







Trastornos linfoproliferativos postrasplante hepático: serie de casos en un centro de trasplante en Colombia

Post-transplant lymphoproliferative disorders after liver transplantation: A case series from a transplant center in Colombia

Lina Dorado-Delgado¹ , Daniel Rojas-Kozhakin² , Martín Garzón-Olarte³ , Manuel Delgado⁴, Oscar Beltrán-Galvis⁵ , Aura Blanco⁵, Geovanny Hernández-Cely³ , Carolina Salinas-Gómez³, Cristina Torres-Caro⁶ , Gilberto Mejía⁷, Adriana Varón-Puerta³ 

Resumen

Introducción. El trasplante de hígado es el tratamiento definitivo para la enfermedad hepática crónica avanzada; sin embargo, la necesidad de inmunosupresión prolongada aumenta el riesgo de complicaciones, incluyendo el trastorno linfoproliferativo postrasplante (TLPT). **Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes adultos receptores de trasplante de hígado en un centro de Bogotá, Colombia. Se describen las características clínicas, los regímenes de inmunosupresión, los tratamientos de quimioterapia utilizados y la respuesta al manejo de los pacientes. **Resultados.** Entre junio de 2005 y diciembre de 2025 se realizaron 811 trasplantes hepáticos con donante cadavérico o vivo en adultos, identificándose 7 casos de TLPT, con una incidencia del 0,86 %. La principal indicación de trasplante fue la cirrosis avanzada, siendo las etiologías más frecuentes el alcohol, la autoinmunidad, la infección crónica por virus de la hepatitis C, la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica y la infección crónica por virus de la hepatitis B. La edad media de diagnóstico fue de 57 años y el tiempo promedio transcurrido desde el trasplante hasta el

¹ Médica, Especialista en Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia. Email: lina.dorado@urosario.edu.co.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología, Fellow de Hepatología, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.

³ Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

⁴ Residente de Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

⁵ Enfermera Jefe, Unidad de Trasplantes, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

⁶ Médica, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Hepatología, Departamento de Hepatología, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

⁷ Médico, Especialista en Cirugía Hepatobiliar y de Trasplantes, Departamento de Cirugía Hepatobiliar y Trasplantes, Fundación Cardioinfantil. Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.
Hepatology 2026;7:118-134. <https://doi.org/10.59093/27112330.168>.
Asociación Colombiana de Hepatología, 2026.
Recibido el 11 de de 2025; aceptado el 25 de abril de 2026.

diagnóstico fue de 64,7 meses. En ninguno de los casos hubo discordancia (*mismatch*) de virus de Epstein-Barr entre donante y receptor. La inmunosupresión de mantenimiento se realizó con un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), micofenolato y prednisolona, según el caso. Dos pacientes (28 %) habían presentado episodios previos de rechazo agudo. Seis pacientes (86 %) recibieron tratamiento oncológico, incluyendo rituximab dentro del esquema; cinco de estos seis pacientes (83 %) presentaron respuesta al tratamiento. En total, tres pacientes (42 %) fallecieron: uno a causa de TLPT. La supervivencia global fue del 56 %. **Conclusión.** La inmunosupresión y los episodios de rechazo agudo juegan un papel importante en el desarrollo de TLPT. El diagnóstico temprano y una estrategia de tratamiento personalizada, que combina la reducción de la inmunosupresión y la terapia sistémica con rituximab, son cruciales para mejorar los resultados en estos pacientes. Son necesarios datos de estudios multicéntricos para identificar factores de riesgo más claros en esta población.

Palabras clave: trastornos linfoproliferativos postrasplante, trasplante hepático, inmunosupresión, virus de Epstein-Barr, rechazo agudo.

Abstract

Introduction. Liver transplantation is the definitive treatment for advanced chronic liver disease; however, the prolonged immunosuppression required increases the risk of complications, including post-transplant lymphoproliferative disorder (PTLD). **Methods.** A retrospective study was conducted in adult liver transplant recipients at a single center in Bogotá, Colombia. Clinical characteristics, immunosuppression regimens, chemotherapy regimens, and response to treatment are described.

Results. Data from 811 patients were collected over 20 years, identifying 7 cases of PTLD, representing an incidence of 0.86%. The main indication for transplantation was advanced cirrhosis, with the most frequent etiologies being alcohol use, autoimmune disease, chronic hepatitis C virus infection, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, and chronic hepatitis B virus infection. The mean age at diagnosis was 57 years, and the mean time from transplantation to diagnosis was 64.7 months. No Epstein-Barr virus mismatch was identified between donor and recipient. Maintenance immunosuppression was administered with a calcineurin inhibitor (cyclosporine or tacrolimus), mycophenolate, and prednisolone. Two patients (28%) had experienced prior episodes of acute rejection. Six (86%) patients received cancer treatment, including rituximab. Five of these six patients (83%) responded to treatment. In total, three patients (42%) died: one due to PTLD. Overall survival was 56%. **Conclusion.** Immunosuppression and acute rejection episodes play a significant role in the development of PTLD. Early diagnosis and a personalized treatment strategy combining immunosuppression reduction with systemic therapy such as rituximab are crucial for improving outcomes. Data from multicenter studies are needed to identify clearer risk factors in this population.

Keywords: post-transplantation lymphoproliferative disorders, liver transplantation, immunosuppression, Epstein-Barr virus, acute rejection.

Introducción

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo para pacientes con hepatopatía crónica en estadios avanzados; su advenimiento

ha implicado una mejoría sustancial en la supervivencia de los pacientes con cirrosis, especialmente en los últimos veinte años, donde el desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas y la terapia inmunosupresora han

tenido un rol fundamental. Sin embargo, el trasplante y el uso de inmunosupresión prolongada también se han asociado con mayor riesgo de infecciones, enfermedades cardiovasculares y cáncer [1,2].

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante (TLPT o PTLD, por sus siglas en inglés) son un grupo de neoplasias que se dan como consecuencia de la proliferación no controlada de linfocitos. Se han descrito múltiples factores de riesgo, principalmente esquemas de inmunosupresión con inducción de alta intensidad y terapias de mantenimiento prolongadas, la discordancia (*mismatch*) del virus de Epstein-Barr (receptor negativo y donante positivo) y el rechazo agudo del injerto [3,4,5]. El diagnóstico requiere una alta sospecha clínica, estudios de imagen y biopsia para la confirmación histopatológica. Su identificación temprana es fundamental para lograr mejores desenlaces [4,5,6]. En el presente estudio se describen las características de los pacientes con diagnóstico de TLPT en un centro de trasplante hepático en Bogotá.

Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años sometidos a trasplante hepático ortotópico en la Fundación Cardioinfantil en Bogotá, Colombia, entre enero de 2005 y diciembre de 2025, con el fin de identificar aquellos con diagnóstico de TLPT desde la fecha del trasplante. Después de identificar la población de interés, se evaluaron múltiples variables, incluyendo datos demográficos, indicación de trasplante, terapia de inducción y mantenimiento, serología del virus de Epstein-Barr (EBV), episodios de rechazo agudo y necesidad de tratamiento, clasificación histopatológica, esquema de quimioterapia, ajuste de la inmunosupresión y desenlace para cada caso.

Protocolo de seguimiento y tamización

En nuestro centro, el protocolo de seguimiento postrasplante hepático incluye evaluación clínica periódica y estudios de laboratorio de rutina. Durante el período de estudio (2005-2025), no se implementó un protocolo sistemático de tamización con carga viral de Epstein-Barr en pacientes asintomáticos. La determinación de la carga viral de EBV se realizaba únicamente ante sospecha clínica de TLPT o en casos con factores de riesgo específicos (*mismatch* de EBV, episodios de rechazo que requirieran intensificación de la inmunosupresión o desarrollo de adenopatías). La ausencia de vigilancia sistemática podría llevar a un subdiagnóstico de casos tempranos o de formas menos agresivas que responden a la reducción de la inmunosupresión sin llegar a un diagnóstico formal.

Resultados

De un total de 811 pacientes, 7 desarrollaron trastornos linfoproliferativos postrasplante, representando una incidencia del 0,86 % durante un periodo de 20 años. El 57 % de la cohorte fueron mujeres (n=4). La principal indicación de trasplante fue la cirrosis avanzada; las principales etiologías fueron el alcohol (n=2, 29 %), la autoinmunidad (n=2, 29 %), la esteatosis hepática asociada a disfunción metabólica (n=1, 14 %), la infección crónica por virus de hepatitis C (n=1, 14 %) y la infección crónica por virus de la hepatitis B (n=1, 14 %). La edad media de diagnóstico fue de 57 años (rango: 23-80 años) y el tiempo promedio transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico fue de 64,7 meses (rango: 6-129 meses). En ninguno de los casos hubo *mismatch* del EBV entre donante y receptor. En la **Tabla 1** se presentan las características de los pacientes.

La inducción de inmunosupresión se realizó de forma convencional con bolos de metilprednisolona, micofenolato y un inhibidor

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de trastorno linfoproliferativo postrasplante.

Paciente	Género	Indicaciones de trasplante	Año trasplante	Edad trasplante	Esquema de inmunosupresión inicial	Comorbilidades	Índice de Charlson	ECOG al diagnóstico TLPT	EBV IgG (D/R)	Rechazo	Tratamiento
A	Femenino	Hepatitis C	2013	58	CyA/MMF/MPA-Cort	Diabetes Mellitus tipo 2 insulino requeriente, hipertensión arterial, hipotiroidismo	5 (21,36 % supervivencia a 10 años)	1	Positivo/positivo	Si, moderado a los 18 meses postrasplante	Aumento dosis MMF y ciclosporina, inicio prednisona
B	Femenino	Hepatitis autoinmune	2019	21	CyA/MMF/MPA-Cort	No	2 (90,15 % supervivencia a 10 años)	1	Positivo/positivo	No	No aplica
C	Femenino	Hepatitis B	2013	28	Tac/MMF/MPA-Cort	Osteopenia	2 (90,15 % supervivencia a 10 años)	0	Positivo/positivo	Si, moderado a los 69 meses postrasplante	Bolos de metilprednisona
D	Masculino	Alcohólica	2013	69	CyA/MMF/MPA-Cort	Hipotiroidismo	4 (53,39 % supervivencia a 10 años)	0	Positivo/positivo	No	No aplica
E	Masculino	MASID	2016	57	Tac-Siro/Evero	Diabetes mellitus tipo 2 no insulino requeriente, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica	6 (2,25 % supervivencia a 10 años)	0	Positivo/positivo	No	No aplica
F	Masculino	Alcohólica	2014	69	Tac/MMF/MPA-Cort	Falla cardiaca, hipertensión arterial, hipertensión pulmonar grupo 2 EPOC GOLD B oxígeno requeriente	6 (2,25 % supervivencia a 10 años)	1	Positivo/positivo	No	No aplica
G	Masculino	Hepatitis autoinmune / Colangitis biliar primaria	2025	62	Tac/MMF/MPA-Cort	Falla cardiaca, osteoporosis, hipotiroidismo	5 (21,36 % supervivencia a 10 años)	2	Positivo/positivo	No	No aplica

Continúa



Paciente	Año dx TLPT	Edad dx TLPT	Tiempo desde trasplante hasta TLPT	Tipo	Estadio	Manifestación clínica al debut TLPT	Tratamiento	Respuesta a manejo	Estadificación pronóstica	Estudios de Epstein Barr en tejido	Carga viral Epstein Barr	Ajuste en inmunosupresión	Compromiso SNC	Profilaxis durante tratamiento hematológico
A	2018	63	67 meses	Linfoma B difuso de células grandes fenotipo centrogerminal	IIIA	Adenopatías cervicales y axilar bilateral	R-CHOP x4; R monoterapia x2	Respuesta metabólica completa	R-IPI 3 puntos; pobre pronóstico	No se realizó EBER LMP ni EBER CISH	No detectada	Ciclosporina, prednisona y micofenolato, luego del diagnóstico se suspendió MMF y continuó ciclosporina, a los 5 años cambió a everolimus + ciclosporina por 2 años donde suspenden ciclosporina y continúan everolimus monoterapia	No se descartó	No
B	2021	23	15 meses	Linfoma B difuso de células grandes fenotipo activado	IVA	Imagen abdominal control con lesiones focales hepáticas y hemograma con citopenias persistentes, médula ósea sin infiltración, se confirma diagnóstico con biopsia hepática	R monoterapia x3 con progresión, R-CHOP x3 con progresión pulmonar y local	Progresión pulmonar y hepática local, pese a dos líneas de manejo, obstrucción biliar persistente por adenopatías, se decidió terapia de mejor soporte y fallece	R-IPI 2 puntos; buen pronóstico	LMP positivo	No se realizó	Ciclosporina, prednisona, micofenolato, luego del diagnóstico se suspendió MMF y continuó ciclosporina + prednisona	RMN cerebral normal, no se realizó PL	No
C	2023	37	118 meses	Linfoma de Burkitt	IVA	Hiperplasia amigdalina izquierda asociada a adenopatías cervicales	Da-EPOCHR x5, R x3 como consolidación	Respuesta metabólica completa	BL-IPI 1 punto, riesgo intermedio	No se realizó EBER LMP ni EBER CISH	No se realizó	Tacrolimus, luego del diagnóstico se redujo dosis de tacrolimus y se adicionó everolimus	RMN cerebral normal, luego PL con QT IT previa a inicio tratamiento, se descartó infiltración a SNC	Aciclovir, TMP-SMX y fluconazol. Entecavir permanente antes y después del diagnóstico de TLPT

