

11227
29/104



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL CENTRAL SUR DE CONCENTRACION
NACIONAL

PETROLEOS MEXICANOS

ALTERACIONES HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :
DR. JAVIER VARGAS MARTINEZ



México, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	17
RESULTADOS	26
CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFIA	53

INTRODUCCION

INTRODUCCION:

La insuficiencia renal crónica y su tratamiento médico-dietético conservador y/o substitutivo se inicia cuando se documenta que el paciente tiene una enfermedad renal intrínseca irreversible con un filtrado glomerular menor de 30 ml. esto es una enfermedad renal en etapa terminal (1)

La etiología de esta enfermedad es muy variada: glomerulopatías, hipertensión arterial sistémica, enfermedades tubulo-intersticiales, diabetes mellitus, uropatías obstructivas, Tuberculosis genitourinaria, enfermedades de la colágena, enfermedades congénitas, etc...

Cuando se detecta en un paciente elevación de los niveles séricos de urea y creatinina y su depuración de creatinina se encuentra entre los 10 - 30 - ml/min. el manejo de la Insuficiencia Renal Crónica puede hacerse en forma aún conservadora (tratamiento médico y dietético); pero cuando las cifras de depuración de creatinina desciende de los 10 ml/min. se hace necesario el instituir medidas más agresivas de tratamiento (tratamiento substitutivo de la función excretora renal). En esta fase terminal de la enfermedad renal es posible mantener todavía con vida al paciente mediante los procedimientos de diálisis.

La aplicación actual de la diálisis puede dividirse en dos grupos principales:

- 1.- Diálisis realizada a través de la circulación sanguínea (Hemodiálisis).
- 2.- Diálisis realizada a través de la cavidad peritoneal (Diálisis Peritoneal). (2).

La decisión para llevar a cabo uno u otro tipo de diálisis es compleja, siendo necesaria la evaluación integral y adecuada en cada caso por parte del -- equipo médico, de las posibilidades de éxito con la modalidad elegida.

Los avances logrados hasta el momento en cirugía vascular y la utilización - de materiales sintéticos para la instalación de fístulas arteriovenosas han permitido accesos vasculares adecuados para lograr mantener al paciente insu - ficiente renal en buenas condiciones manejándolo por medio de un riñón arti - ficial en sesiones repetidas de hemodiálisis.

Así mismo, la utilización del peritoneo para llevar a cabo el manejo de la - insuficiencia renal crónica ha contado con excelentes adelantos, llegando en la actualidad a la utilización de cateteres flexibles de silastic, con lo - que se evita la punción repetida de la cavidad abdominal para la colocación de catéteres rígidos. Con ésto el enfermo es capaz de manejar por sí solo - en forma extrahospitalaria su diálisis peritoneal dentro de los programas de Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (CAPD).

Aunque la supervivencia de los pacientes sometidos a diálisis crónica ha me-

orado en los años recientes, la calidad de vida y el grado de rehabilitación que llegan a alcanzar siguen siendo deficientes (3), ya que son comunes las complicaciones como sepsis peritoneal, formación de abscesos intraperitoneales, etc...

Con estas formas de manejo se suplen las funciones renales de excreción y absorción, pero no así las de secreción, endócrinas y hematopoyéticas; por lo que las repercusiones a nivel de varios sistemas (cardiovascular, nervioso, óseo, hemático, endócrino, etc.) por la progresión de la enfermedad de base son múltiples, las que se aunan a las limitaciones de la diálisis para impedir que la calidad de vida de los pacientes alcance el nivel deseado. Sin embargo, algunas de las ventajas de este tipo de procedimientos son ya una realidad: mejor nutrición del paciente urémico, adecuado control de su anemia e hipertensión arterial, disminución de la neuropatía urémica y adecuada readaptación a su vida social y laboral.

Por lo tanto, mientras que en la actualidad los procedimientos dialíticos son solo paliativos, el trasplante renal surge en las dos últimas décadas como la única posibilidad de curación en la mayor parte de los casos de Insuficiencia Renal Crónica en Fase Terminal (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).

