

11215

20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

División de Estudios de Postgrado
FACULTAD DE MEDICINA
Hospital 20 de Noviembre

ENFERMEDAD HEPÁTICA POST-TRANSPLANTE RENAL

Tesis de Postgrado

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A:

LUIS FRIDMAN FRYDMAN



México, D. F. 1985

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

Page.

I.-	GENERALIDADES E INTRODUCCION	1 - 4
II.-	MATERIAL Y METODO	5 - 6
III.-	RESULTADOS	7 - 13
IV.-	DISCUSION	14-25
V.-	BIBLIOGRAFIA	26-29

GENERALIDADES E INTRODUCCION

Los pacientes con trasplante renal varía considerablemente la prevalencia de enfermedad hepática de una unidad a otra (1-3) aunque el promedio es frecuente. En aquellos receptores en el cual tienen algún tipo de enfermedad crónica antes del trasplante son más difíciles de reconocer (4). Hay la forma anictérica y subclínica que frecuentemente se presenta en las hepatitis crónica persistente y que únicamente puede descubrirse por biopsia hepática, entre los factores que se asocian es que éstos pacientes tienen una exposición mayor, ya sea a la hepatitis del virus B y a la hepatitis No-A No-B al estar en hemodíalisis en forma crónica, junto con la inmunodeficiencia del urémico crónico.

La enfermedad hepática que se presenta después del trasplante renal puede ser leve, limitada, pero en otras ocasiones son más severas; - incluyendo insuficiencia hepática fulminante y cirrosis. El diagnóstico diferencial que debe considerarse son una hepatitis viral aguda, exacerbación de una hepatitis crónica, infección sistémica y toxicidad relacionada con azatioprina, infección con gérmenes particularmente gram negativos (*Klebsiella-Enterobacter* y *Pseudomona* sp) que muy frecuentemente llevan a la muerte a estos pacientes que están recibiendo drogas inmunosupresoras después del trasplante (5) pudiendo afectar al hígado como parte de una septicemia. Es incierto si la azatioprina ocasiona daño en el hombre (5-7) pero ciertamente ocasiona colestasis intra-hepática (8-9) - puede sustituirse por ciclofosfámid, se considera toxicidad por la droga. No debe suspenderse la inmunosupresión en forma brusca en aquellos pacientes que son portadores de AgHBs, únicamente en situaciones muy especiales; por la probabilidad de que su sistema inmunológico se torne incompetente en forma brusca y que pueda ocasionar una necrosis hepática fulminante (10).

De modo que la mayoría de los episodios de la enfermedad hepática - después del trasplante renal son: Hepatitis aguda o crónica (11). Los pacientes con hepatitis viral aguda, típicamente se presentan con fiebre e ictericia.

El diagnóstico definitivo se apoyará en la presencia de antígeno viral, elevación en los títulos de anticuerpos y el aislamiento del virus. En muchos casos puede haber marcadores para varios virus presentes antes del trasplante y que después de haber iniciado la inmunosupresión presenta reactivación del proceso (11-15). Los dos virus que se consideran más responsables son: El virus de la Hepatitis B y el Citomegalovirus. Los anticuerpos de fijación de complemento se encuentran frecuentemente antes del trasplante para el Citomegalovirus (13-15) prevalece y los títulos se incrementan aún sin hepatitis (15). En la ausencia de otros marcadores virales, cuando el Citomegalovirus se cultiva en orina, hígado con elevación importante en los títulos de anticuerpos es muy razonable considerar ésta como causa de la hepatitis aguda.

Si el AgHBs (+) o el AgHBe (+) este último es un descubrimiento más reciente (cuya presencia se correlaciona con la replicación viral); no implica necesariamente que la hepatitis del virus B sea la causa.

Fuera de Gran Bretaña (especialmente en las Unidades en donde los portadores de AgHBs no son excluidos del trasplante), tienen una alta prevalencia de este antígeno en el momento del trasplante (4). Por otro lado, la realización de inmunoensayo específico para la Hepatitis A, se ha empezado a usar mas ampliamente; dando mas información a la proporción de casos de Hepatitis aguda Post-trasplante, debido a este virus y actualmente la Hepatitis NO-A No-B se diagnostica por exclusión. Ocasionalmente la Hepatitis aguda puede ocurrir secundario a la diseminación de una infección viral, como es el caso del Herpes Simple. Aunque por lo general, las condiciones mejoran espontáneamente. El tratamiento con Interferon-Levamisole y Arabinosido de Adenina todavía están evaluándose; el último de éstos es el que parece el más adecuado.

La función hepática persistentemente alterada por más de seis meses, por lo general significa desarrollo, ya sea hepatitis crónica persistente o hepatitis crónica activa. Más información acerca de los cambios en el hígado es esencial para su manejo y la biopsia hepática es obligatoria. - En una serie de pacientes con hepatitis crónica persistente, una tercera parte evolucionaron hacia hepatitis crónica activa, en todos ellos con AgHBs (+) (4) y en aquellos pacientes con hepatitis crónica activa, cerca de la mitad de los casos evolucionaron hacia la Cirrosis (2-3). Ya que - estos pacientes se encuentran recibiendo régimen inmunosupresivo; van a - presentar pocos signos clínicamente de la hepatitis crónica activa.

Cuando la hemorragia se presenta por ruptura de várices esofágicas, el manejo dependerá de la reserva hepática; pudiendo tener valor la - descompresión portosistémica ó en su defecto la escleroterapia de las - varices esofágicas (15).

Recientemente el interés para el riesgo pronóstico ha ido en aumento, en aquellos pacientes con enfermedad hepática en base a los marcadores de la infección de la hepatitis B antes del trasplante.

La mayoría de los estudios han encontrado que el AgHBs (+) ó el - AgHBo (+) no está asociado con el incremento en el riesgo de enfermedad - hepática crónica (39-44). En contraste Dugos (4) encontró una alta prevalencia con la progresión de la enfermedad hepática crónica con el marca- - dor AgHBs (+). La sobrevida del injerto no se afectó en la mayoría de los estudios (39-42) o fue superior (17-45-43) en estos pacientes; Otra vez - hay alguien que no tiene la misma opinión, este es el caso de Pirson - - (44). Hay una ventaja y es que se puede determinar genéticamente de 38 - receptores con AgHBs (+) el 87% tuvieron un antígeno idéntico (HLA-A2) - antes de la operación comparada con 54% en el grupo sin AgHBs (45).

Cuando los receptores renales capacidad adecuada en la inmunidad hu- - moral efectiva antes del trasplante como respuesta a la infección de la - hepatitis B formando AcHbs (+), hay una alta prevalencia de rechazo del - injerto pero no de hepatitis (45).

Pudiendo decir que es el precio que se tiene que pagar para una mejor supervivencia del injerto en pacientes con inmunosupresión efectiva y es la enfermedad hepática crónica por infección viral.

El propósito de nuestro estudio es examinar las causas, historia-natural y pronóstico de la enfermedad hepática en los pacientes de - trasplante renal en nuestro servicio. Determinar la prevalencia de - hepatopatía en los pacientes con trasplante renal en la unidad CH- "20 de Noviembre" y valorar si las hepatopatías tienen alguna in - fluencia en la evolución del injerto renal.

Pudiendo decir que es el precio que se tiene que pagar para una mejor supervivencia del injerto en pacientes con inmunosupresión efectiva y es la enfermedad hepática crónica por infección viral.

El propósito de nuestro estudio es examinar las causas, historia-natural y pronóstico de la enfermedad hepática en los pacientes de - transplante renal en nuestro servicio. Determinar la prevalencia de - hepatopatía en los pacientes con transplante renal en la unidad GI- "20 de Noviembre" y valorar si las hepatopatías tienen alguna in - fluencia en la evolución del injerto renal.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los protocolos de 105 pacientes con trasplante renal - - - realizados en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del I.S.S.S.T.E., en el lapso comprendido entre enero de 1975 y noviembre de 1983.

Se incluyeron todos los enfermos con evidencia de lesión hepática, - clínico o bioquímico después del trasplante. Se eliminaron las alteraciones acaecidas en estadios terminales, atribuibles a un proceso grave-generalizado que acabará con la vida del paciente.

La afectación bioquímica hepática se valoró por las alteraciones de la colemia, fosfatasa alcalina, transaminasas glutámica oxaloacética y - pirúvica. Conviene hacer notar que las determinaciones sistémicas del - AgHBs, sólo se solicitaba en caso de sospecha clínica de hepatopatía, - por lo que no resulta posible sacar conclusiones generales en cuanto a - la prevalencia de AgHBs en nuestra. Se recogieron los casos con AgHBs - positivo tanto si se acompañó de hepatopatía como en aquellos que no se - presentaron.