Continúa



D	2014	70	9 meses	Linfoma B difuso de células grandes fenotipo centrogerminal	III B	Síndrome biliar obstructivo y adenopatías en hilio hepático	R-CHOP x4, R monoterapia x2	Respuesta completa hasta 2016, fallece en 2017 por colangitis por estenosis biliar (se descartó malignidad)	RPI 3 puntos, pobre pronóstico	No se realizó LMP ni EBER CISH	No se realizó	Tacrolimus, luego del diagnóstico se disminuyó dosis de tacrolimus y se adicionó everolimus	No se descartó	No
E	2025	63	107 meses	Linfoma B difuso de células grandes fenotipo centrogerminal	IB	Odinofagia con adenopatías cervicales y síntomas B	Rituximab monoterapia x 4 dosis	Respuesta metabólica completa	RPI 1 punto, buen pronóstico	LMP positivo	115 copias/ml Log 2,06	Everolimus y tacrolimus, luego del diagnóstico se disminuyó dosis de tacrolimus y continuó everolimus	No se descartó	Aciclovir y TMP
F	2025	80	129 meses	Linfoma de células del manto, patrón nodular variante blastoide	IV B	Síndrome biliar obstructivo por compresión extrínseca de adenopatías	R-miniCHOP	Respuesta metabólica completa	MPI 9,4 puntos, alto riesgo	No se realizó LMP ni EBER CISH	150 copias/ml Log 2,17	Tacrolimus, luego del diagnóstico se suspendió de inmunosupresión	No se descartó	Aciclovir y TMP
G	2025	63	6 meses	Linfoma B difuso de células grandes fenotipo activado	IV B	Síndrome biliar obstructivo por compresión extrínseca de adenopatías	No se inició, contraindicado por complicaciones infecciosas (choque séptico con bacteriemia <i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC/NDM origen abdominal y criptococosis diseminada)	Fallece por complicaciones infecciosas	RPI 2 puntos, buen pronóstico	Estudio positivo de hibridización in situ para EBER	6,140 copias/ml Log 3,79	Everolimus/tacrolimus, luego del diagnóstico se disminuyó dosis de tacrolimus y continuó everolimus	No se descartó	No aplica

TUPT: trastorno linfoproliferativo posttrasplante; EBV: Epstein-Barr virus; IgG: inmunoglobulina G; dx: diagnóstico; SNC: sistema nervioso central; LMP: Latent Membrane Protein; CyA: ciclosporina; MMF/MPA: mofetiló/ácido micofenólico; Tac: tacrolimus; Siro: sirolimus; Evero: everolimus; Cort: corticoide; MASLD: enfermedad hepática esteatótica asociada a distensión metabólica; R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona; RMN: resonancia magnética nuclear; PL: punción lumbar; QT II: quimioterapia intratecal; TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol.



de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus). La terapia inmunosupresora de mantenimiento se realizó con ciclosporina, micofenolato y esteroide para los pacientes A y D; los pacientes C, D, F y G recibieron tacrolimus, micofenolato y esteroide; y el paciente E inicialmente recibió tacrolimus, micofenolato y esteroide, con cambio a tacrolimus y everolimus por disfunción renal a los 4,5 meses postrasplante. Los pacientes A y C (28 %) presentaron rechazo agudo moderado del injerto a los 18 y 69 meses del trasplante, respectivamente; los pacientes B, D, E, F y G no presentaron episodios de rechazo agudo.

Clasificación histológica

Los pacientes A, B, D, E y G desarrollaron linfoma B difuso de células grandes (71 %). El paciente C fue diagnosticado con linfoma de células B tipo Burkitt (14 %), estadio IVA con afectación ganglionar (adenopatía cervical izquierda) y extraganglionar (amígdala izquierda). El paciente F desarrolló linfoma de células del manto de fenotipo blastoide (14 %).

Estadificación

La estadificación se realizó mediante el sistema de Lugano (modificación del sistema de Ann Arbor para linfomas). La distribución fue: estadio I (1 paciente, 14 %), estadio III (2 pacientes, 29 %) y estadio IV (4 pacientes, 57 %). El 57 % de los pacientes presentaba enfermedad avanzada (estadio III-IV) al momento del diagnóstico, lo cual se correlaciona con tiempos prolongados desde el trasplante hasta el diagnóstico (mediana 64,7 meses) y podría reflejar la ausencia de vigilancia activa sistemática.

Índices pronósticos

Se calcularon índices pronósticos específicos según el subtipo histológico. Para los pacientes con linfoma B difuso de células

grandes (pacientes A, B, D, E y G), se utilizó el índice R-IPI (*Revised International Prognostic Index*), obteniendo: riesgo muy bueno (0 pacientes), riesgo bueno (3 pacientes: B, E y G, con R-IPI de 2, 1 y 2 puntos, respectivamente), riesgo intermedio (0 pacientes) y riesgo pobre (2 pacientes: A y D, con R-IPI de 3 puntos cada uno).

Para el paciente C con linfoma de Burkitt, se aplicó el BL-IPI (*Burkitt Lymphoma International Prognostic Index*), resultando en riesgo intermedio con 1 punto.

El paciente F con linfoma de células del manto fue estratificado con el MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), obteniendo 9,4 puntos correspondientes a alto riesgo.

Adicionalmente, se calculó el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad para toda la cohorte, encontrando: puntaje de 2 (supervivencia proyectada a 10 años de 90,15 %) en 2 pacientes (29 %); puntaje de 4 (supervivencia proyectada de 53,39 %) en 1 paciente (14 %); puntaje de 5 (supervivencia proyectada de 21,36 %) en 2 pacientes (29 %); y puntaje de 6 (supervivencia proyectada de 2,25 %) en 2 pacientes (29 %). El 57 % de los pacientes presentaba un índice de Charlson ≥ 5 , reflejando una carga significativa de comorbilidades.

Estudios de Epstein-Barr

La evaluación de infección por EBV en el tejido tumoral mediante técnicas de inmunohistoquímica se realizó en 3 de los 7 casos (43 %). El estudio de EBER CISH (hibridación in situ cromogénica para Epstein-Barr encoded RNA) resultó positivo en el paciente G, y el estudio de LMP (proteína de membrana latente) resultó positivo en los pacientes E y B, confirmando la asociación con infección activa por EBV. Los pacientes A, C, D y F no tuvieron determinación de LMP ni EBER CISH

en el tejido; sin embargo, todos presentaban serología positiva para EBV tanto en donante como en receptor previo al trasplante, sugiriendo reactivación viral en contexto de inmunosupresión.

