), con un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y un anti-metabolito (azatioprina, micofenolato de mofetil). Se utilizan inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) cuando hay indicaciones claras tales como: nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, trastornos linfoproliferativos o cáncer, y en casos escogidos de pacientes con infecciones virales como el virus BK.

COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE RENAL

Entre las principales complicaciones del trasplante renal pediátrico se encuentran el rechazo agudo del injerto, las infecciones virales (por poliomavirus-BK y citomegalovirus) y la aparición de malignidades.

El rechazo del injerto renal se produce cuando el sistema inmunológico del receptor reacciona contra el

injerto, desencadenando una serie de mecanismos que pueden llevar a la destrucción y pérdida de este (44). Clínicamente el rechazo se puede clasificar en hiperagudo (ocurre en los primeros minutos, casi siempre después de liberar el clamp, momento en que ocurre la perfusión del injerto en el procedimiento quirúrgico); agudo (días a semanas), agudo tardío (después de tres meses) y crónico (meses o años después del trasplante) (45). También se puede clasificar teniendo en cuenta los hallazgos fisiopatológicos y los mecanismos de daño: celular-intersticial, vascular, humoral. La gravedad (extensión del daño e inflamación histológica) se puede graduar con base en la clasificación de Banff (46,47). La forma más común de rechazo agudo es la celular que se inicia por dos vías distintas de alorreconocimiento; la directa, cuando las células presentadoras de antígenos (CPA) del donante migran del injerto a los nódulos linfáticos del receptor y presentan los antígenos del donante al linfocito T del receptor; y la indirecta, cuando las CPA del receptor procesan proteínas del injerto y posteriormente las presentan al linfocito T del receptor (44,48). En ambas vías de alorreconocimiento están implicados el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), los distintos subgrupos de células T (TH1 y TH2) y la coestimulación (45,49). Los anticuerpos que pueden mediar el rechazo de tipo humoral son aquellos dirigidos contra moléculas HLA, antígenos de la célula endotelial y antígenos del complejo ABO en células endoteliales y eritrocitos (50). Generalmente, el rechazo humoral (o rechazo mediado por anticuerpos) se manifiesta como hiperagudo o agudo, en pacientes presensibilizados; sucede en el postrasplante temprano o en pacientes que desarrollan anticuerpos donante-específicos en el período del postrasplante tardío (51).

Los tipos de infecciones que se presentan después del trasplante se pueden predecir de acuerdo con el tiempo postrasplante. Durante el primer mes las infecciones son iguales a las que presenta cualquier paciente inmunocompetente sometido a un procedimiento quirúrgico (nosocomiales, aspiración, infección asociada a catéter, infección de la herida quirúrgica, infección derivada del donante, entre otras). Entre el primero y el sexto mes prevalecen las infecciones oportunistas virales como citomegalovirus, Epstein Barr, herpes virus, poliovirus. Después del sexto mes aparecen infecciones asociadas a la comunidad parecidas a las de la población general (52).

Las infecciones por virus oportunistas (principalmente por virus BK, citomegalovirus y Epstein-Barr) han aparecido después del trasplante y probablemente estén relacionadas con los distintos regímenes de inmunosupresores usados en la actualidad, los cuales son más potentes que en décadas pasadas (4).

La infección por el virus BK puede expresarse como nefropatía asociada a poliovirus BK (NAPBK) (53,54). Ocurre entre 4 % y 12 % de los receptores de trasplante de riñón (55). El virus BK (VBK) pertenece a la familia de los poliovirus, junto con el virus Jacob Creutzfeldt (VJC), el virus KI (Instituto Karolinska), el virus WU (Universidad de Washington), el virus del carcinoma de células Merkel y el virus 40 Simiano (SV40) (56). La infección por este virus se puede detectar por serología, citología urinaria y la determinación de ácidos nucleicos en plasma u orina por medio de la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR-Q) (57). Para el diagnóstico definitivo de NAPBK se requiere una biopsia del injerto renal con la finalidad de demostrar histológicamente la replicación del virus en el tejido renal (58,59). La tasa de pérdida del injerto secundaria a esta nefropatía es de 50 % a 100 % a los 24 meses en centros sin búsqueda activa del virus BK, motivo por el cual es de gran importancia un diagnóstico temprano de la enfermedad por medio de la realización rutinaria de PCR-Q en el período postrasplante (60).