La historia de los trasplantes renales inicia a principios de este siglo con el Dr. Alexis Carrel, quien después de perfeccionar la técnica quirúrgi

ca de anastomosis vasculares, consiguió autotrasplantes renales con larga supervivencia en perros, observando además que los alotrasplantes renales realizados con la misma técnica solo funcionaban escasos días.

En Holanda el Dr. Kolff en 1943 desarrolla el primer riñón artificial, efectuando las primeras hemodiálisis logrando con esto mantener con vida a pacientes insuficientes renales.

Peter Medowar durante la Segunda Guerra Mundial efectúa estudios sobre rechazo de injertos cutáneos en animales de experimentación, dando las bases de la inmunología del trasplante.

No fue sino hasta 1953 que en Boston y Paris se efectúan los primeros trasplantes renales con donador familiar. En 1954 Murray en Boston realiza un trasplante exitoso con larga duración entre gemelos monocigóticos.

En 1959 en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston se realizaron trasplantes renales preparando previamente al receptor con irradiación total e inyección de células de médula ósea del donador, logrando pobres resultados en la inmunosupresión para evitar el rechazo. En este mismo año Schwartz y Dameshek describen la posibilidad de conseguir un estado de tolerancia en conejos tratados con 6-mercaptopurina.

Debemos a Calne la aplicación de la inmunosupresión en trasplantes renales en perros con el uso de la 6-mercaptopurina y posteriormente con la azatioprina, la cual se utiliza como inmunosupresor en humanos hasta 1961; pero es hasta 1962 la fecha en que se realiza el primer trasplante con éxito de un riñón de cadáver. En los años siguientes se trasplantan varios pacientes con donador renal familiar, manejandose la inmunosupresión con azatioprina y las crisis de rechazo con prednisona a altas dosis.

En 1964 es Dausset quien introduce un sistema para la determinación de antígenos de histocompatibilidad, con lo que se logra un gran avance en la selección del donador.

Stariz en 1966 inicia los estudios para la elaboración del suero antilinfocitario, que fue perfeccionandose hasta los años setentas.

En 1976 Borel muestra que la Ciclosporina A tiene acción inmunosupresora, -- Calne y colaboradores estudian posteriormente su efecto inmunosupresor para lograr la supervivencia de los trasplantes de órganos en animales. Durante los años setentas se descubre el efecto beneficioso de las transfusiones en el trasplante renal y más recientemente la aplicación diagnóstica y terapéutica de los anticuerpos monoclonales.

Una gran variedad de agentes inmunosupresores han sido utilizados para el -- control del rechazo durante los últimos 40 años.

- 1.- Métodos físicos de irradiación corporal-total (más recientemente linfoide total) ó drenaje del conducto torácico.
- 2.- Agentes químicos como 6-mercaptopurina, azatioprina o ciclofosfá mida, particularmente en combinación con prednisona.
- 3.- Agentes biológicos como el suero antilinfocitario policlonal o los anticuerpos monoclonales anti-celulas T.
- 4.- Ciclosporina A un agente químico de reciente utilización como potente inmunoregulador.

En general los tres primeros grupos muestran una falta de especificidad, -- causando depresión concomitante no solamente de múltiples sistemas orgánicos sino también de elementos no específicos (leucocitos polimorfonucleares y macrófagos) así como de respuestas inmunológicas específicas; situaciones que no se presentan con el uso de la Ciclosporina A (8).

De los tratamientos mencionados su principal mecanismo de acción es el siguiente:

Irradiación Linfoide Total.-

Se utiliza como manejo pretrasplante, inicialmente como irradiación corporal

total con infinidad de efectos indeseables. Consiste en aplicar radiación en forma de Y invertida con una dosis total de 2,000 a 4,000 rads administrando 100 a 125 rads diariamente. La idea es destruir la población de linfocitos en los principales órganos linfoides. Existen reportes de la Universidad de Minnesota con 70% de sobrevivencia a un año (Najarian) post-trasplante, pero con muchos efectos colaterales.

Drenaje del Conducto torácico.

Técnica introducida por McGregor y Gowans hace aproximadamente 20 años. Consiste en depletar al organismo de linfocitos por medio del drenaje del conducto torácico. Se centrifuga el material obtenido y la linfa libre de células se reinfunde. Estudios posteriores demostraron que no previene el rechazo agudo del trasplante.