La carga viral del EBV se determinó en 4 de 7 pacientes (57 %) al momento del diagnóstico de TLPT. Los valores fueron: paciente A: no detectada; paciente E: 115 copias/mL (Log 2,06); paciente F: 150 copias/mL (Log 2,17); paciente G: 6.140 copias/mL (Log 3,79).

Evaluación del sistema nervioso central

La evaluación de compromiso del sistema nervioso central se realizó en 2 de 7 pacientes (29 %). El paciente C, con linfoma de Burkitt estadio IVA y factores de alto riesgo para afectación meníngea, fue sometido a resonancia magnética cerebral (normal), seguida de punción lumbar con análisis citológico del líquido cefalorraquídeo, descartándose infiltración a SNC. Posteriormente recibió quimioterapia intratecal profiláctica previo al inicio de DA-EPOCH-R. El paciente B fue evaluado con resonancia magnética cerebral, que no mostró lesiones sugestivas de infiltración; sin embargo, no se realizó punción lumbar. Los pacientes A, D, E, F y G no fueron evaluados para descartar de compromiso del SNC.

Profilaxis infecciosa

En cuanto a profilaxis infecciosa durante la quimioterapia, 3 de los 6 pacientes que recibieron tratamiento oncológico (50 %) recibieron profilaxis antimicrobiana. Los pacientes C, E y F recibieron aciclovir (profilaxis antiherpesvirus) y trimetoprima-sulfametoxazol (profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*). El paciente C, quien tenía como indicación de trasplante hepatitis B crónica, recibió además entecavir como profilaxis antiviral, que se mantuvo antes y después del diagnóstico

oncológico; además, se adicionó fluconazol profiláctico. Los pacientes A, B y D no recibieron profilaxis infecciosa documentada durante la quimioterapia y el paciente G nunca inició quimioterapia, por lo cual no se adicionó profilaxis.

Tratamiento

Los pacientes A y D recibieron 4 ciclos de R-CHOP seguidos de 2 ciclos de monoterapia con rituximab y reducción de la inmunosupresión, logrando una respuesta completa sin recaídas. El paciente B recibió 3 ciclos de monoterapia con rituximab seguidos de 3 ciclos de R-CHOP, mostrando progresión de la enfermedad, por lo que se decidió manejo de mejor soporte; finalmente falleció. El paciente C recibió 5 ciclos de DA-EPOCH-R, seguido de 3 ciclos de monoterapia con rituximab, mostrando una respuesta completa. El paciente E recibió 4 ciclos de monoterapia con rituximab, logrando respuesta completa. El paciente F recibió R-miniCHOP (se indicó ajuste de dosis por edad de 80 años y riesgo de toxicidad, dado su perfil de comorbilidades), logrando respuesta completa.

El paciente F, con linfoma de células del manto, patrón nodular variante blastoide, estadio IVB, no fue sometido a consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos ni recibió mantenimiento con rituximab posterior a R-miniCHOP, decisiones basadas en su edad avanzada (80 años), múltiples comorbilidades cardiovasculares y respiratorias severas (índice de Charlson de 6 puntos, MIPI de 9,4 puntos de alto riesgo), y su condición de receptor de trasplante hepático.

El paciente G se consideró candidato a manejo con R-CHOP; sin embargo, cursó con múltiples complicaciones infecciosas (choque séptico con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* KPC/NDM de origen

abdominal y criptococosis diseminada) que conllevaron a su fallecimiento, sin que fuera posible iniciarle terapia sistémica.

Seguimiento y desenlaces

La mediana de seguimiento para los pacientes vivos fue de 36 meses (rango: 6-84 meses). Durante el periodo de seguimiento, se documentaron los siguientes desenlaces:

Supervivencia global (OS)

De los 7 pacientes diagnosticados con TLPT, 4 permanecían vivos al cierre del estudio (diciembre de 2025), resultando en una supervivencia global del 57 %. Los 3 pacientes fallecidos fueron:

Paciente B: falleció a los 4 meses del diagnóstico de TLPT por progresión de la enfermedad pese a dos líneas de manejo (rituximab monoterapia y R-CHOP), con obstrucción biliar persistente por adenopatías. Se decidió manejo de mejor soporte.

Paciente D: logró respuesta completa al tratamiento con R-CHOP y permaneció en remisión durante 36 meses; falleció a los 42 meses del diagnóstico de TLPT por colangitis secundaria a estenosis biliar, descartándose malignidad en el estudio anatomopatológico.

Paciente G: falleció por complicaciones infecciosas graves (choque séptico con bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* KPC/NDM de origen abdominal y criptococosis diseminada) antes de poder iniciar quimioterapia.

Supervivencia libre de progresión (PFS)

De los 4 pacientes vivos, ninguno ha presentado recaída documentada del TLPT durante el seguimiento, resultando en una PFS del 57 %, idéntica a la OS, dado que el único fallecimiento relacionado con pro-

gresión de TLPT fue el del paciente B, quien nunca logró remisión.

Causas de muerte

Progresión de TLPT: 1 paciente (14 %); complicación infecciosa: 2 pacientes (29 %). Ninguna muerte fue atribuible directamente a toxicidad por quimioterapia o a rechazo del injerto hepático. La mortalidad de la cohorte fue del 43 %.

Discusión

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante se dan como consecuencia de la proliferación no controlada de linfocitos y se asocian con aumento de la mortalidad. La incidencia estimada en trasplante hepático es del 1 % al 5,5 %; para el caso de nuestra cohorte fue del 0,86 %, siendo similar a lo descrito en la literatura e inferior a lo reportado por un estudio de un centro de trasplante hepático en la misma región, donde se describía una incidencia del 2,44 % [4,7,9,11,12].