En total hemos reunido . enfermos, en el cuadro número uno se re- - cogen las características de los cinco pacientes con AgHBs (+) antes del trasplante de los cuales dos hicieron algún tipo de disfunción hepatoce- - lular. En la misma tabla se muestra la AgHBs (+) post-trasplante. - - Siendo seis positivos, en el resto ó no se llegó a determinar ó si se - hizo fué persistentemente negativo.

De los 12 trasplantados con evidencia de hepatopatía, disponemos - de estudios histopatológicos en 4, (UN estudio por cada paciente) y de - estudio necrópsico en uno. Las muestras de tejido se fijaron originalmen- - te en formol al 10% preparándose para microscopía óptica, mediante las - técnicas convencionales. Las secciones en parafina se tiñeron con hemato- - xilina eosina, PAS, Wilder, Orceina y Pearls.

El régimen inmunosupresor de la unidad de trasplante renal C.H. - "20 DE NOVIEMBRE".

PRE-OPERATORIO.

DONADOR VIVO.

(Dos días antes de la cirugía).

AZATIOPRINA 5mg/Kg/día.

PREDNISONA 45mg/día.

DONADOR CADAVER.

(Inmediatamente antes de la cirugía).

AZATIOPRINA 5mg/Kg.

PREDNISONA 45mg/día.
(Una sola toma).

DIA CERO.

METILPREDNISOLONA
30 mg/Kg/IV.

DEL PRIMERO AL DECIMO DIA.

- 1.- AZatioprina: 5mg/Kg/día, bajar la dosis a 0.5 mg./Kg. cada 3 días, hasta una dosis de sosten de 2 mg/Kg/día.
- 2.- Prednisona: 45mg/diarios por 10 días.
- 3.- Metilprednisolona Ig. Intravenoso los día impares.
- 4.- Vigilando recuento de globulos blancos y plaquetas. modificando de acuerdo a los resultados la dosis de Azatioprina.

DOSIS DE MANTENIMIENTO.

- 1.- Azatioprina: 2mg/Kg/día dependiendo de la tolerancia.
- 2.- Prednisona: 10mg y 25mg diarios dependiendo de la tolerancia.

DESPUES DE DOS AÑOS.

Si la función renal es estable bajo estricto control médico y de laboratorio, puede intentarse el retiro de una de las drogas inmunosupresoras, eligiendo la que provoque menos efectos colaterales.

R E S U L T A D O S

De 105 pacientes transplantados, doce pacientes (11%) desarrollaron evidentemente enfermedad Hepática en el periodo post-transplante, seis - mujeres y seis hombres con un promedio de edad de 30 años, siendo el ran- go de 13 años a 56 años en el momento del transplante y el promedio sep- arado por sexos son 27 y 33 años para el femenino y el masculino respecti- vamente. Se usó transfusión sanguínea en un promedio de 4 unidades por- paciente en el grupo que no hizo Hepatopatía y en el grupo con hepatopa- tía, fueron 5 Unidades. De los pacientes que hicieron disfunción Hepato- celular, ocho fueron de donador vivo y cuatro de cadáver. (Tabla No. 1).

Todos tuvieron función Hepática normal por un tiempo determinado - posterior al transplante. Tres patrones diferentes de enfermedad Hepíti- ca se han considerado según el pronóstico.

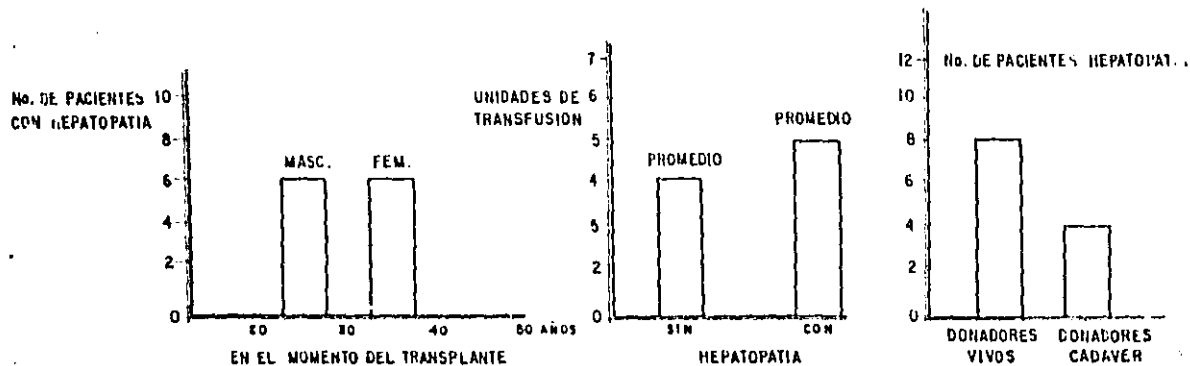
Cinco pacientes sufrieron de disfunción Hepatocelular aguda limita- da, reversible y de apariencia benigna, tres pacientes fallecieron, una- fué Hepatitis Fulminante, una sub-aguda y la tercera murió en insuficien- cia Hepática durante el curso de la Hepatitis aguda severa. Cuatro pa- cientes han desarrollado enfermedad Hepática crónica, cuya evolución ha sido estable desde el punto de vista clínico y bioquímico, sin evidencia de progresión a cirrosis activa, cabe mencionar que uno falleció por - - otra causa de su Hepatopatía; siendo por un meningioma, tres años des- pués del transplante.

Inmediatamente antes del transplante, todos los pacientes recibie- ron tratamiento con Immuran y dosis altas de Esteroides. La dosis de - Esteroides fué reduciéndose gradualmente al paso de los meses. La dosis de Immuran varió de un paciente a otro, el promedio fué de (2mg./Kg/dfa) con un rango de 1.5 a 3.8mg/Kg/dfa, la dosis máxima usada para cada pa- ciente no fué diferente entre aquellos pacientes que desarrollaron enfer- medad Hepática de los que no la hicieron.

. EDAD	SEXO	
	MASC.	FEM.
<10		1
11-20	10	11
21-30*	25	18
31-40	13	9
41-50	9	5
> 51	3	1
TOTAL 105	60	45

TABLA I

* EDAD PROMEDIO DE LAS HEPATOPATIAS



Muchos pacientes requirieron de otros medicamentos, incluyendo Antihipertensivos y Antibióticos. Todo medicamento considerado - - Hepatotóxico, se discontinuó al presentar disfunción Hepatoceleular, pero no hubo algún caso que haya tenido alguna influencia en el curso del proceso.

El desarrollo de la enfermedad Hepática no tuvo influencias -- por edad, sexo, naturaleza de la enfermedad renal, el origen de infección transplantado o por el tipo de apareamiento del tejido HLA. - Ninguno de estos factores modificó el curso de la enfermedad Hepática.

En la tabla No. 2, se muestran las características clínicas y bioquímicas de la enfermedad hepática post-transplante.

Tres de 12 episodios de disfunción hepatocelular, empezaron antes de los seis meses del día del transplante, siendo el primero a las 12 semanas después de la cirugía,

En 7 casos, la enfermedad hepática fue asociada con fiebre en uno de los casos la fiebre del paciente fue catalogada como de origen obscuro de L meses de evolución, durante estos episodios, los pacientes fueron admitidos al Hospital para determinar la causa de su fiebre. Aunque no se solicitaron cultivos de muestras de orina - para Cytomegalovirus, se consideró en uno, presentar títulos altos - aunque ignoramos si existió seroconversión. Cabe mencionar que estos estudios no se realizaron en forma sistematizada.

No fue raro encontrar la aparición de la disfunción hepatocelular a la defervescencia de la fiebre. No se pudo encontrar otra - causa que originara la fiebre en los 7 pacientes. A pesar de investigaciones hechas, como sucede con el resto de los pacientes con - enfermedad Hepática, cuando la fiebre se resolvió; la mayoría de - los pacientes se convirtieron asintomáticos. No existió alguna forma de distinguirlos en que el diagnóstico se sospechó al tener los-

CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOQUIMICAS DE ENFERMEDAD HEPATICA
EN EL PACIENTE POST TRANSPLANTE RENAL

TABLA 2

INTERVALO DE TRANSPLANTE Y LA ENF. HEPATICA (MESES)	ENF. ACUDA REVERSIBLE (n5) IRREVERSIBLE (n1)	FULMINANTE Y SUBAGUDA (n 2)	ENF. HEPATICA CRONICA (n 4)
<1	(0)	(0)	(0)
1-3	(1)	(1) FULMINANTE	(0)
4-6	(1)	(0)	(1)
7-12	(1) * F	(1) H. SUBAGUDA	(0)
13-24	(2)	(0)	(1)
25-36	(0)	(0)	(0)
> 37	(1)	(0)	(2)
ASOCIACION ENF. HEPATICA CON EPISODIO FEBRIL	(2)	(2)	(3)
RECHAZO AGUDO DEL INJERTO	(2)	0	(1)
RECHAZO CRONICO DEL INJERTO	(4)	(0)	(1)
DATOS CLINICOS			
ICTERICIA	(4)	(2)	(0)
HEPATOMEGALIA	(0)	(1)	2
ESPLENOMEGALIA	(0)	0	(0)
PRURITO	(4)	1 (SUBAGUDA)	(1)
BILIRRUBINA (µg. /100 MIL)			
< 1.0	(1)	(0)	(3)
1-2	(0)	(1) (SUBAGUDA)	(1)
2-5	(4)	(1) (FULMINANTE)	(0)
> 5.0	(1)	(0)	(0)
T. GO			
< 200	(0)	(0)	(2)
200-500	(6)	(1)	(2)
500-1000	(0)	(1)	(0)
> 1000	(0)	(0)	(0)

resultados anormales de las pruebas de la función hepática.