Inmunosupresión Profiláctica.

- 1.- Azatioprina: Análogo de la purina, inhibe la replicación del ácido nucleico. Proviene de la 6-mercaptopurina. Utilizado como inmunosupresor interviene en la respuesta proliferativa de los linfocitos. Se metaboliza en hígado a 6 mercaptopurina que es su metabolito activo.
- 2.- Ciclofosfamida: Utilizado no muy comunmente como sustituto de la azatioprina cuando se presenta hepatotoxicidad por ésta. Es un agente al-

quillante que inhibe la síntesis del DNA uniéndose al ácido nucleico, por lo tanto inhibe como la azatioprina la replicación de las células blancas.

- 3.- Ciclosporina "A": Ciclopéptido formado por 11 aminoácidos. Es extraído de los cultivos del hongo *Tolypocladium inflatum*. Descubierto a principios de los años setentas, es utilizado como inmunosupresor hasta 1978. Esta sustancia inmunoreguladora actúa específicamente en una etapa temprana de la activación de los Linfocitos T. Muestra escasa mielotoxicidad y no afecta negativamente a las células fagocíticas del sistema retículo endotelial. Cuando se utiliza como inmunosupresor se ha visto que bloquea la producción del factor proliferativo soluble, Interleucina II por los Linfocitos T "helper" activados; también es inhibida la adquisición de receptores para la Interleucina II a nivel de las células T citotóxicas y se encuentra disminuida la respuesta de las células T helper/inductoras a la Interleucina I. Así mismo se ha demostrado que inhibe la producción de interferón por los Linfocitos (9, 10, 11, 12).
- 4.- Corticosteroides: Se utilizan en los pacientes con trasplante como terapia coadyuvante a la ciclosporina y/o azatioprina. Hasta antes del advenimiento de la ciclosporina A, junto con la azatioprina eran las drogas de elección en el clásico esquema convencional de tratamiento inmunosupresor del trasplante renal. El de más uso es la prednisona para control a largo plazo y la metilprednisolona para manejo de las crisis de rechazo. (9, 10, 11, 12).

En el presente trabajo en que se expone la experiencia del Hospital Central Sur de Concentración Nacional de PEMEX, se utilizan unicamente como tratamiento inmunosupresor en el trasplante renal las siguientes modalidades:

- a) Azatioprina-Prednisona (Terapia Convencional)
- b) Ciclosporina A-Prednisona (Terapia doble).
- c) Ciclosporina A-Azatioprina-Prednisona (Triple terapia inmunosupresora).

En los pacientes sometidos a trasplante renal se han observado distintas manifestaciones de enfermedad hepática con una frecuencia reportada en la literatura mundial que varía del 9 al 49% (8, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

La hepatopatía puede presentarse en forma aguda o crónica, definiendo a la primera como la evidencia clínica y laboratorial de enfermedad hepática por un periodo de tiempo menor a 6 meses, y la segunda en la que dichas alteraciones se presentan durante 6 meses o más (19).

En ocasiones la hepatopatía es de etiología infecciosa y esta favorecida por la inmunosupresión a la que son sometidos estos pacientes para evitar el rechazo del injerto renal. En otras ocasiones, es de naturaleza tóxica principalmente causada por los medicamentos inmunosupresores u otros y en otras la patogenia es desconocida.

1.- Infecciosa:

Dentro de este grupo, los virus son los que primariamente juegan un papel primordial, pero a los que se les puede mencionar como los causantes principales de enfermedad hepática en este tipo de pacientes son los de la Hepatitis B, No A no B y A; aunque claro está, existen otros virus hepatotropos - como citomegalovirus, Herpes simple y zoster, Epstein Barr que contribuyen a la producción de la enfermedad hepática.

La hepatitis viral ha sido la causa principal de hepatopatía en los trasplantados renales reportada en distintas series. La forma en que puede hacerse la diferencia entre los distintos tipos de virus es por medio de la determinación de antígenos y anticuerpos virales en el suero de estos pacientes.

A la fecha existen determinaciones precisas para identificar a los pacientes que han sufrido infección por el virus de la Hepatitis B o por el virus de la Hepatitis A, no así para los que padecen enfermedad por virus No A No B.