Múltiples factores de riesgo han sido descritos. El *mismatch* del EBV entre donante y receptor es uno de los factores de riesgo más conocidos e inicialmente se consideraba fundamental en la patogénesis al activar la proliferación de células B; sin embargo, con los años se ha evidenciado que hasta un 50 % de los casos de TLPT no se asocian con infección por EBV [2,5,6,7,8,9]. En esta cohorte no se presentó *mismatch* de EBV en ningún caso. Por otro lado, la inmunosupresión también tiene un rol importante, siendo mayor el riesgo con esquemas de alta intensidad y con terapias prolongadas; uno de los inmunosupresores más asociados ha sido el tacrolimus, aunque hay estudios que sugieren que no hay diferencia en la incidencia de TLPT entre pacientes con tacrolimus y ciclosporina. En esta cohorte, el 71 % de los pacientes tenía un esquema de inmunosupresión

que incluía tacrolimus y el 29 % restante un esquema con ciclosporina. Los episodios de rechazo agudo del injerto también se han asociado con aumento en la incidencia de TLPT, especialmente en aquellos casos donde se requiere incrementar la intensidad de la inmunosupresión; en nuestra cohorte, el 28 % de los pacientes con TLPT presentó rechazo agudo moderado, requiriendo manejo con bolos de esteroide endovenoso y aumento en la dosis de inmunosupresores [1,2,5].

Clasificación de los TLPT

La clasificación de la OMS 2017 clasifica los TLPT en cuatro categorías principales:

1. TLPT no destructivo (incluye hiperplasia plasmocítica, hiperplasia linfoide infecciosa y mononucleosis infecciosa-like): se caracteriza por preservar la arquitectura tisular y frecuentemente se asocia con infección por EBV, con tasas de respuesta elevadas a la sola reducción de la inmunosupresión [2,3].

2. TLPT polimórfico (frecuencia del 15 % al 20 %): destruye la arquitectura del tejido y presenta una mezcla de células en diferentes estadios de maduración, también con buena respuesta a la reducción de la inmunosupresión y al rituximab [2,3].

3. TLPT monomórfico (frecuencia aproximada del 70 %, predominantemente células B, menos del 5 % NK/T): cumple criterios diagnósticos de linfoma convencional según la clasificación WHO 5th edition o ICC, requiriendo generalmente terapia sistémica. Los subtipos más frecuentes incluyen el linfoma B difuso de células grandes (LBDCG), linfoma de Burkitt, linfoma de células del manto y, ocasionalmente, linfomas T periféricos [2].

4. TLPT tipo linfoma de Hodgkin (aproximadamente 5 % de los casos) [2,3].

En nuestra cohorte, el 100 % de los casos correspondieron a TLPT monomórfico, distribuyéndose en: linfoma B difuso de células grandes (5 casos, 71 %), linfoma de Burkitt (1 caso, 14 %) y linfoma de células del manto (1 caso, 14 %). Esta distribución es consistente con la mayor frecuencia de TLPT monomórfico reportada en la literatura para receptores de trasplante hepático adultos, donde predominan los linfomas de células B [2,3].

Es importante destacar que no se identificaron casos de TLPT no destructivo ni polimórfico en nuestra serie. Esto podría explicarse por: (a) sesgo de detección, dado que estas formas tienen presentación clínica más sutil y pueden responder a la sola reducción de la inmunosupresión sin requerir biopsia; (b) las formas no destructivas y polimórficas suelen diagnosticarse más tempranamente en el periodo postrasplante (primeros 12 meses), mientras que en nuestra cohorte el tiempo medio al diagnóstico fue de 64,7 meses; (c) menor agresividad clínica que podría llevar a subdiagnóstico en ausencia de protocolos de tamización activa [2,3].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas suelen ser poco específicos, siendo frecuentes la fiebre (50 %), la pérdida de peso y las linfadenopatías (30 %). Los síntomas más específicos dependen de la extensión del compromiso, pudiendo presentarse disfunción de los órganos afectados o compresión de las estructuras adyacentes [1,2,7,8,12]. En esta cohorte, el 43 % de los pacientes presentaron compromiso amigdalino por TLPT, siendo la odinofagia el síntoma más frecuente; asimismo, el 43 % presentó síndrome biliar obstructivo por compresión de adenopatías en hilio hepático.

Vigilancia de Epstein-Barr y carga viral

En relación con la vigilancia de EBV, la literatura actual sugiere que el monitoreo de

carga viral puede tener utilidad en la detección temprana de TLPT, especialmente en pacientes de alto riesgo (*mismatch* de EBV, receptores pediátricos, episodios de rechazo agudo). Sin embargo, no existe consenso sobre la periodicidad óptima del monitoreo ni sobre los puntos de corte de carga viral que deban desencadenar intervenciones preventivas. Estudios prospectivos han mostrado que cargas virales sostenidamente elevadas (>10.000 copias/mL) se asocian con mayor riesgo de TLPT, aunque no todos los pacientes con viremia elevada desarrollan la enfermedad [6, 10].

En nuestra cohorte, 4 pacientes (57 %) tuvieron determinación de la carga viral de EBV al momento del diagnóstico de TLPT. En el paciente A, la carga viral fue indetectable, mientras que los pacientes E, F y G presentaron valores de 115, 150 y 6.140 copias/mL, respectivamente (Log 2,06; 2,17 y 3,79). El paciente G, quien presentaba la carga viral más elevada, desarrolló complicaciones infecciosas que impidieron el inicio de quimioterapia y finalmente falleció. Aunque el número limitado de casos impide establecer correlaciones definitivas, estos hallazgos resaltan la importancia de implementar protocolos estandarizados de vigilancia que permitan la detección temprana y potencialmente la intervención preventiva mediante reducción preventiva de la inmunosupresión o uso de antivirales.

La determinación del estatus de EBV en el tejido tumoral tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los TLPT EBV-positivos suelen presentarse más tempranamente en el periodo postrasplante y pueden tener mejor respuesta a la reducción de la inmunosupresión, mientras que los EBV-negativos tienden a presentarse más tardíamente y comportarse de manera similar a los linfomas *de novo*, requiriendo con mayor frecuencia quimioterapia sistémica [8]. En nuestra serie, la confirmación tisular de

EBV se realizó solo en 3 casos (43 %), con EBER CISH positivo en el paciente G y LMP positivo en los pacientes E y B. La ausencia de esta determinación en los casos restantes (diagnosticados en años previos, cuando esta técnica no estaba rutinariamente disponible) limita nuestra capacidad para correlacionar el estatus de EBV con los desenlaces clínicos. Actualmente, las guías internacionales recomiendan la determinación rutinaria de EBER CISH en todos los casos de sospecha de TLPT, lo cual debe implementarse como estándar en la evaluación diagnóstica [8].

Estrategias de modificación de inmunosupresión

El manejo de la inmunosupresión en pacientes con TLPT requiere un balance delicado entre reducir el riesgo de progresión del linfoma y mantener la función del injerto hepático. En nuestra cohorte, todos los pacientes fueron sometidos a modificaciones en su esquema inmunosupresor al momento del diagnóstico de TLPT. Las estrategias implementadas incluyeron:

Suspensión de antimetabolitos

En el 100 % de los pacientes que recibían micofenolato de mofetilo (MMF) como parte de su esquema de mantenimiento (pacientes A y B), este fue suspendido al momento del diagnóstico de TLPT. Esta medida se alinea con las recomendaciones actuales que sugieren eliminar los agentes antiproliferativos para permitir la recuperación parcial de la vigilancia inmunológica contra células neoplásicas [10, 11].