Los síntomas referidos a la insuficiencia hepática, fué rara en este grupo, excepto en tres pacientes que evolucionaron en forma fulminante, en uno agudo, en el segundo y en el último de necrosis subaguda hepática. El intervalo entre el trasplante y la Hepatopatía fué de 4 meses, 9 meses y un año 9 meses respectivamente.

En dos pacientes tuvieron prodromos característicos de hepatitis viral aguda, cuya progresión fué en cuestión de días, el otro paciente presentó fiebre de origen obscuro durante 4 meses aproximadamente. Los tres pacientes presentaron encefalopatía y muerte.

Tres pacientes con patrón de disfunción hepatocelular crónica - habían estado teniendo fiebre en agujas durante el curso de la enfermedad. Estos episodios duraron por varias semanas y llegó a ceder ya sea en forma espontánea ó por haber incrementado la dosis de esteroideos. Se atribuyó estos episodios febriles a enfermedad hepática activa, un paciente desarrolló prurito con duración de algunos meses mejorando con el uso de Colestiramina y en 5 pacientes el prurito desapareció sin poder afirmar si existió cambios bioquímicos sugestivo de colestasia.

Uno de los 4 pacientes con enfermedad hepática crónica, falleció por otra causa diferente, debido a un meningioma; tres años después del trasplante, siendo el intervalo entre trasplante y hepatopatía de 5 meses.

El exámen físico fué poco notable en la mayoría de los pacientes. La ictericia se observó en 6 casos con disfunción hepatocelular aguda, siendo un caso de Hepatitis fulminante, otro de hepatitis subaguda y el tercero la hepatitis aguda severa irreversible, el - - cual falleció y los otros fueron agudas reversibles, encontrándose cifras por arriba de 2mg/100ml, siendo la más alta de 6.4 de bilirrubinas totales.

Entre los cuatro pacientes con Hepatopatía crónica, no se observó Ictericia; siendo el reporte de las bilirrubinas menos de 1mg/100ml. - Hepatomegalia se observó en dos casos; no hubo Esplenomegalia y ninguno desarrolló Telangiectasias característico de enfermedad Hepática crónica.

No existió un patrón de diagnóstico en las anomalías, encontrándose en las pruebas funcionales Hepáticas, en la mayoría de los pacientes la enzima transaminasa glutámica oxalacética se encontraron por debajo de las 500 U. Karmen; únicamente la Hepatitis fulminante se encontró por arriba de (560 U.K) y fue en dos casos menos de 200 U. K., en aquellos con enfermedad Hepática crónica. El tiempo de protombina y albúmina sérica se mantuvieron dentro de los valores normales a excepción de la necrosis fulminante y en la subaguda, la fosfatasa alcalina no fue solicitada en forma sistematizada; no hubo modificaciones hematológicas en asociación a la disfunción Hepatocelular.

ENFERMEDAD AGUDA REVERSIBLE.- La duración de la disfunción Hepatocelular en estos 5 pacientes, varió de una a 20 semanas, retornando sus exámenes a la normalidad en todos éstos; sin observarse hasta el momento actual recurrencias.

Únicamente en uno de estos pacientes se realizó biopsia hepática, demostró datos compatibles con hepatitis tóxica con esteatosis focal.

AglBs (+) estuvo presente en un caso pre-transplante, el cual se negativizó post-transplante, hubo otro caso con AglBs (+) post-transplante, siendo el caso en donde el reporte histopatológico fue compatible con hepatitis tóxica.

La Hepatitis asociada a Cytomegalovirus fue bastante moderada con unos niveles de TGO en 350, con bilirrubinas totales de 4.3 con una duración de un mes, con datos clínicos de colestasia con prurito, con un intervalo entre el transplante y la hepatitis de 3 meses. Este mismo paciente presentó rechazo crónico 5 meses después de la hepatopatía. -

No hubo aislamiento del virus por ninguna vía, por no haberse solicitado; pero sí se presentó elevación en los Ac.a títulos muy altos.

De los 8 pacientes que hicieron enfermedad hepática aguda, 4 presentaron rechazo renal en un tiempo anterior a la hepatopatía y otros dos rechazos renales fueron posteriores, falleciendo uno por insuficiencia hepática y otro por problemas de rechazo respectivamente.

ENFERMEDAD AGUDA PROGRESIVA A LA MUERTE.- Tres pacientes murieron de insuficiencia hepática en el curso de un episodio agudo. Un hombre de 37 años con AgHBs (+) pre-transplante, al año 9 meses post-transplante, presentó positividad en la AgHBs con un cuadro febril de 4 meses de evolución, con elevación de TGO 380 con bilirrubinas totales de 2, el estudio necrópsico reporta hepatitis subaguda, la posibilidad que el agente etiológico haya sido la hepatitis viral tipo B, adquiriéndola después del transplante.

El segundo paciente de 56 años, en el cual no se determinó la antigenemia pre-transplante, presentando 4 meses después del transplante elevación de TGO en 564 con bilirrubinas totales de 2.2 y AgHBs (+) con AchBs (-) post-transplante, el reporte patológico compatible con hepatitis fulminante al parecer de origen viral, en este paciente también es factible que el agente etiológico haya sido la hepatitis viral tipo B, adquiriéndolo la posterior al transplante; aunque no podemos ser categóricos, ya que no tenemos reportes pre-transplante.

El otro paciente que falleció por insuficiencia hepática aguda, tenía 27 años con AgHBs (+) pre-transplante, no se llegó a determinar marcadores para el virus B post-transplante, con un intervalo de 9 meses entre el transplante y la hepatopatía, no se hizo estudio histopatológico. No hubo implicación epidemiológica de la hepatitis viral A, no tenemos marcadores virales, para considerar algún factor etiológico preciso en este caso sería muy difícil de determinar.

* NO SE DETERMINO.

ENFERMEDAD CRÓNICA.- De los 4 pacientes con enfermedad hepática crónica, uno falleció por otra causa que no tiene relación al parecer con la Hepatopatía, pero sí al trasplante renal fué por un meningioma, no se determinó marcadores para el virus de la hepatitis B antes del trasplante y fué negativo el AgHBs post-trasplante, el paciente tuvo rechazo inmediato agudo, siendo necesario realizar nefrectomía - de éste, y el intervalo entre el trasplante y la hepatopatía fué de 5 meses, se presentó sin ictericia, únicamente con persistencia en la elevación de la TGO en 358 en varias determinaciones, con una duración de su hepatopatía de seis meses, no tiene biopsia hepática. Cuando falleció no había alteraciones clínicas ó bioquímicas de su hepatopatía.

Dos de los 4 tuvieron hepatitis crónica activa, determinada por biopsia hepática, los dos con AgHBs (+) post-trasplante y uno de ellos con AchBs (+) con un intervalo entre trasplante y hepatopatía de 3 y 5 años respectivamente. No se determinó AgHBs pre-trasplante en uno de ellos y en el otro fué negativo, los dos viven estables de su función hepática y uno presentó rechazo crónico que se encuentra bajo control. El otro paciente que nos falta mencionar, tiene una hepatitis crónica persistente por biopsia hepática con AgHBs (+) pre-trasplante y AgHBs (+) y AchBs (+) post-trasplante, con intervalo entre trasplante y hepatopatía de un año 9 meses, vive actualmente 2 y no ha tenido rechazo renal. Estos pacientes no tienen una segunda biopsia, en ninguna reportan cuerpos de inclusión.

En 5 pacientes con AgHBs (+) de 35 solicitudes pre-trasplante, corresponde a un 13% de éstos, uno con hepatitis aguda reversible, limitada; Otro desarrolló hepatitis crónica activa con persistencia de Ag y AchBs (+). En los otros tres no se desarrollaron hepatopatía, llamando la atención que en uno de ellos tenía AchBs (+) pre-trasplante, presentó rechazo renal severo el cual se nefrectomizó, falleciendo por septicemia. (Cuadro 1).