Para el virus de la Hepatitis B se efectúan las siguientes pruebas: HBsAg, - HBeAg, HBsAc, HBcAc, HBeAc.

Para la Hepatitis A se determinan anticuerpos IgM o IgG en el suero de los pacientes.

Además por medio del estudio histopatológico de las biopsias hepáticas se puede determinar si los cambios son compatibles con hepatitis aguda, hepatitis crónica activa o hepatitis crónica persistente imputables a los virus de la hepatitis.

Cuando existe evidencia clínica y laboratorial de enfermedad hepática en ausencia de marcadores inmunológicos para hepatitis B o A, se hacen determinaciones séricas de anticuerpos contra citomegalovirus, Herpes simple, zoster o Epstein Barr. Para esto es conveniente la toma de muestras previas al trasplante, que nos sirven como valores de referencia y así determinar por elevación de uno u otro anticuerpo si la enfermedad hepática es atribuible a algunos de los virus mencionados previamente. En el caso de la hepatitis -- por citomegalovirus es posible identificar cuerpos de inclusión en los hepatocitos obtenidos por biopsia.

Lo que es probable en los casos de negatividad en los estudios tendientes a descartar enfermedad viral, es que se trate del virus de la hepatitis No A -- No B, el cual como sabemos ocasiona el mayor número de casos de hepatitis -- postransfusional y ya que debido a la insuficiencia renal crónica estos pacientes son politransfundidos, sobretudo aquellos mantenidos por largo tiempo en programas de hemodiálisis, bien pudieron haber adquirido la enfermedad en el período pretrasplante. Desafortunadamente por el momento no existen -- marcadores inmunológicos para este tipo de hepatitis y el diagnóstico se hace únicamente por exclusión.

La evolución de la hepatitis viral en los trasplantados renales es variable, pero siempre existe la posibilidad de que evolucionen a formas crónicas de la enfermedad (activa o persistente), debido a la incapacidad de responder adecuadamente a la enfermedad desde el punto de vista inmunológico debido a la inmunosupresión.

La aparición de la enfermedad hepática con marcadores inmunológicos positivos en las semanas posteriores al trasplante debe atribuirse a la transmisión del virus con la sangre transfundida antes o durante la intervención, o a la presencia del agente infeccioso en el riñón trasplantado (20).

El padecimiento de una hepatitis crónica acorta las expectativas de vida de los pacientes trasplantados (21). La estrategia para la reducción de las hepatitis en los pacientes trasplantados requiere la adopción de medidas -- orientadas a evitar la hepatitis postransfusional, como serían la adecuada selección de donadores y la reducción de las dosis de inmunosupresores en los pacientes con signos de disfunción hepática.

Un riesgo adicional de las hepatitis crónicas es el posible desarrollo de una cirrosis hepática y posteriormente un carcinoma hepatocelular, hecho -- bien documentado en pacientes con infección persistente por el virus B (22).

Desde 1974 se han publicado estudios contradictorios con relación al riesgo

que supone para el paciente trasplantado la infección con el virus B, pero - lo que se sabe en la actualidad es que los pacientes con antigenemia positiva antes o después del trasplante tienen una mayor mortalidad a partir del - tercer año de la intervención quirúrgica, esto debido principalmente a insuficiencia hepatocelular o a alguna otra complicación hepática (23, 24).

Por tal razón, las medidas adoptadas para evitar la infección por el virus B y sobre todo el uso de la vacuna contra esta enfermedad, actualmente disponible, pueden mejorar en forma muy significativa las expectativas de vida de - los pacientes trasplantados renales.

2.- Tóxica.

Otra de las principales causas de enfermedad hepática en los transplantados renales es la debida al efecto tóxico de los medicamentos inmunosupresores y/o al uso de otros medicamentos necesarios para su manejo después de realizado el trasplante.

Los reportes existentes hasta la actualidad varían al colocar en segundo término (después de las infecciosas) o en primero, la posibilidad de enfermedad hepática por la medicación inmunosupresora.

Los fármacos inmunosupresores más estudiados en este sentido son la azatio--prina y la ciclosporina A.