La infección por citomegalovirus (CMV) se puede presentar en receptores de trasplantes renales por infección primaria (el virus es transmitido al receptor por el injerto del donante), reactivación viral (cuando el virus latente en el receptor se activa después del trasplante) o reinfección viral (cuando el virus transmitido del donante se superpone a un virus reactivado endógenamente) (61). Se puede presentar como una enfermedad invasiva en el primer año del trasplante después de completar la profilaxis, y manifestarse con fiebre, neutropenia, linfadenopatías, pancreatitis, neumonitis, trombocitopenia, invasión gastrointestinal, coriorretinitis o meningoencefalitis (62). Para el diagnóstico se cuenta con pruebas cuantitativas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección del antígeno pp65 (63).

Entre las enfermedades malignas asociadas al trasplante renal, la más frecuente en niños es el trastorno linfoproliferativo postrasplante (PTLD, por la sigla en inglés de *post-transplant lymphoproliferative*

disorder); se trata de un grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas que aparecen después del trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos (64). Es una complicación grave cuya incidencia ha aumentado con la introducción de los nuevos agentes inmunosupresores (65) y alcanza el 1 % a 2 % de los trasplantes renales (66), o sea, 20 veces más frecuente que en la población no trasplantada (65). Tiene una distribución bimodal en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos, el primer pico ocurre en el primer año postrasplante y el segundo, a los 5 años (67). La infección por el virus de Epstein Barr (VEB) es importante en la fisiopatología, porque induce la transformación maligna al infectar las células B (68). En los individuos inmunocompetentes la respuesta de los linfocitos T previene el crecimiento de los clones malignos, lo que no sucede en los pacientes inmunocomprometidos, debido a que dicha respuesta se encuentra deteriorada por la inmunosupresión a la que están expuestos (69). La clasificación histológica más usada es la de la Organización Mundial de la Salud (2008), en la que se separan las lesiones en cuatro categorías: lesiones tempranas, PTLD polimórfico, PTLD monomórfico y PTLD Hodgkin (70). El tratamiento de estas lesiones puede incluir la reducción de la inmunosupresión, su cambio hacia un régimen basado en un inhibidor mTOR, el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) o la administración de quimioterapia citotóxica (69).

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno que declarar

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Horslen S, Barr ML, Christensen LL, Ettenger R, Magee JC. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant*. 2007;7(5 Pt 2):1339-58.
- Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis*. 2012 Dec;60(6):1002-11. DOI 10.1053/j.ajkd.2012.07.018.
- Nguyen HT, Benson CB, Bromley B, Campbell JB, Chow J, Coleman B, et al. Multidisciplinary consensus on the classification of prenatal and postnatal urinary tract dilation (UTD classification system). *J Pediatr Urol*. 2014 Dec;10(6):982-98. DOI 10.1016/j.jpurol.2014.10.002.
- Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med*. 2014 Aug;371(6):549-58. DOI 10.1056/NEJMra1314376.
- Kirk AD. Induction immunosuppression. *Transplantation*. 2006 Sep;82(5):593-602.
- Lin S, Cosgrove CJ. Perioperative management of immunosuppression. *Surg Clin North Am*. 2006 Oct;86(5):1167-83.
- Kim JM, Jang HR, Kwon CH, Huh WS, Kim GS, Kim SJ, et al. Rabbit antithymocyte globulin compared with basiliximab in kidney transplantation: a single-center study. *Transplant Proc*. 2012 Jan;44(1):167-70. DOI 10.1016/j.transproceed.2011.12.063.
- Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int*. 2013 Jul;26(7):662-72. DOI 10.1111/tri.12043.
- Sebeo J, Ezziddin O, Eisenkraft JB. Severe anaphylactoid reaction to thymoglobulin in a pediatric renal transplant recipient. *J Clin Anesth*. 2012 Dec;24(8):659-63. DOI 10.1016/j.jclinane.2012.04.014.
- Roncati L, Barbolini G, Scacchetti AT, Busani S, Maiorana A. Unexpected death: anaphylactic intraoperative death due to Thymoglobulin carbohydrate excipient. *Forensic Sci Int*. 2013 May;228(1-3):e28-32. DOI 10.1016/j.forsciint.2013.02.036.
- Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Oct;56(1):23-46.
- Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelton E, Lebranchu Y. New directions for rabbit antithymocyte globulin (Thymoglobulin®) in solid organ transplants, stem cell transplants and autoimmunity. *Drugs*. 2014 Sep;74(14):1605-34. DOI 10.1007/s40265-014-0277-6. Erratum in: *Drugs*. 2014 Dec;74(18):2217.
- Knechtle SJ. Present experience with Campath-1H in organ transplantation and its potential use in pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2004 Apr;8(2):106-12.
- Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec;351(26):2715-29. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005 Mar;352(10):1056.