CUADRO 7

GRUPOS	PRE TRANSP.		RECHAZO AGUDO	RENAL CRONICO	POST-TRANSP.		EVOLUCION DEL PACIENTE
	Aq HBs (+)	Ag HBs (-)			Aq HBs (+)	Ac HBs (+)	
AGUDO	1	* 1	2	4	* 4 1	* 5	B- 3 MESES B- 6 MESES B- 5 AÑOS 6 MESES D- 6 AÑOS 8 MESES F 2 AÑOS F 9 MESES
FULMINANTE		* 1	0	0	1	0	F 4 MESES
SUB AGUDO		* 1	0	0	1	* 1	1 AÑO 9 MESES
CRONICO	1	* 2 1	1 (NEFRECTOMIA)	1	3	* 1 2	B- 3 AÑOS 1 MES B- 5 AÑOS 7 MESES B- 4 AÑOS F 4 AÑOS 2 MESES
NO ENF. HEPÁTICA	3	0	1 (NEFRECTOMIA)	0	* 1	* 1	B- 3 AÑOS D- 8 AÑOS 8 MESES F SEPTICEMIA 21 DIAS

C L A V E

* NO SE DETERMINO

B BUENA

F FALLECIO

En otro de estos casos se transfundió con AgHBs (+) por error, pero al paciente no se le ocasionó problemas hepáticos ni ha presentado rechazo. Y la antigenemia fue transitoria y el último igualmente no presentó ni hepatopatía ni rechazo.

En el periodo post-transplante tuvieron seis pacientes Antigenemia, tres con enfermedad hepática aguda siendo irreversible en dos y los otros tres con enfermedad crónica con formación de Ac. - en dos de ellos.

D I S C U S I O N

Aunque existe evidencia química de disfunción Hepática (7-67%) entre los receptores de transplante renal (9), nosotros no tenemos un estudio prospectivo; por lo que ignoramos la prevalencia real de la disfunción Hepática en la Unidad de Transplante del Hospital "20 de Noviembre".

En nuestro estudio retrospectivo, la prevalencia fué del 11%. - La enfermedad Hepática tiene muchos factores; varía de leve a severa y ni las causas ni la curación son fácilmente aparentes (Tabla 3).

Desde el punto de vista clínico, no existió en nuestra serie el antecedente de enfermedad Hepática previa. Los cinco pacientes que tuvieron AgHBs (+) antes del transplante, dos pacientes tuvieron — evidencia clínica de Hepatitis viral en el periodo Post-transplante. La antigenemia HBs (+) Pre-transplante por algunos autores no consideran que incrementa el riesgo de insuficiencia Hepática Post-transplante (39). Sin embargo, existen controversias a este respecto - - (46), Shons y Pirson respectivamente.

Aunque la supervivencia del injerto en aquellos pacientes con - - AgHBs (+) parece un factor protector en el periodo Post-transplante temprano, este efecto protector se pierde posteriormente, debido a - un incremento en la mortalidad en estos receptores con AgHBs positivo; siendo principalmente ocasionado por infecciones no relacionadas con la Hepatitis y eventos Cardiovasculares, por lo que considera - William D. Hillis que son malos candidatos al transplante (14) Fig. 1.

Como se observa en la figura (2), existe una asociación clara - entre el rechazo temprano del injerto y aquellos que tuvieron AgHBs, los pacientes con persistencia del AgHBs (+) se observó que la supervivencia del injerto era igual o mejor que aquellos sin AgHBs (17).

TABLA 3

CENTRO	AUTOR	Nº	%	HBS	CMV	O.VIRUS	INESP	TOXICAS	OTRAS	DEFUNCIONES
U. TEXAS	A.J. WARE	62	38	6	21	2	36	6		7 (7*)
U. CALIF.	T.H. BERNE	18	13	3	5	1	4	2	2	3 (2*)
J. HOPKINS	W.D. HILLIS	17	11	17						10 (1*)
P. BENT B.	P. IRELAND	24	13	5		5		3	11	12 (2*)
C.H."20 DE NOV	CASTELLANOS	12	11	6	1	0	4	1		5 (3*)

* CAUSADA POR DISFUNCION HEPATICA

Otro estudio demostró que los pacientes que tuvieron AgHBs (+) Pre y Post-transplante renal, no modificó significativamente la sobrevivida tanto del injerto como del paciente y que en este grupo de portadores AgHBs (+) no desarrollaron cirrosis o que se hayan muerto por insuficiencia Hepática (18) Fig. 3 y 4 .

En los recientes años se ha progresado en los conocimientos - con respecto a la asociación entre la Hepatitis del virus B y el - Ag. Ahora es claro que los pacientes portadores del AgHBs (+) se - pueden dividir en aquellos que tienen la partícula completa (DANE)- y aquellos que tienen una pequeña incompleta partícula.

En aquellos con la partícula completa se puede detectar invariablemente la presencia del Ago y no es únicamente que sea más infeccioso, sino que la enfermedad hepática es más agresiva; por lo - que consideramos en el trabajo de Thomas V. Berne que sus pacientes tenían poca incidencia del Ago.

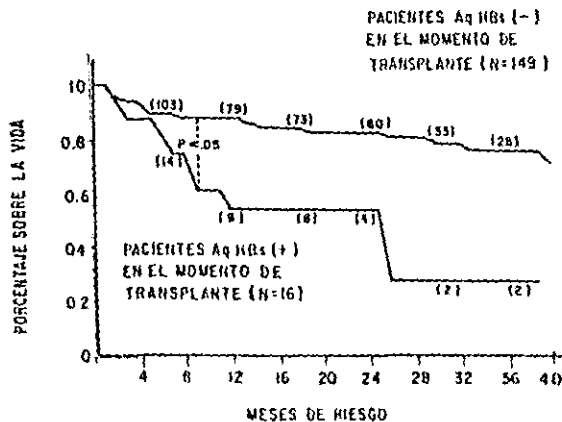
En el trabajo de Gerhard Opelz, como se observa en la fig.-5,- la sobrevivida del injerto fué mejor al año (64%) con AgHBs (+) Pre-transplante que aquellos sin AgHBs (52%). Sin embargo, esta diferencia no es estadísticamente significativa. Por otro lado, los - pacientes con AcHBs (+) Pre-transplante tuvieron una sobrevivida del injerto menor que aquellos sin formación de AcHBs. (40%) y (57%) - respectivamente al año; pero es un pequeño número de pacientes, por lo que no permite dar conclusiones firmes (45).

Aunque en el estudio retrospectivo de Yokoyama en que hubo una diferencia significativa en aquellos pacientes con disfunción hepatocelular con rechazo crónico, de aquellos que no tuvieron disfunción hepatocelular con rechazo crónico con (p menor 0.05) no se observó diferencia en la sobrevivida del injerto en ambos grupos (Fig.6) (24).

El intervalo entre transplante y la Hepatopatía varió ampliamente de 3 meses a más de 5 años. Hay sin embargo una tendencia que

FIG. 1

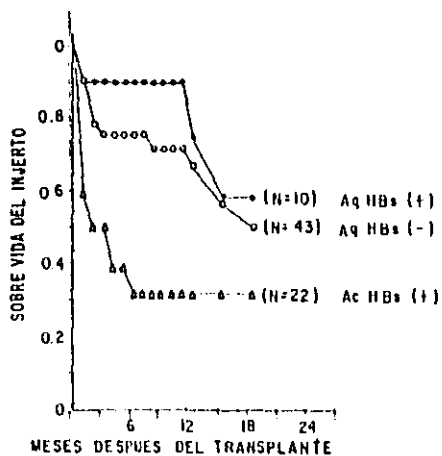
PORCENTAJES COMPARATIVOS ENTRE AQUELLOS RECEPTORES CON Hq HBs POSITIVO
(19 PACIENTES) Y CON Aq HBs NEGATIVO (149 PACIENTES)



FUENTE William D. Hill, JAMA 1979.

LOS PACIENTES CON Ac HBs (+) TUVIERON UN PEOR PRONOSTICO
($P < 0.5$) QUE AQUELLOS PORTADORES CRONICO O SIN CONTAGIO

FIG. 2



Thomas London

FUENTE: New England Journal of Medicine 1977

EFECTO DEL Aq HBs ANTES DEL TRANSPLANTE RENAL

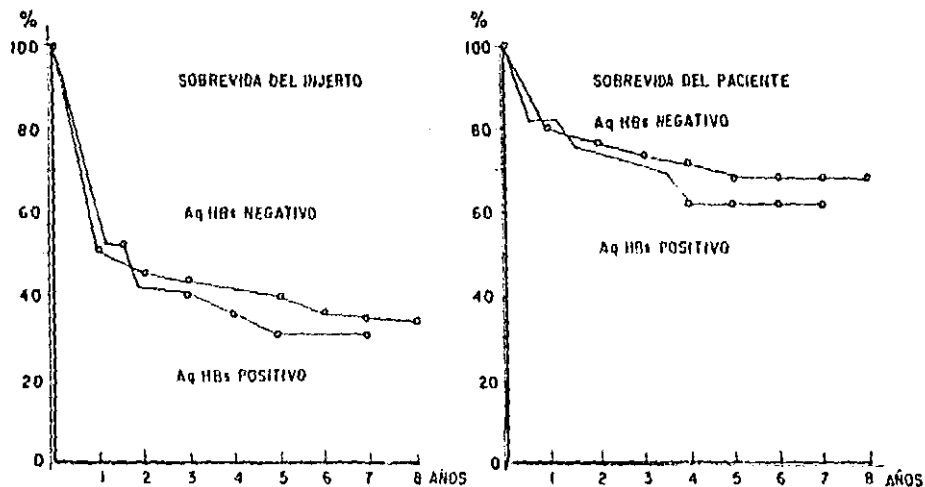


FIG 3 SOBREVIDA DEL PACIENTE EN 21 RECEPTORES CON Aq HBs (+) Y 171 RECEPTORES CON Aq HBs (-) DE TRANSPLANTE DE CADAVER.