Reducción de inhibidores de calcineurina

En 6 de 7 pacientes (86 %) se redujo la dosis del inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) entre 25 % y 50 %, manteniendo niveles terapéuticos en el rango bajo para minimizar el riesgo de rechazo agudo.

Cambio a inhibidores de mTOR

En 5 de 7 pacientes (71 %) se realizó cambio o adición de inhibidores de mTOR (everolimus o sirolimus). Este cambio se fundamenta en las propiedades antiproliferativas de estos agentes y su potencial efecto antitumoral. Los pacientes A, C, D y G fueron cambiados a esquemas que incluían everolimus posterior al diagnóstico de TLPT.

Suspensión completa de inmunosupresión

El paciente F fue sometido a suspensión completa de la inmunosupresión, dado que se encontraba a 129 meses (10,75 años) postrasplante, con función hepática estable, y presentaba linfoma de células del manto de alto riesgo que requería tratamiento agresivo.

Casos con historia de rechazo previo

Los pacientes A y C, quienes habían presentado episodios de rechazo agudo moderado a los 18 y 69 meses postrasplante, respectivamente, representaron un desafío particular. En ambos casos se logró reducir la inmunosupresión (suspensión de MMF y reducción de inhibidores de calcineurina con adición de everolimus) sin que se documentaran nuevos episodios de rechazo agudo durante o después del tratamiento del TLPT, con seguimiento de 7 y 2 años, respectivamente.

Ningún paciente en nuestra cohorte experimentó pérdida del injerto secundaria a la reducción de la inmunosupresión, lo cual es consistente con reportes previos que sugieren que la reducción cuidadosa de la inmunosupresión es generalmente segura, especialmente en pacientes con >12 meses postrasplante y función del injerto estable.

Manejo terapéutico

El manejo de los trastornos linfoproliferativos postrasplante tiene dos pilares básicos:

en principio, la reducción de la inmunosupresión, seguida de la terapia sistémica con rituximab en monoterapia o quimioterapia. La elección del tratamiento depende de varios factores, como el tipo histológico de TLPT, el estadio y la localización; también se debe tener en cuenta la función del injerto y el tiempo desde el trasplante. En casos seleccionados, la radioterapia y la inmunoterapia pueden considerarse como parte del manejo multimodal [2,5,10,11].

La reducción de la inmunosupresión (RIS) es una estrategia que tiene como objetivo recuperar parcialmente la función de los linfocitos, mostrando tasas de respuesta del 20 % al 80 %, con mayor éxito en pacientes con TLPT no destructivo y en estadios tempranos; y con menores tasas de respuesta en pacientes de edad avanzada (>50 años), con masas bulky (>7 cm) y estadios avanzados (Ann Arbor III/IV). Algunos autores sugieren disminuir entre el 25 % y el 50 % de la dosis de los inhibidores de la calcineurina y suspender el uso de antimetabolitos como micofenolato y azatioprina [1,2,4,5,10,11]. Sin embargo, hasta la fecha no hay guías internacionales que establezcan cómo se debería realizar la reducción de la inmunosupresión, por lo que cada caso debe analizarse de forma individual, con el objetivo de mejorar la respuesta y los desenlaces del paciente con TLPT, sin aumentar de forma significativa el riesgo de rechazo agudo y manteniendo la función del injerto hepático.

El rituximab es un anticuerpo anti-CD20 que permite la depleción de células B por múltiples mecanismos; actualmente, su uso está aprobado para TLPT no destructivo, TLPT polimórfico y TLPT monomórfico tipo linfoma B difuso de células grandes que no responden a RIS. Se ha observado que su uso en monoterapia asociado a la RIS tiene una respuesta del 44 % al 79 %. En los casos en que no se obtiene una respuesta adecuada a la RIS o al rituximab, o en TLPT tipo linfoma de Burkitt, linfoma de células

T, linfoma de Hodgkin o tipos de linfoma menos frecuentes, se indica quimioterapia, siempre incluyendo rituximab en los casos con CD20 positivo; uno de los esquemas más conocidos y usados es R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) con una tasa de respuesta del 88 % [1,2,4,5,8,9,10,11]. En este estudio, de los 6 pacientes candidatos a terapia, el 50 % recibió quimioterapia con R-CHOP o R-miniCHOP y el 17 % con DA-EPOCH-R, alcanzando respuesta adecuada y remisión en el 83 % de los casos.

El papel de la cirugía en el manejo de TLPT se restringe a: (1) la obtención de muestra para diagnóstico histopatológico mediante biopsia quirúrgica, cuando los métodos menos invasivos no son factibles o no proporcionan tejido adecuado para la caracterización completa; (2) el manejo de complicaciones quirúrgicas urgentes, como perforación intestinal secundaria a infiltración tumoral, compresión medular con déficit neurológico agudo o sangrado intraabdominal masivo. La cirugía no tiene un rol en el tratamiento primario del TLPT, el cual se basa en la reducción de la inmunosupresión y la terapia sistémica [9]. En nuestra serie, ningún paciente requirió intervención quirúrgica urgente por complicaciones relacionadas con el TLPT.

Índices pronósticos y comorbilidades

El análisis de índices pronósticos en nuestra cohorte revela hallazgos importantes. En cuanto al R-PI en pacientes con LBDCG, 3 de 5 pacientes (60 %) presentaban pronóstico bueno, mientras que 2 (40 %) tenían pronóstico pobre. Estos últimos (pacientes A y D) fueron diagnosticados en estadios localmente avanzados (IIIA y IIIB), pero ambos respondieron favorablemente a R-CHOP; el paciente A permanece en remisión completa después de 7 años, mientras que el paciente D mantuvo remisión durante 3 años hasta fallecer por complicaciones biliares

no relacionadas con la recaída del linfoma. Este hallazgo sugiere que incluso pacientes con R-PI de alto riesgo pueden lograr desenlaces favorables con tratamiento apropiado y reducción de la inmunosupresión.