15. Friend PJ. Alemtuzumab induction therapy in solid organ transplantation. *Transplant Res.* 2013 Nov;2(Suppl 1):S5. DOI 10.1186/2047-1440-2-S1-S5.
16. Calne R, Friend P, Moffatt S, Bradley A, Hale G, Firth J, et al. Proper tolerance, perioperative campath 1H, and low-dose cyclosporine monotherapy in renal allograft recipients. *Lancet.* 1998 Jun;351(9117):1701-2. Erratum in: *Lancet* 1998 Aug;352(9125):408.
17. Ona ET, Danguilan RA, Africa J, Cabanayan-Casasola CB, Antonio ZL, Gutierrez-Marbella MA, et al. Use of alemtuzumab (Campath-1H) as induction therapy in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Sep;40(7):2226-9. DOI 10.1016/j.transproceed.2008.07.050.
18. Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007 Dec;7(12):2736-8.
19. Supe-Markovina K, Melquist JJ, Connolly D, DiCarlo HN, Waltzer WC, Fine RN, et al. Alemtuzumab with corticosteroid minimization for pediatric deceased donor renal transplantation: a seven-yr experience. *Pediatr Transplant.* 2014 Jun;18(4):363-8. DOI 10.1111/ptr.12253.
20. Tan HP, Donaldson J, Ellis D, Moritz ML, Basu A, Morgan C, et al. Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplantation.* 2008 Dec;86(12):1725-31. DOI 10.1097/TP0b013e3181903da7.
21. Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Mar;17(2):168-78. DOI 10.1111/ptr.12048.
22. Sung J, Barry JM, Jenkins R, Rozansky D, Iragorri S, Conlin M, et al. Alemtuzumab induction with tacrolimus monotherapy in 25 pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013 Dec;17(8):718-25. DOI 10.1111/ptr.12159.
23. Velez C, Zuluaga G, Ocampo C, Aristizabal A, Serna LM, Serrano Gayubo AK, et al. Clinical description and evolution of renal transplant pediatric patients treated with alemtuzumab. *Transplant Proc.* 2011 Nov;43(9):3350-4. DOI 10.1016/j.transproceed.2011.09.101.
24. Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2011 May;364(20):1909-19. DOI 10.1056/NEJMoa1009546.
25. Coelho T, Tredger M, Dhawan A. Current status of immunosuppressive agents for solid organ transplantation in children. *Pediatr Transplant.* 2012 Mar;16(2):106-22. DOI 10.1111/j.1399-3046.2012.01644.x.
26. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet.* 1990 Aug;19(2):126-46.
27. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005 Oct;353(16):1711-23.
28. Diaz C. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores. *Rev Chil Reumatol.* 2008; 24(2):73-88.
29. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2000 Jun;55(3):256-66.
30. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, Guerrero JL, Cano F, Azocar M, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011 Dec;26(12):2235-44. DOI 10.1007/s00467-011-1934-6.
31. Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):369-89.
32. Maripuri S, Kasiske BL. The role of mycophenolate mofetil in kidney transplantation revisited. *Transplant Rev (Orlando).* 2014 Jan;28(1):26-31. DOI 10.1016/j.trre.2013.10.005.
33. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Jun;10(6):1366-80.
34. Sánchez-Fructuoso IA. Revisión de un nuevo inmunosupresor: micofenolato sódico con cubierta entérica (Myfortic®) implicación de la quinasa activada por estrés. *Nefrología.* 2005;25(3):234-44.
35. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000 May;47(2-3):119-25.
36. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013;37(6):602-12. DOI 10.1159/000351648.

37. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014 Aug;371(7):654-66. DOI 10.1056/NEJMra1312353.
38. Stalder M, Birsan T, Hubble RW, Paniagua RT, Morris RE. In vivo evaluation of the novel calcineurin inhibitor ISATX247 in non-human primates. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Dec;22(12):1343-52.
39. Dumont FJ. FK506, an immunosuppressant targeting calcineurin function. *Curr Med Chem*. 2000 Jul;7(7):731-48.
40. Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1119-29. DOI 10.1007/s00467-013-2505-9.
41. Hernández D, Martínez D, Gutiérrez E, López V, Gutiérrez C, García P, et al. Clinical evidence on the use of anti-mTOR drugs in renal transplantation. *Nefrologia*. 2011;31(1):27-34. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2010.Jul.10512.
42. Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation*. 2004 Jul;78(2):264-8.
43. Haydar AA, Denton M, West A, Rees J, Goldsmith DJ. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant*. 2004 Jan;4(1):137-9.
44. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jan;25(1):61-74. DOI 10.1007/s00467-008-1020-x.
45. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med*. 2010 Oct;363(15):1451-62. DOI 10.1056/NEJMra0902927.
46. Mengel M, Sis B, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff 2011 Meeting report: new concepts in antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2012 Mar;12(3):563-70. DOI 10.1111/j.1600-6143.2011.03926.x.
47. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant*. 2008 Apr;8(4):753-60. DOI 10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x.
48. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: clinical implications. *Tissue Antigens*. 2007 Jun;69(6):545-56.
49. Halloran PF. T cell-mediated rejection of kidney transplants: a personal viewpoint. *Am J Transplant*. 2010 May;10(5):1126-34. DOI 10.1111/j.1600-6143.2010.03053.x.
50. Kim M, Martin ST, Townsend KR, Gabardi S. Antibody-mediated rejection in kidney transplantation: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2014 Jul;34(7):733-44. DOI 10.1002/phar.1426.
51. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: current status and novel approaches. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):255-71. DOI 10.1111/ajt.12589.
52. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec;357(25):2601-14.
53. Matsukuma Y, Masutani K, Tsuchimoto A, Okabe Y, Kitada H, Noguchi H, et al. Early disappearance of urinary decoy cells in successfully treated polyomavirus BK nephropathy. *Transplant Proc*. 2014;46(2):560-3. DOI 10.1016/j.transproceed.2013.11.112.
54. Sawinski D, Goral S. BK virus infection: an update on diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Feb;30(2):209-17. DOI 10.1093/ndt/gfu023.
55. Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:179-88. DOI 10.1111/ajt.12110.
56. Burgos D, Jironda C, Martín M, González-Molina M, Hernández D. BK-virus-associated Nephropathy. *Nefrologia*. 2010;30(6):613-7. DOI 10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10587.
57. Kuypers DR. Management of polyomavirus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Apr;8(7):390-402. DOI 10.1038/nrneph.2012.64.
58. Nicleleit V, Mihatsch MJ. Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int*. 2006 Dec;19(12):960-73.
59. Singh HK, Reisner H, Derebail VK, Kozlowski T, Nicleleit V. Polyomavirus nephropathy: quantitative urinary polyomavirus-Haufen testing accurately predicts the degree of intrarenal viral disease. *Transplantation*. 2015 Mar;99(3):609-15. DOI 10.1097/TP.0000000000000367.

60. Ramos E, Drachenberg CB, Portocarrero M, Wali R, Klassen DK, Fink JC, et al. BK virus nephropathy diagnosis and treatment: experience at the University of Maryland Renal Transplant Program. *Clin Transpl*. 2002;143-53.
61. Eid AJ, Razonable RR. New developments in the management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Drugs*. 2010 May;70(8):965-81. DOI 10.2165/10898540-000000000-00000.
62. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007 Dec;357(25):2601-14.
63. Egli A, Binggeli S, Bodaghi S, Dumoulin A, Funk GA, Khanna N, et al. Cytomegalovirus and polyomavirus BK posttransplant. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22 Suppl 8:viii72-viii82. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):426.
64. Nourse JP, Jones K, Gandhi MK. Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. *Am J Transplant*. 2011 May;11(5):888-95. DOI 10.1111/j.1600-6143.2011.03499.x.
65. Opelz G, Döhler B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant*. 2004 Feb;4(2):222-30.
66. Trofe J, Buell JF, Beebe TM, Hanaway MJ, First MR, Alloway RR, et al. Analysis of factors that influence survival with post-transplant lymphoproliferative disorder in renal transplant recipients: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Am J Transplant*. 2005 Apr;5(4 Pt 1):775-80.
67. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, et al. Characteristics of early and late PTLT development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Jan;95(1):240-6. DOI 10.1097/TP0b013e318277e344.
68. Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Impact of Epstein-Barr virus donor and recipient serostatus on the incidence of post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jul;27(7):2971-9. DOI 10.1093/ndt/gfr769.
69. Mynarek M, Hussein K, Kreipe HH, Maecker-Kolhoff B. Malignancies after pediatric kidney transplantation: more than PTLT? *Pediatr Nephrol*. 2014 Sep;29(9):1517-28. DOI 10.1007/s00467-013-2622-5.
70. Swerdlow S, Webber S, Chadburn A, Ferry J. Post-transplant lymphoproliferative disorders. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p. 343-49.