FUENTE: Thomas V Berne: Transplantation 1977

PACIENTES QUE DESARROLLARON Aq HBs DESPUES DEL TRANSPLANTE RENAL

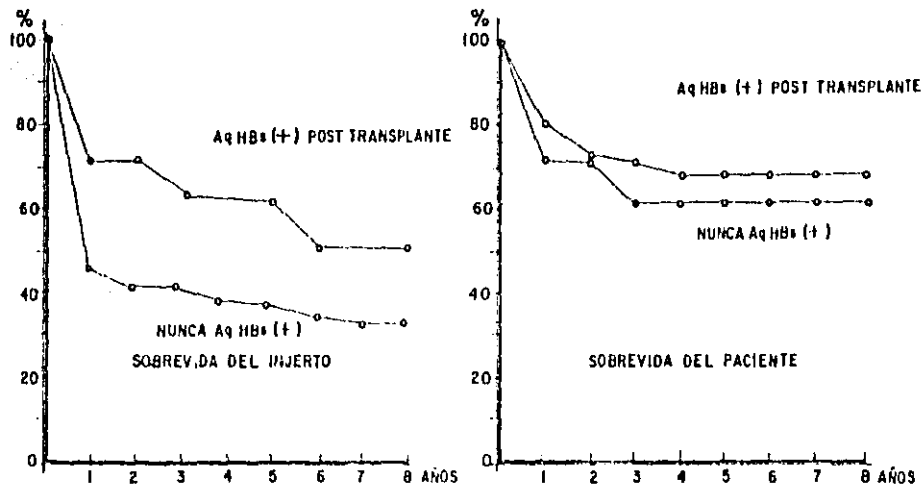
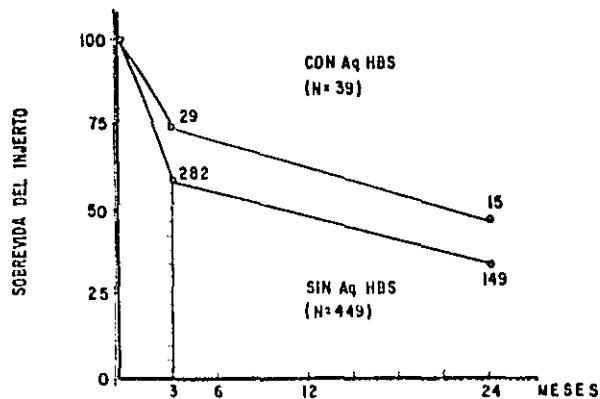


FIG. 2 SOBREVIVENCIA DEL PACIENTE DE 11 PACIENTES QUE ADQUIRIERON Aq HBs DESPUES DEL TRANSPLANTE Y 160 RECEPTORES QUE NUNCA LO DESARROLLARON.

FUENTE: Thomas V. Berne: Transplantation 1977

FIG. 5

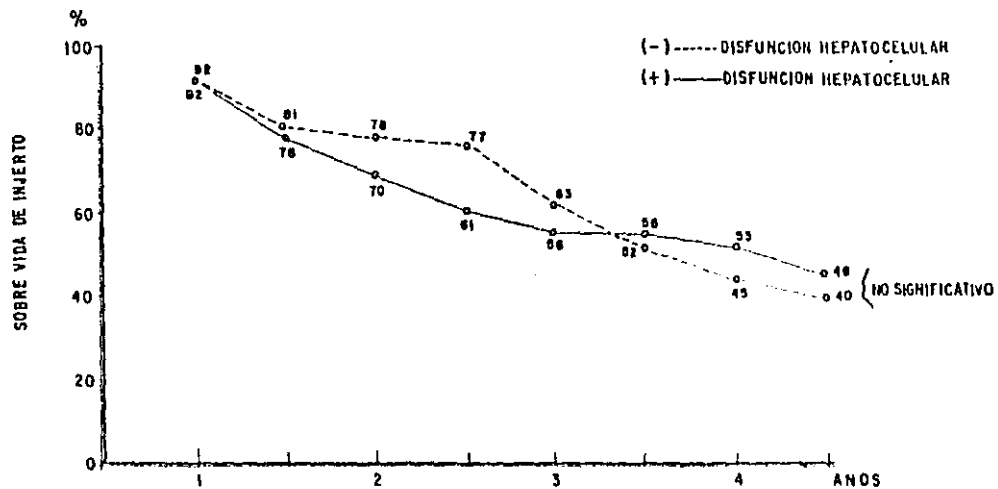


LA SOBREVIVENCIA DEL INJERTO DEL DONADOR DE CADAVER FUE MAS ALTA EN PACIENTES SIN Aq HBS ANTES DEL TRANSPLANTE, SIN EMBARGO ESTA DIFERENCIA NO ES ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVA

FUENTE: GERHARD OPEL *Transplantation* Vol 25 (3) March 1978

FIG. 6

SOBREVIDA DEL INJERTO



FUENTE: E. Yokoyama,
 Transplantation Proceedings Vol XI No. 2 (June 1979)

la Hepatitis ocasionada por Citomegalovirus ocurra mas temprano que las asociadas a otras etiologías (21). En nuestro grupo un caso - cuyo intervalo fué de 3 meses y que probablemente fué ocasionado -- por CMV.

Nos llamó la atención que no hubo ningún caso que se presentara dentro de los dos primeros meses del trasplante, aún cuando estaban recibiendo grandes dosis de inmunosupresores. Dosis altas de azatioprina puede estar directamente relacionada con la Hepatotoxicidad ó que aumente la susceptibilidad de tener una Hepatitis viral (7) (8).

En los pacientes que presentaron hepatopatía, se sustituyó la azatioprina por ciclofosfamida durante un lapso de tres meses, sin presentar alteraciones en la función renal. El mantenimiento de la función renal en ausencia de inmunosupresores se ha observado (7) - (8), pudiendo ser de importancia en el manejo terapéutico de las enfermedades infecciosas del Hígado.

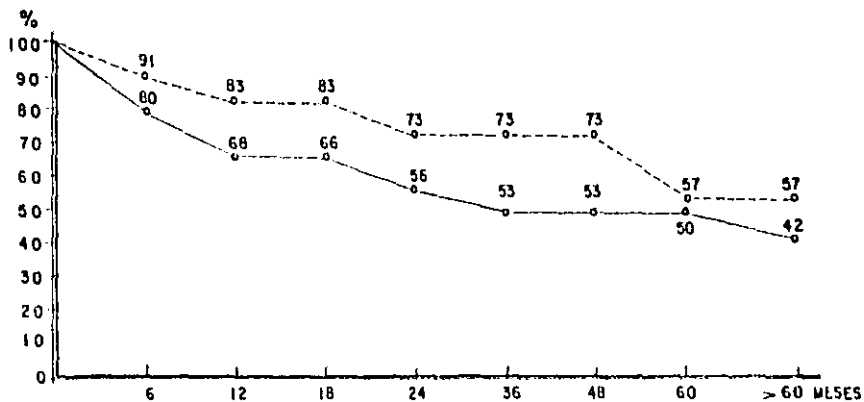
En ninguno de los casos que se presentó ictericia fué ocasionado por problema obstructivo extra-hepático, concordando con otros grupos (6) (7) (11), por tal motivo, no se requiere de estudios extensos para descartar etiología obstructiva.

Nosotros consideramos de utilidad la biopsia hepática para valorar pronóstico ó para substituir un inmunosupresor por otro.

En la table 3, nosotros establecemos varios diagnósticos etiológicos, sin embargo; el 41% de los pacientes, no se pudo establecer la etiología. Nosotros podemos decir que la hepatitis viral B, no es tan frecuente comparado con el grupo de portadores en la población, pero puede tener un desenlace fatal (34). En nuestra serie no soporta la idea que los pacientes con AgBs (+) en hemodialisis, deberían catagóricamente negarse al trasplante.