La acción hepatotóxica de la azatioprina se manifiesta principalmente en los pacientes trasplantados como una colestasis intrahepática que se presenta varias semanas después de iniciado el tratamiento inmunosupresor. El daño que produce esta intimamente relacionado con la dosis a la que se administra ya que al suspender el medicamento o al reducir la dosis, los cambios histopatológicos y los hallazgos clínicos de enfermedad hepática pueden ser revertidos (15, 17, 25, 26). Así mismo, las dosis a las que se presenta la hepatotoxicidad son menores cuando existe enfermedad hepática previa.

Hasta el momento no existe evidencia de que la azatioprina per se cause hepatitis crónica, pero si puede contribuir a que la infección viral hepática se agrave y evolucione hacia las formas crónicas comentadas previamente.

Existen también numerosos reportes de alteraciones hepáticas secundarias al uso de Ciclosporina A (8, 16, 17, 18); de estas alteraciones, las principales son la elevación de transaminasas y bilirrubinas. Observaciones recientes muestran que la hepatotoxicidad se presenta en las primeras 2-4 semanas del trasplante, cuando la dosis de ciclosporina usada es relativamente elevada (12 a 17 mg/kg/día) y posteriormente a los varios meses de utilización continua de este farmaco inmunosupresor.

La biodisponibilidad y la depuración de la Ciclosporina fueron los dos parámetros farmacocinéticos que fueron significativamente diferentes en los pa-

cientes que desarrollaron hepatotoxicidad contra los que no desarrollaron - esta complicación en un reciente estudio efectuado en la Universidad de Texas en Houston (18), lo que sugiere que dichos parametros deben ser de utilidad para identificar a aquellos pacientes que desarrollarán hepatotoxicidad por ciclosporina.

No se ha determinado aún si existe algún tipo de lesión hepática característica de la Ciclosporina A, pero lo que si se puede afirmar es que al igual que el resto de los agentes inmunosupresores, puede hacer que infecciones virales evolucionen a formas crónicas más graves.

Otros ejemplos de fármacos capaces de producir hepatotoxicidad y que llegan a utilizarse posterior al trasplante renal son algunos agentes antihipertensivos como la alfametildopa (que puede producir hepatitis crónica activa), agentes antimicrobianos (sulfametoxazol-trimetoprim, gentamicina, eritromicina) o antimicóticos (ketoconazol) que interfieren en el metabolismo hepático de la ciclosporina A incrementando por ende sus niveles séricos, con lo que se produce el fenómeno de hepatotoxicidad.

La hemosiderosis ha sido encontrada en biopsias hepáticas de pacientes transplantados renales en un 28% de los casos (27), consistiendo en depósitos de hemosiderina en los hepatocitos y en las células de Kupffer. Desafortunadamente no se ha podido dilucidar si el trasplante o su tratamiento influye en

el desarrollo de este tipo de hepatopatía. De lo que sí se tiene conocimiento es que los pacientes insuficientes renales sometidos a procedimientos de hemodiálisis por largo tiempo y por consecuencia a múltiples transfusiones desarrollan hemosiderosis severa, por tanto, es posible que la enfermedad ya se presente en estos pacientes en el período previo al trasplante.

PATOLOGIA.

Basandose en la lesión histológica primaria, la enfermedad hepática en los pacientes trasplantados renales puede clasificarse en las siguientes categorías (19):

- 1.- Triaditis Portal: En estos especímenes el infiltrado de células inflamatorias está limitado a la triada portal.
- 2.- Hepatitis Crónica Persistente: Las células del infiltrado inflamatorio se encuentran dentro del lobulillo hepático, más allá de las áreas portales, pero sin rebasar la placa limitante de los hepatocitos.
- 3.- Hepatitis Crónica Activa: Existe un infiltrado inflamatorio extenso (linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos) con necrosis parcelar de los hepatocitos o puentes de necrosis multilobular. La placa limitante está destruida.
- 4.- Metamorfosis Grasa: Una porción significativa del parénquima hepático -- (30 % o más) tiene aumento de la grasa intracelular.
- 5.- Hemosiderosis: Presencia de exceso de hierro en los hepatocitos, células de Kupffer, tracto portal o ductos biliares.