El paciente F con linfoma de células del manto presentaba MIPI de alto riesgo (9,4 puntos), dada su edad avanzada (80 años al diagnóstico), múltiples comorbilidades y estadio IVB. A pesar de este pronóstico adverso, ha logrado una respuesta metabólica completa con R-miniCHOP (esquema con reducción de dosis por edad y comorbilidades). El manejo óptimo del linfoma de células del manto en pacientes jóvenes (<65 años) incluye quimioterapia de inducción intensiva seguida de consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y/o mantenimiento con rituximab, estrategias que han demostrado mejorar significativamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global [18,19]. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades significativas o en contexto de trasplante de órgano sólido, la aplicabilidad de estas estrategias intensivas es limitada por el riesgo prohibitivo de toxicidad [19]. La decisión de omitir el TAPH y el mantenimiento se basó en su edad avanzada, comorbilidades cardiovasculares y respiratorias severas (insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar grupo 2, EPOC GOLD B oxígeno requirente) y el estado de trasplante hepático previo, lo cual incrementaba sustancialmente el riesgo de toxicidad relacionada con la intensificación terapéutica.

El índice de Charlson permitió cuantificar la carga de comorbilidades, evidenciando que el 72 % de los pacientes tenían puntajes ≥ 5 , lo cual se traduce en una supervivencia proyectada a 10 años $\leq 21,36$ %. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (43 %), diabetes mellitus (43 %), hipotiroidismo (43 %), y enfermedad hepática



ca crónica (inherente al trasplante, 100 %). El paciente F presentaba el mayor número de comorbilidades, con un índice de Charlson de 6 puntos, reflejando la complejidad del manejo en receptores de trasplante con múltiples condiciones médicas coexistentes.

La evaluación del estado funcional mediante ECOG al momento del diagnóstico de TLPT mostró que 6 pacientes (86 %) tenían ECOG 0-1, mientras que 1 paciente (14 %) presentaba ECOG 2. El estado funcional preservado en la mayoría de los casos podría haber contribuido a la tolerancia aceptable de la quimioterapia y a las tasas de respuesta observadas. Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar una evaluación pronóstica integral en pacientes con TLPT, considerando no solo los índices específicos del linfoma, sino también la carga de comorbilidades y el estado funcional.

Evaluación y profilaxis del sistema nervioso central

El riesgo de afectación del sistema nervioso central varía según el subtipo de linfoma y los factores de riesgo individuales. El linfoma de Burkitt presenta uno de los mayores riesgos (15 % a 30 %), seguido por el LBDCG con características de alto riesgo (compromiso testicular, renal, mamarario, >1 sitio extranodal, LDH elevada). Las guías actuales recomiendan la evaluación sistemática del SNC mediante punción lumbar en pacientes de alto riesgo, así como profilaxis con quimioterapia intratecal y/o consolidación con metotrexato a altas dosis [10, 13].

En nuestra cohorte, solo 2 pacientes (29 %) fueron evaluados para compromiso del SNC, y únicamente 1 caso (paciente C, 14 %) recibió una evaluación completa con imagen y punción lumbar, además de profilaxis intratecal. Esta baja tasa de evaluación y profilaxis del SNC representa un área de oportunidad para mejorar

el abordaje diagnóstico y terapéutico. Se recomienda implementar protocolos estandarizados que incluyan la evaluación del SNC en todos los pacientes con TLPT de alto riesgo y considerar profilaxis según los factores de riesgo individuales.

Profilaxis infecciosa durante quimioterapia

La profilaxis infecciosa en pacientes con TLPT sometidos a quimioterapia es fundamental, considerando que estos pacientes enfrentan un riesgo particularmente elevado de infecciones oportunistas debido a: (a) inmunosupresión de base por el trasplante, (b) inmunosupresión adicional inducida por la quimioterapia, (c) la depleción de células B por rituximab. Las guías actuales recomiendan profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol, profilaxis contra herpesvirus con aciclovir o valaciclovir y considerar profilaxis antifúngica con fluconazol en pacientes de alto riesgo de infección fúngica invasiva [10, 14].

En pacientes con antecedente de hepatitis B (independientemente del estado de replicación viral al momento del trasplante), es mandatorio mantener profilaxis con análogos de nucleósidos/nucleótidos (entecavir, tenofovir) durante la quimioterapia y por al menos 12 meses posteriores, dado el alto riesgo de reactivación viral que puede resultar en hepatitis fulminante [15]. El paciente C en nuestra serie recibió de forma apropiada entecavir continuo, sin evidencia de reactivación viral.

En nuestra cohorte, el 50 % de los pacientes que recibieron quimioterapia no recibió profilaxis antimicrobiana documentada. El paciente G desarrolló complicaciones infecciosas graves (choque séptico por bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae* KPC/NDM de origen abdominal y criptococosis diseminada) que impidieron el inicio de quimioterapia y contribuyeron a su falleci-

miento. Aunque no es posible establecer una relación causal directa, este caso resalta la vulnerabilidad de estos pacientes a infecciones oportunistas y la necesidad de implementar protocolos estandarizados de profilaxis infecciosa en todos los casos de TLPT que reciban tratamiento sistémico.

Desenlaces y supervivencia

Los desenlaces en nuestra cohorte son comparables con series internacionales publicadas. La supervivencia global del 57 % se encuentra en el rango reportado en estudios multicéntricos de TLPT en trasplante hepático, donde la OS a 2-3 años oscila entre 50 % y 80 %, dependiendo de la serie y las características de los pacientes [4, 11, 20].

La ausencia de recaídas en pacientes que lograron remisión completa (0 % de recaídas, con mediana de seguimiento de 36 meses) es particularmente alentadora. Este hallazgo podría reflejar la efectividad de las estrategias de reducción de la inmunosupresión y el cambio a inhibidores de mTOR en la prevención de la recurrencia, el hecho de que la mayoría de los pacientes recibieron terapia con rituximab, la cual ha demostrado mejorar los desenlaces en TLPT monomórfico, y un seguimiento aún insuficiente en algunos casos para detectar recaídas tardías.

El paciente D representa un caso de particular interés: logró remisión completa del TLPT y permaneció libre de enfermedad durante 36 meses postratamiento, falleciendo finalmente por colangitis secundaria a estenosis biliar (complicación conocida del trasplante hepático), sin evidencia de recurrencia del linfoma en la autopsia. Este caso ilustra que, incluso en pacientes con R-IPi de alto riesgo, es posible lograr remisiones duraderas con tratamiento apropiado, y que las causas de mortalidad a largo plazo en receptores de trasplante pueden estar relacionadas con complicaciones del injerto más que con la recurrencia del TLPT.

El paciente B, quien falleció por progresión de TLPT, presentaba características de mal pronóstico: LBDCG de fenotipo activado (conocido por ser más agresivo que el fenotipo centrogerminal), compromiso hepático y medular al diagnóstico y progresión tras dos líneas de terapia. Su fallecimiento precoz (4 meses desde el diagnóstico) subraya la necesidad de identificar tempranamente a pacientes con enfermedad refractaria para considerar estrategias de rescate más agresivas.