FIG. 7

SOBREVIDA COMPARATIVA ENTRE AQUELLOS RECEPTORES RENALES
CON HEPATOPATIA (12 PACIENTES) SIN HEPATOPATIA (91 PACIENTES)

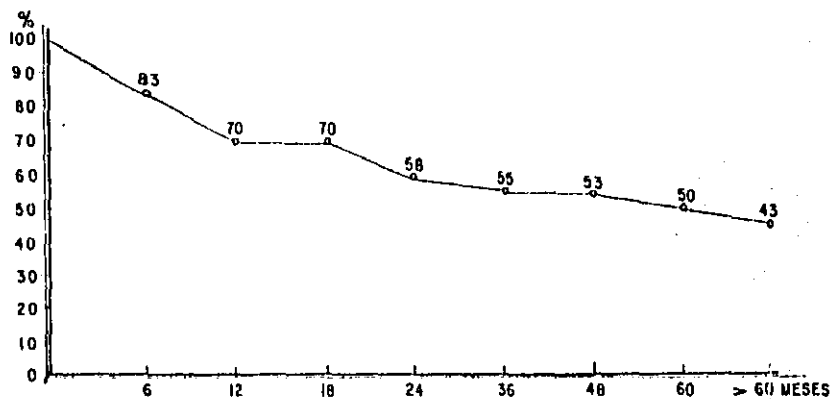


FUENTE: Xavier Castellanos Hosp. "20 de Noviembre" México
Luis Fridman F.

--- CON HEPATOPATIA
— SIN HEPATOPATIA

FIG. 8

SOBREVIDA GLOBAL EN 105 PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL



FUENTE: Xavier Castellanos Hosp. "20 de Noviembre" México.
Luis Fridman F.

La prevalencia de infección por CMV post-transplante, va de un 70 - 90%. En nuestro grupo correspondió al 21%, aunque esta cifra no es del todo real (ver cuadro 2). En la mayoría de los casos de infección, representa una reactivación del virus latente en el periodo del transplante; En aquellos sin experiencia previa con CMV, el virus puede pasar del donador al receptor a través del mismo injerto (34). Las infecciones con CMV ha correlacionado con el rechazo del injerto, en nuestro grupo fueron 22 pacientes con infección por CMV, dando rechazo en un 13%. En el estudio realizado por Rubin, no encontró diferencia significativa en la prevalencia de la enfermedad clínica de CMV en pacientes que recibieron el injerto de cadaver comparado con el donador vivo. En nuestro estudio encontramos que la infección por CMV no se correlaciona con el rechazo del injerto con una (P menor 0.05). La manifestación más común de la infección por CMV es la fiebre, con una duración mayor de 7 días, durante los primeros 6 meses del transplante. El CMV ha demostrado ser la causa más común de fiebre de origen a determinar en la serie de Rubin (21), aunque el CMV puede causar hepatitis tanto en inmunosuprimidos y los no inmunosuprimidos, es difícil afirmar acerca del papel que juega como causante de hepatitis viral aguda.

Hasta que la metodología sea adecuada el diagnóstico de la llamada Hepatitis viral No-A No-B quedará siendo especulativa.

Simmons y sus colegas (33) han señalado que en un grupo de pacientes con transplante renal infectados con CMV, no manifestaron anticuerpos al virus, no exhibieron rechazo del injerto y fueron más susceptibles a las superinfecciones, siendo la causa principal de muerte. Recientes estudios indican que el CMV puede aislarse de los leucocitos TmN y mononucleares de la sangre periférica y pueden asociarse a la hiperreactividad de los linfocitos selectivos en pacientes no inmunodeprimidos (21) con mononucleosis citomegalovírica (21).

**SINDROME INFECCIOSO ATRIBUIBLE A INFECCION DE CITOMEGALOVIRUS
ENTRE LOS PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL**

SINDROME INFECCIOSO	No. CASOS
FIEBRE PROLONGADA	8
NEUMONIA	7
LEUCOPENIA	6
HEPATITIS	1

FUENTE: Servicio de Gastro, y Unidad de Transplante
Hospital "20 de Noviembre" 1984.

Estas observaciones sugieren diferentes componentes de la defensa del huésped que no funciona adecuadamente en pacientes con infección por CMV.

El grado de supresión inmunológica es directamente proporcional al tamaño de inoculación viral (35), la demostración hecha por Hamilton con ratas provocando una sobrevida prolongada de injerto en piel, al infectarlas con CMV ocasionando una disminución en la respuesta de los linfocitos T y B en vivo y vitro, éstas fallecieron por superinfecciones; al parecer el CMV tiene un efecto sinérgico con varios germenos (35).

De ahí nosotros postulamos que la importancia mayor en la infección por CMV en el paciente con trasplante renal, es cual se encuentra amenazada por otros agentes microbianos.

La leucopenia inducida por CMV es importante en los eventos patogénicos, el CMV puede modificar el mecanismo de respuesta a la agresión, de ahí que debe considerarse la leucopenia un signo de mal pronóstico y ser indicativo de disminuir la terapia inmunosupresiva. Los 6 pacientes que tuvieron leucopenia en nuestra serie fallecieron desarrollando superinfecciones; uno que tuvo neumonía también tuvo leucopenia por más de una semana, falleciendo con aparición de superinfección.

Hay dos causas que tienen poco problema diagnóstico, el virus del herpes simple que es una causa rara de hepatitis en el post-trasplante, pero es muy severa, se debe pensar en ella cuando existe ictericia con lesiones mucocutáneas tipo vesiculares, pudiendo establecer el diagnóstico con los cuerpos de inclusión de las lesiones de mucosa ó biopsia hepática. La otra causa bien reconocida es la insuficiencia hepática debido a sepsis bacteriana ó por hongos, aunque el mecanismo involucrado no está bien aclarado (7).

La causa de Hepatitis en un grupo considerado, no es posible - determinar y de hecho la enfermedad probablemente está ocasionada - por causas múltiples. Se sugiere entre los factores etiológicos co- munes, a los agentes virales aún sin identificarse (3) y a la toxicidad por drogas con azatioprina recibiendo básica consideración.

Mientras trabajos iniciales por Starzl et al (47) mostraron que la azatioprina a dosis altas (2-4 mg/Kg/día) en perros puede causar necrosis hepatocelular, otros trabajos (38) concluyen que la azatioprina no es un agente hepatotóxico importante en el hombre. A partir - de que la azatioprina puede retirarse con relativa seguridad (7) pa- rece recomendable la cesación de la azatioprina con ó sin sustitu- ción por ciclofosfamida.

Otras drogas conocidas como hepatotóxicas como alfa metil dopa, isoniazida, acetaminofen, sulfisoxazole y clorpropocaina se deben - suspender, aunque en nuestro estudio consideramos que estas drogas - poco tuvieron que ver con la insuficiencia hepática. El curso de la hepatitis viral en los pacientes urémicos, es atípico en donde la ic- tericia es rara, los niveles enzimáticos son leves a moderados y la duración de la enfermedad es prolongada. Estas diferencias se han - atribuido a la inmunosupresión Introgénica.

Popper y Schafner han enumerado las dificultades en establecer la hepatotoxicidad de una nueva droga:

- 1.- Otras causas de anomalías de Hígado deben primero excluirse.
- 2.- Los rasgos histológicos están pobremente estandarizados y suje- tos a una variedad de interpretaciones.
- 3.- La lesión hepática ocurre en un pequeño porcentaje de pacientes que están recibiendo la droga.
- 4.- La lesión hepática puede aclararse a pesar de continuar con la administración de la droga ó no presentarse de nuevo la lesión- al reiniciar con la administración de la droga.

- 5.- La misma droga puede producir un cuadro histológico diferente a otros y.
- 6.- En los animales de experimentación difieren de uno a otros y en el hombre igualmente en la sensibilidad de las drogas hepatotóxicas.

Hace 10 años, Moore y Hume (20) discutieron las causas de muerte después del trasplante, siendo la insuficiencia hepática la tercera causa de muerte.

Entre los 12 receptores con disfunción hepatocelular en nuestra serie, únicamente dos pacientes tuvieron AgHBs (+) pre-trasplante, así que la relación entre antigenemia para la hepatitis del virus B y función del injerto, no puede evaluarse en esta serie.

Nosotros revisamos la relación entre disfunción hepatocelular y rechazo tanto agudo como crónico. No encontramos una incidencia menor de rechazo en el grupo de disfunción hepatocelular, que en el grupo sin disfunción hepatocelular; El porcentaje en la sobrevida de los pacientes tampoco existió diferencia significativa en aquellos con disfunción hepatocelular, de aquellos sin disfunción hepatocelular Fig. (7) y Fig. (8).

Dos puntos consideramos para explicar porqué no existió diferencias en la sobrevida del injerto.