6.- Colestasis: acumulación de bilis en las células hepáticas y conductillos biliares intrahepáticos.

MATERIAL

Y

METODOS

MATERIAL Y METODOS:

Pacientes:

Entre Agosto de 1984 y Diciembre de 1987 se practicaron en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos, 38 trasplantes renales a 37 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Fase Terminal. Previamente los pacientes fueron manejados con tratamiento substitutivo para su insuficiencia renal crónica, por medio de Diálisis Peritoneal (Cateter rígido y posteriormente con Cateter flexible tipo Tenckhoff) continua ambulatoria (CAPD) o por hemodiálisis mediante fístula arteriovenosa interna o externa.

Todos los pacientes fueron hemotransfundidos en repetidas ocasiones (promedio 5 transfusiones por paciente) sobre todo por anemia crónica y ocasionalmente por anemia aguda, que como sabemos son entidades que acompañan a la Insuficiencia Renal Crónica sobre todo a los pacientes manejados con sesiones repetidas de hemodiálisis.

Todos los pacientes previo al trasplante fueron incluidos dentro de un protocolo para Trasplante Renal, donde una vez llevado a cabo el estudio nefrológico integral del caso y decidiéndose por el Comité de Trasplante Renal de la Institución la posibilidad adecuada de trasplante renal previos estudios inmunológicos, son evaluados por las siguientes especialidades interconsul-

tantes:

Urología, Gastroenterología, Cardiología, Neurología, Endocrinología, Neumología, Otorrinolaringología, Odontología y Psiquiatría.

Cada una de las especialidades anteriores efectúa los siguientes estudios:

NEFROLOGIA.

Ultrasonido Renal; Gamagrama Renal: biopsia renal percutánea; exámenes de laboratorio como son Biometría hemática completa, pruebas de coagulación (Tiempo de protrombina y Tiempo parcial de tromboplastina), Química sanguínea - - (Glucosa, Urea, Creatinina), Electrolitos séricos y urinarios, Calcio sérico y urinario, Acido úrico sérico y urinario, Fosforo, Depuración de creatinina en orina de 24 horas; Proteinuria en 24 horas; Determinación de anticuerpos antivirales (Herpes simple, Varicela zoster, Epstein Barr, Citomegalovirus, Rubeola y Virus de Inmunodeficiencia Humana).

UROLOGIA.

Uretrocistograma; urocultivos; BARR en orina, citología urinaria.

GASTROENTEROLOGIA.

Serie esófago gastro duodenal; Endoscopia de tubo digestivo alto; pruebas de funcionamiento hepático (Transaminasas glutámico oxalacética, Transaminasa glutámico pirúvica, Bilirrubinas totales, Bilirrubina directa, Bilirrubina - indirecta, colesterol, esterificación, Proteinas totales, albúmina, globulinas, Fosfatasa alcalina y Deshidrogenasa láctica. Ultrasonido hepático y bi

11ar; perfil Inmunológico para Hepatitis (HBsAg, HBeAg, HBsAc, HBcAc, HBeAc, HAAC). Aplicación de vacuna contra Hepatitis B a los HBsAg negativos (Merck-Sharp-Dome 3 dosis 40 mg meses 0-1-3).

CARDIOLOGIA.

Electrocardiograma; Serie cardiaca; Ecocardiograma.

NEUROLOGIA.

Exploración clínica neurológica, Electroencefalograma si es necesario.

ENDOCRINOLOGIA.

Control de pacientes diabéticos.

NEUMOLOGIA.

Tele de torax, BAAR y cultivo para micobacterias en expectoración.

OTORRINOLARINGOLOGIA.

Erradicación de focos sépticos (nariz, oídos y laringe).

DENTAL.

Erradicación de focos sépticos (caries, estomatitis, gingivitis).

PSIQUIATRIA.

Evaluación Psiquiátrica y Psicológica.

De los 38 pacientes la distribución por sexo fue la siguiente:

HOMBRES 22

MUJERES 16

Sus edades fueron de los 13 a los 58 años, con edad promedio global de 32.9 años.

Tipo de Trasplante:

Se han efectuado trasplantes renales tanto de donador cadavérico como de donador vivo relacionado y/o emocionalmente relacionado.