Es importante destacar que ningún paciente falleció por toxicidad directa de la quimioterapia ni por rechazo agudo del injerto hepático, lo cual valida la seguridad del enfoque terapéutico combinado de reducción de la inmunosupresión más quimioinmunoterapia cuando está indicado.

Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones importantes: (1) naturaleza retrospectiva, que limita la calidad e integridad de la información; (2) tamaño de muestra pequeño, con solo 7 casos en 20 años; (3) ausencia de un protocolo estandarizado de vigilancia con carga viral de EBV; (4) evaluación incompleta en algunos casos (EBER CISH/LMP solo en 43 %, carga viral de EBV solo en 57 %, evaluación de SNC solo en 29 %); (5) heterogeneidad temporal, con cambios en técnicas diagnósticas y protocolos de tratamiento durante 20 años; (6) seguimiento variable entre pacientes; y (7) ausencia de grupo control para identificar factores de riesgo más claramente.

Conclusiones

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante representan una complicación poco frecuente pero grave en receptores de trasplante hepático, con una incidencia del 0,86 % en nuestra serie de 20 años. El 100 % de los casos correspondieron a TLPT monomórfico, predominantemente lin-



foma B difuso de células grandes, lo cual es consistente con la literatura en adultos receptores de trasplante hepático.

Los factores de riesgo más relevantes identificados fueron la intensidad y la duración de la inmunosupresión, así como los episodios de rechazo agudo que requirieron intensificación del tratamiento inmunosupresor. Aunque no se documentó *mismatch* de EBV en ningún caso, la determinación de carga viral de EBV mostró niveles significativamente más elevados en el paciente con peor pronóstico, sugiriendo un posible rol en la estratificación de riesgo.

El manejo exitoso del TLPT requiere un enfoque multimodal que incluye reducción cuidadosa de la inmunosupresión, con cambio a inhibidores de mTOR cuando sea factible; terapia sistémica con rituximab y/o quimioterapia según el subtipo histológico y el estadio; manejo proactivo de complicaciones infecciosas mediante profilaxis antimicrobiana; evaluación y profilaxis del SNC en casos de alto riesgo; y valoración individualizada de las comorbilidades y del estado funcional para adaptar la intensidad del tratamiento.

Los desenlaces en nuestra cohorte fueron favorables, con supervivencia global del 57 % y ausencia de recaídas en pacientes que lograron remisión completa. Estos resultados validan la efectividad y seguridad del enfoque combinado de reducción de inmunosupresión más terapia sistémica.

Se identificaron áreas de oportunidad para mejorar el abordaje diagnóstico y terapéutico, incluyendo la implementación de protocolos estandarizados de vigilancia con carga viral de EBV, la evaluación sistemática de compromiso del SNC en casos de alto riesgo, la determinación rutinaria de EBER CISH en tejido tumoral y el establecimiento de guías institucionales de profilaxis antimicrobiana durante quimioterapia.

Se requieren estudios multicéntricos con mayor número de pacientes y seguimiento prolongado para identificar con mayor precisión los factores de riesgo, optimizar las estrategias de vigilancia y prevención, y definir el manejo óptimo de subtipos menos frecuentes de TLPT en el contexto del trasplante hepático.

Agradecimientos

A todo el equipo de trasplante hepático de la Fundación Cardioinfantil, a nuestros pacientes y a sus familias.

Referencias

1. Dierickx D, Habermann TM. Posttransplantation lymphoproliferative disorders in adults. *N Engl J Med* 2018;378:549-562. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1702693>.
2. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. 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:e13652. <https://doi.org/10.1111/ctr.13652>.
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
4. Trappe RU, Dierickx D, Zimmermann H, Morschhauser F, Mollee P, Zaucha JM, et al. Response to rituximab induction is a predictive marker in B-cell post-transplant lymphoproliferative disorder and allows successful stratification into rituximab or R-CHOP consolidation in an international, prospective, multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:536-543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.3564>.
5. Dierickx D, Tousseyn T, Gheysens O. How I treat posttransplant lymphoproliferative disorders. *Blood* 2015;126:2274-2283. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-615872>.

6. **Morscio J, Dierickx D, Tousseyn T.** Molecular pathogenesis of B cell post-transplant lymphoproliferative disorder: what do we know so far? *Clin Dev Immunol* 2013;2013:150835. <https://doi.org/10.1155/2013/150835>.
7. **Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, et al.** Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891-1901. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1592>.
8. **Luskin MR, Heil DS, Tan KS, Choi S, Stadtmayer EA, Schuster SJ, et al.** The impact of EBV status on characteristics and outcomes of posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant* 2015;15:2665-2673. <https://doi.org/10.1111/ajt.13324>.
9. **Quinlan SC, Pfeiffer RM, Morton LM, Engels EA.** Risk factors for early-onset and late-onset post-transplant lymphoproliferative disorder in kidney recipients in the United States. *Am J Hematol* 2011;86:206-209. <https://doi.org/10.1002/ajh.21911>.
10. **Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhardt D, de la Camara R, Cordonnier C, et al.** Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2016;101:803-811. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.144428>
11. **Choquet S, Leblond V, Herbrecht R, Socié G, Stoppa AM, Vandenberghe P, et al.** Efficacy and safety of rituximab in B-cell post-transplantation lymphoproliferative disorders: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2006;107:3053-3057. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-01-0377>.
12. **Jurado LF, Gómez-Aldana A, Tapias M, Cáceres D, Vera A, López-Panqueva R del P, et al.** Trastornos linfoproliferativos en una cohorte de pacientes adultos con trasplante hepático atendidos en un hospital de referencia en Bogotá, Colombia. *Biomed* 2020;40:498-506. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4861>.
13. **Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, Kansara R, Villa D, Sehn LH, et al.** CNS International Prognostic Index: A risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2016;34:3150-3156. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6520>.
14. **Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al.** Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.06.019>.
15. **Hwang JP, Lok AS.** Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:209-219. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.216>.
16. **Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, et al.** Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:633-638. <https://doi.org/10.1002/lt.21420>.
17. **Saliba F, Dharancy S, Lorho R, Conti F, Radenne S, Neau-Cransac M, et al.** Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: A multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl* 2011;17:905-913. <https://doi.org/10.1002/lt.22292>.
18. **Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al.** TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood* 2017;130:1903-1910. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-779736>.
19. **Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al.** Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28:iv62-iv71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223>.
20. **Ghobrial IM, Habermann TM, Macon WR, Ristow KM, Larson TS, Walker RC, et al.** Differences between early and late posttransplant lymphoproliferative disorders in solid organ transplant patients: Are they two different diseases? *Transplantation*. 2005;79:244-247. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000144335.39913.5c>.