- 1.- El tamaño de la muestra es pequeña.
- 2.- Hay otras causas aparte de la disfunción hepatocelular que se supone lleva a la pérdida del injerto.

La enfermedad hepática especialmente hepatitis crónica, se han reportado aún como una complicación importante del trasplante (1), (3), (5) Sopko, Ware y Luby respectivamente. En el estudio de Degos (4) demostró que el 40% sufrían ya en el momento del trasplante, de hepatitis crónica y que la prevalencia se incrementó únicamente del 52 al 55% después del año y tres años respectivamente.

Por lo tanto Degos considera que la Hepatitis crónica no puede ser - considerada como consecuencia directa del trasplante renal.

Actualmente la prevalencia de la infección por Hepatitis B en Hemodialisis y trasplante, es mucho menor del 40%. El poco incremento de AgHBs (+) después del trasplante (45% - 52%) ya ha sido relatado por otros. Fine (19).

En un reporte realizado por Degot, menciona que la única lesión directamente relacionada con el trasplante renal, es la Peliosis Hepatis. No se ve en pacientes que se encuentran en unidades de hemodialisis ni en el momento de trasplante. Determinar si el trasplante puede modificar el curso de la hepatitis crónica pre-existente, es difícil de contestar, en nuestro estudio no observamos progresión de hepatitis crónica persistente a hepatitis crónica activa, a pesar del uso de drogas hepatotóxicas. En nuestra serie existió buena correlación entre la infección de la hepatitis B y la presencia de hepatitis crónica; La presencia de AgHBs (+) en el momento de trasplante, parece un indicador seguro de enfermedad hepática (4).

London, en su estudio concluye que los pacientes con AcHBs (+) - son de muy alto riesgo para el rechazo, particularmente con donadores masculinos, con HLA no idéntico y que los pacientes con AgHBs (+) son buenos candidatos para el trasplante, como aquellos que no tienen, - (17). En nuestra serie hubo un caso con AcHBs (+) presentando rechazo agudo temprano.

La asociación de AcHBs (+) pre-trasplante con rechazo temprano del injerto, puede estar relacionado con el reconocimiento del Ag de HLA. Una hipótesis adicional es que el antígeno ligado a Y, influye en la respuesta del huésped tanto al AgHBs y al AgHLA.

La exposición frecuente y reciente a la hepatitis del virus B, - puede estimular a linfocitos y la respuesta de macrófagos a los AgHB, también puede reconocer a la células antigénicas del donador, pudiendo resultar de un rechazo agudo (22).

En los recientes años, se ha encontrado elevación de los Ac. para el sarampión y rubeola, sin que tenga relación con la enfermedad; incluyendo hepatitis crónica activa, LUPUS, Ar, Síndrome de Reiter y Mononucleosis Infecciosa, no existe una explicación satisfactoria.

Se ha considerado que después de la recuperación de la primo-infección, la población de linfocitos (memoria celular) responde en forma perpetua al Ag. viral durante toda la vida, existe mucha evidencia que soporta la existencia de la memoria celular, pero queda incierto si deja inmunidad para toda la vida.

Existe la posibilidad que después de la infección, el virus persiste en forma indefinida, en alguna parte del cuerpo. Allison sugiere que el virus puede sobrevivir en los macrófagos del hazo ó de otros órganos; los genomas virales se pueden replicar lentamente y el Ag. viral o el virion completo, puede liberarse periódicamente de los macrófagos y estimular la memoria celular para producir Ac.

La liberación del virus puede infectar al macrófago vecino, pero la diseminación de la infección puede estar controlada por la producción de Ac. por la memoria celular.

¿Cómo Allison puede explicar el aumento en los títulos de los Ac. en condiciones no relacionado a la infección de la Rubeola?. Una posibilidad es que el rechazo de transplante, la hepatitis crónica activa y otras enfermedades inflamatoria crónicas, están asociadas a muerte celular, liberándose partículas virales secuestradas, los macrófagos son llamados para remover los escombros celulares, dando elevación en los títulos de los Ac. para la Rubeola. Puede resultar en un incremento en la actividad fagocitaria, por la liberación de los virus que residen en los macrófagos; Además la respuesta de la memoria celular puede estar lenta, debido a la terapia de la enfermedad primaria.

Puede ser adecuada la respuesta de los Ac. con títulos altos de Ac. — neutralizantes puede eventualmente producirse, sin embargo la infección puede estar controlada.

Si este mecanismo es correcto, los títulos elevados de Ac. de Rubéola, Sarampión, etc., puede ser un efecto ocasionado por otras enfermedades y no ser parte en la patogenesis ó causa.

Queda por demostrar si la Hepatitis No-A No-B puede progresar a la cronicidad, se ha descrito en pacientes no transplantados. El determinar Ac. para Hepatitis tipo A y AgHBs, podría ayudar a identificar este grupo de pacientes y definir mejor su Historia natural; sin embargo, la identificación de la Hepatitis No-A No-B en los receptores de trasplante renal, no puede ser tan simple como una Hepatitis Post-transfusional debido a que otras infecciones virales tales como Citomegalovirus, Herpes simple, el virus del - - Epstein Barr y drogas que inducen a lesión hepatocelular deben excluirse, eliminando a los donadores sanguíneos con disfunción hepatocelular y reducir las transfusiones sanguíneas pueden disminuir la incidencia de Hepatitis, aunque en nuestro estudio las transfusiones no tuvieron valor significativo para ocasionar lesión hepatocelular con respecto a los que no la desarrollaron.

Es aconsejable practicar AgHBs, pruebas de fijación de complemento para CMV, Herpes simple, Ac. de Epstein Barr y Ac. de la Hepatitis A, con AcHBs, como basales y cuando hay evidencia clínica ó bioquímica de disfunción hepatocelular.

Estudios prospectivos se necesitarán para valorar el curso de la Hepatitis en los pacientes con trasplante renal; Con realización de biopsia hepática a intervalos de 6 meses para que nos deluz sobre este eminente y complejo problema.

Nosotros consideramos que deben tomarse medidas extraordinarias para evitar en estos pacientes Hepatitis viral; se debe exponer regímenes meticulosos en las Unidades de Hemodialisis, deberá excluirse todas las transfusiones que contenga AgHBs (+), elevación de la enzima transaminasa glutámico oxaloacética ó deberá congelarse.

Los pacientes con evidencia de enfermedad hepática, tendrán que aislarse de otros pacientes que se encuentran en diálisis o en las Unidades de — transplante todo el tiempo que se persista, ya sea en las anomalías — funcionales hepáticas ó el AgHBs, durante la Hospitalización deberán estar en cuartos separados.

Necesitan estos pacientes una supervisión estrecha por Médicos del Staff, con exámenes una vez al mes estando en diálisis, semanalmente en el Post-transplante inmediato, posteriormente una vez al mes durante el primer año y posteriormente cada tercer mes. Aquellos donadores con antecedentes de Hepatitis ó portadores de AgHBs, así como otros antígenos — tisulares, deberán excluirse como tales. Todas las drogas hepatotóxicas deberán enlistarse y evitar en todo lo posible. Nosotros consideramos — prudente el retiro de azatioprina debido principalmente a la inmunosupre — sión que puede ser responsable del curso desfavorable de la Hepatitis — viral en estos pacientes o una reducción en la inmunosupresión al mínimo para mantener la función renal.

Es importante considerar como centro de ésto el aparato inmune del — paciente, en una tesis previa realizada en la Unidad de Hemodiálisis de este centro Hospitalario "20 de Noviembre", se relacionó el porcentaje — de linfocitos T y la infección tomando en cuenta: frecuencia, agente — etiológico (viral ó bacteriano) y severidad (cronicidad); nos dimos cuen — ta que estos pacientes pueden dividirse en 2 grupos bien definidos: - - a).- Con inmunodeficiencia: Con linfocitos T disminuidos, infecciones — virales incluyendo hepatitis y persistencia.

b).- Los no inmunodeficientes que además de no tener tantos problemas, — su sobrevivida en este procedimiento terapéutico es también más prolonga — do.

La inmunodeficiencia puede tener varios orígenes:

- a).- Desde siempre quizá sea causa del problema renal.
- b).- Posterior a la insuficiencia renal,
 - Por transfusiones repetidas.
 - Por medicamentos.
 - Por Hemodiálisis.

- Por ataque al estado general (¿Uremia?).

La inmunodeficiencia Post-transplante si es no adquirida (es decir inciso a) quizá sea provechosa en la sobrevida, aunque también predisponga a la Hepatitis. Si es consecuencia de la insuficiencia renal, se mejorará con el transplante; trayendo consigo curación a la Hepatitis, pero también rechazo.

Claro que hay que tomar el conjunto, pues la insuficiencia hepática no puede considerarse nunca benéfica, pues los medicamentos la exacerban así como que es el principal órgano por donde se metabolizan quizá provocando una acumulación de medicamentos con sus respectivos efectos colaterales.