DONADOR CADAVERICO 14

DONADOR VIVO 24

RELACIONADO 19

EMOCIONALMENTE
RELACIONADO 5

Llamamos a los emocionalmente relacionados a los que no presentan consanguinidad (de los 5 casos fue la conyuge la donadora).

Desde el punto de vista inmunológico se efectuaron las siguientes pruebas:

DONADOR CADAVERICO: Grupo Sanguíneo y RH
Pruebas cruzadas.

DONADOR VIVO: Grupo sanguíneo y RH
Pruebas cruzadas.
HLA Y DR.
Cultivo mixto de linfocitos.

Immunosupresión:

Desde el punto de vista de inmunosupresión se utilizaron en forma inicial - dos variantes de tratamiento para el manejo inmunológico del transplante renal heterotópico:

- 1.- Azatioprina - Prednisona (terapia convencional).
- 2.- Ciclosporina- Prednisona (terapia doble).

En base a que algunos pacientes presentaron complicaciones renales o hepáticas principalmente por efecto tóxico de las dosis de los medicamentos antes mencionados, se inició un tercer esquema de inmunosupresión a dosis más bajas:

- 3.- Ciclosporina-Azatioprina-Prednisona (Terapia triple).

En los últimos 10 pacientes trasplantados (de Octubre de 1986 a Diciembre - de 1987), se ha iniciado su inmunosupresión con el esquema triple de inmunosupresión, quedando actualmente la distribución en base al tratamiento en los siguientes grupos:

AZATIOPRINA - PREDNISONA	2 PACIENTES
CICLOSPORINA - PREDNISONA	10 PACIENTES
CICLOSPORINA - AZATIOPRINA-PREDNISONA	26 PACIENTES

En promedio, las dosis iniciales de tratamiento inmunosupresor fueron las siguientes:

AZATIOPRINA - PREDNISONA:

Al inicio: Azatioprina 1-2 mg/kg/día.

Hidrocortisona bolos de 1 gr, 500 mg, 250 mg y a partir del 4° día Prednisona 200 mg c/24 Hrs. dividido en 2 dosis, reduciendo en forma progresiva diariamente hasta llegar a dosis de mantenimiento entre 10-20 mg c/24 Hr.

Mantenimiento:

Azatioprina 0.5-1 mg/kg/día (una dosis).

Prednisona 5-15 mg c/24 Hrs.

CICLOSPORINA-PREDNISONA:

Al inicio: Ciclosporina 15 mg/kg/día.

Hidrocortisona bolos de 1 gr, 500 mg, 250 mg y a partir del 4° día Prednisona 200 mg c/24 hrs dividido en 2 dosis, reduciéndose en forma progresiva 20 mg diariamente hasta llegar a dosis de mantenimiento entre 10-20 mg c/24 hrs.

2° mes: Ciclosporina 13 mg/kg/día.

Prednisona 10-20 mg c/24 hrs.

3° mes: Ciclosporina 11 mg/kg/día.

Prednisona 10-20 mg c/24 hrs.

Del 4° mes en adelante:

Ciclosporina 6-8 mg/kg/día.

Prednisona 10 mg c/24 hrs.

CICLOSPORINA-AZATIOPRINA-PREDNISONA:

Al inicio: Ciclosporina 8 mg/kg/día.

Azatioprina 1-2 mg/kg/día.

Hidrocloridato de cortisona bolos de 1 gr, 500 mg, 250 mg y a partir del 4°

día Prednisona 200 mg c/24 hrs. dividido en 2 dosis, para irse -
reduciendo 20 mg diariamente hasta dosis de mantenimiento de - -
10-20 mg c/24 hrs.

Posteriormente:

Se inicia reducción progresiva de las dosis de inmunosupresores -
hasta llegar a una dosis de mantenimiento promedio alrededor de:

Ciclosporina 1.5 a 6 mg/kg/día.

Azatioprina 1-2 mg/kg/día.

Prednisona 10 mg. c/24 Hrs.

Debido a que en nuestro hospital no se cuenta aún con el equipo -
necesario para efectuar determinación de niveles séricos de Ciclos
porina, no se ha podido efectuar de manera rutinaria prueba a to--
dos los pacientes.