Así que la hepatitis más que una causa de rechazo o no rechazo - - (marcador pronóstico), realmente es la presencia y tipo de inmunodeficiencia del paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Spoko J. And. Anuras, S, American Journal Of Medicine 1978, Liver Disease in Renal Transplant Recipients Jan 1978, 64, 139-146.
- 2.- Anurat, S, et al Archives of Internal Medicine, Liver Disease in Renal Transplant Recipients Jan 1977, 137, 42-48.
- 3.- Ware A?J, et al Gastroenterology. Spectrum of Liver Disease In Renal Transplant Recipients, 1975, 68 (4) 755-753.
- 4.- Dogos F et Al Transplantation. Is Renal Transplantation Involver In Post-Transplantation. Liver Disease Aprospective Study, 1980, 29 (1) 100-102.
- 5.- James P. Luby. The Journal Of Infectious Diseases. Relationship between Cytomegalovirus And Hepatic Function, Abnormalities In The Period after Renal Transplant. May, 1974, Vol. 129 (5) 511-518.
- 6.- Patricia Iroland et. al. Arch Intern Med. Liver Disease. In Kidney Transplant Patients Receiving Azathioprine, July, 1973, Vol. 132 24-37.
- 7.- P.R. Millard Et Al. Transplantation, Azathioprine Hepatotoxicity In Renal Transplantation. November 1973, vol. 16 (5) 527-530.
- 8.- Zoltan Zarday et el. Jama. Irreversible Liver Damage. After Azathioprine. November 6, 1972. vol. 222 (6) 690-691.
- 9.- Thomas V. Berne et al. Surgery Gynecology and Obstetrics Hepatic Dysfunction in Recipients Of Renal Allografts. August 1975, Vol. 141 (2) 171-175.
- 10.- R.M. Galbraith et al. The Lancet, Fulminant Hepatic Failure In Leukaemia And Choriocarcinoma Related To Withdrawal Of Cytotoxic Drug Therapy. Sept. 20, 1975. 528-530.
- 11.- Milan Fiala et al. The Journal Of Infectious Diseases Epidemiology Of Cytomegalovirus Infection after Transplantation And Immunosuppression. October 1975, vol. 132 (4) 421-433.
- 12.- J. Nagington. The Lancet. Reactivation Of Hepatitis B. After Transplantation Operations. March 12, 1977. 558-560.
- 13.- H. Kerzel et al. Acta Med. Scand. Cytomegalovirus Infection Among Renal Allograft Recipients. 1969, vol 185 pp 7-19.
- 14.- Williams D. Hillis et al. Jama, Hepatitis B. Surface Antigenemia In Renal Transplant Recipients. July 27, 1979. Vol. 242 (4) 329-332.
- 15.- John E. Craighead et al. Jama. Cytomegalovirus Infection after Renal Transplantation Sept. 4, 1967. Vol. 201 (10) 725-728.

BIBLIOGRAFIA

- 16.- Richard M. Dickerman et al. Surgery Portal Hypertension Following Renal Transplantation. Sept. 1978. vol. 83 (4) 322-328.
- 17.- W. Thomas London, et. al. The New England Journal of Medicine. Association of Graft Survival with Host Response to Hepatitis B. - Infection in Patients with Kidney Transplants. Feb 3, 1977. vol. 296 (5) 241-244.
- 18.- Thomas V. Berne et. al. Transplantation. The Effect Of Hepatitis - B. Antigenemia on Long-Term Success And Hepatic Disease In Renal - Transplant Recipients. Dec. 1977. vol. 24 (4). 412-415.
- 19.- Richard N. Fine et. al. Transplant. HBs. Antigenemia In Renal - - Allograft Recipients. 411-416.
- 20.- Thomas C. Moore et. al. Annals Of Surgery. The Period And Nature - Of Hazard in Clinical Renal Transplantation. July 1969, vol. 170 (1). 1-29.
- 21.- Robert H. Rubin, et. al. Transplantation Infectious Disease Syndromes Attributable To Cytomegalovirus And Their Significance Among - Renal Transplant Recipients. Dec. 1977. vol. 24 (6) 458-463.
- 22.- W. Thomas London. Arch. Intern Med. Rubella, Antibodies Liver - - Disease And Renal Transplantation. Jan. 1979. vol. 139, Editorial 27.
- 23.- Athol J. Ware et al. Annals Of Internal Medicine. Etiology Of - - Liver Disease In Renal-Transplant Patients. Sept., 1979. vol. 91 (3) 364-371.
- 24.- E. Yokoyama et. al. Transplantation Proceedings. June, 1979. vol. II (2) 1284-1285.
- 25.- T.V. Berne et al. Transplantation Proceedings, Hepatic Dysfunction In Renal Transplant Recipients.: A Serious Problem. June, 1979, vol. 11 (2) 1282-1283.
- 26.- Robert L. Kirkman et. al. Transplantation. Late Mortality And Morbidity In Recipients Of Long-Term Renal Allografts.* December 1982, vol. 34 (6) 347-351.
- 27.- Martin F. Mezes et. al. Annals Of Surgery. Jaundice After Renal - Allotransplantation. December 1978, vol. 188 (6) 793-790.
- 28.- M.K. Chan et. al. The British Journal Of Clinical Practice. Hepatic Malignancy After Renal Transplantation In An HBs AG Positive Patient. 294-295.

BIBLIOGRAFIA.

- 29.- Robert Bruce Ettenger et. al. The Journal Of Pediatrics. Hepatitis B Infection In Pediatric-Dialysis And Transplant Patients;Significance Of e Antigen.
October 1980. vol. 97 (4) 550-554.
- 30.- James P. Luby et. al. Arch Intern Med. Rubella Antibodies And Adverse Events Late After Renal Transplantation.
Jan 1979. vol. 139. 33-35.
- 31.- R. Matezans Acedos et. al. REVISTA Clínica Española. Hepatopatías en Transplantados Renales.
1977. tomo 147 (3) 234-244.
- 32.- K. Venkataswara Rao et. al. Transplantation. Hemosiderosis; An Unrecognized Complication In Renal Allograft Recipients.
February 1982. vol. 33 (2) 115-117.
- 33.- Samuel Vaisrub. Jama. Hepatitis In renal Transplant Recipients.
February 1980. vol. 243 (6). 551-552.
- 34.- Alexander F. Dones et. al. The Lancet, Hepatitis B. Reactivation -- After Renal Transplantation.
Jun 1977.
- 35.- Sirus Naraqi et. al. Annals Of Surgery. Clinical Manifestation Of - Infections with Herpesviruses After Kidney Transplantation.
August 1978. vol. 188 (2) 234-239.
- 36.- John D. Welchel et. al. Transplantation. Effect Of Primary And Recurrent Cytomegalovirus Infections Upon Graft And Patient Survival -- After Renal Transplantation.
December 1978. vol. 28 (6) 443-446.
- 37.- G. Hess et. al. Original Papers. Hepatitis B. Virus Marker In 97 -- Long-Term Hemodialysis Patients.
1979 58-63.
- 38.- Paul A. Thomas Jr. et. al. Arch Surg. Hepatic Dysfunction During - Isonizid Chemoprophylaxis In Renal Allograft Recipients.
May 1979, vol II. 597-599.
- 39.- Alan R. Shons et. al. The New England Journal Of Medicine. Hepatitis And Renal Transplants.
May 19, 1977. vol. 216 (20) 1169-1170.
- 40.- Claudio Ponticelli et. al. The New England Journal Of Medicine. Hepatitis And Renal Transplants.
May 19, 1977. vol. 216 (20) 1170.
- 41.- A. Rashid et. al. The New England Journal Of Medicine. Hepatitis And Renal Transplants.
May. 19, 1977. vol. 216 (20) 1170-1171.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 42.- S.N. Chatterjee. The New England Journal Of Medicine.
Hepatitis And Renal Transplants.
May 19, 1977. vol. 216 (20) 1171.
- 43.- Charles Toussaint. The New England Journal Of Medicine.
Hepatitis And Renal Transplants.
May. 19, 1977. vol. 216 (20) 1171.
- 44.- Yves Pirson et. al. The New England Journal Of Medicine.
Hepatitis And Renal Transplants.
May 19, 1977. vol. 216 (20) 1171-1172.
- 45.- Gerard Opelz. Transplantation. Graft Survival Rates And HLA
Antigen Frequencies In Renal Cadaver Transplant Recipients -
With Hepatitis B. Antigenemia.
March 1978. vol. 25 (3) 159-161.
- 46.- Yves Pirson et. al. The New England Journal Of Medicine.
Long Term effect Of HBe Antigenemia On Patient Survival after
Renal Transplantation.
1977, 286, 194.
- 47.- Starzl T.E. et. al. Surgery Factors Determining And Long-Term
Survival After Orthotopic Liver Homotransplantation.
1965, 58, 131.