HEPATOTOXICIDAD:

Para el presente trabajo se utilizaron para el diagnostico de Hepatotoxicidad los siguientes parametros laboratoriales:

Bilirrubina total	> 1.5 mg/dl.
Transaminasa Glutamico oxalacética	> 45 UI.
Transaminasa Glutamico pirúvica	> 45 UI.
Fosfatasa Alcalina	> 200 UI
Perfil Inmunológico para Hepatitis	Positivo

Todas las determinaciones a excepción de el Perfil Inmunológico para Hepatitis fueron efectuadas en el Hospital Central Sur con un aparato Technicon - RA-1000 con los siguientes valores normales de referencia:

Bilirrubina total	0.1 - 1.3 mg/dl.
Bilirrubina directa	0.0 - 0.9 mg/dl.
Bilirrubina indirecta	0.1 - 0.4 mg/dl.
T.G.O.	5 - 40 UI.
T.G.P.	5 - 40 UI.
Fosfatasa alcalina	35 -125 UI.

De acuerdo a los resultados se dividió en 3 categorías a los pacientes que se encontraron con hepatotoxicidad (elevación de 1 o varios de los parámetros comentados);

1.- LEVE

Bilirrubina Total	> 1.5 mg y < 2.0 mg.
T.G.O.	> 45 UI y < 100 UI
T.G.P.	> 45 UI y < 100 UI
Fosfata alcalina	Con o sin elevación.

2.- MODERADA

Bilirrubina total	> 2.0 mg y < 3.0 mg
T.G.O.	> 100 UI y < 500 UI
T.G.P.	> 100 UI y < 500 UI
Fosfata alcalina	Con o sin elevación.

3.- SEVERA

Bilirrubina total	> 3.0 mg
T.G.O.	> 500 UI
T.G.P.	> 500 UI
Fosfata alcalina	> 200 UI

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS:

Hasta diciembre de 1987 se han efectuado 5 biopsias hepáticas percutáneas a 5 pacientes y 1 estudio postmortem. Para la toma de las biopsias se han -- utilizado la aguja de biopsia TRU-CUT.

Todas las biopsias hepáticas fueron procesadas en el Servicio de Patología del Hospital Central Sur de Concentración Nacional, efectuandoles las siguientes tinciones:

- 1.- Hematoxilina y Eosina
- 2.- Masson
- 3.- P.A.S.
- 4.- Retículo
- 5.- Pearls.
- 6.- Orceina.

RESULTADOS

RESULTADOS:

Para analizar y esquematizar los resultados obtenidos en este trabajo se dividirán los casos de hepatotoxicidad en los siguientes periodos de tiempo post-trasplante renal:

GRUPO I	1°	MES	38 PACIENTES
GRUPO II	2° - 6°	MES	35 PACIENTES
GRUPO III	7° - 12°	MES	31 PACIENTES
GRUPO IV	1 - 2	AÑOS	18 PACIENTES
GRUPO V	2 - 3	AÑOS	12 PACIENTES
GRUPO VI	MAS DE 3 AÑOS		5 PACIENTES

Cabe señalar que hasta el término de esta revisión han fallecido 6 pacientes:

<u>No.</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	
1	FCA	H	40	Muere el día 10 post-trasplante por sangrado de tubo digestivo por úlcera duodenal perforada.
2	AEM	H	30	Muere a los 15 días post-trasplante renal por sepsis intrabdominal.
3	MAC	M	39	Muere el 2° mes post-trasplante renal por sepsis intrabdominal por nocardia.
4	JSC	H	54	Muere a los 2 años por sepsis intrabdominal - (hepatopatía severa).

<u>No.</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	
5	JSP	H	20	Muere al año 11 meses por sepsis intrabdomi- nal y sangrado de tubo digestivo. (hepatopa- tía severa)
6	JPG	M	40	Muere al año y dos meses por neumonía viral presentando además rechazo crónico y glome- rulonefritis membranosa en el trasplante.

Tres pacientes han presentado rechazo del injerto ameritando retiro del mis-
mo:

<u>No:</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	
1	MGL	M	30	Rechazo agudo a los 30 días de su primer -- trasplante renal.
2	PHS	H	43	Rechazo crónico a los ocho meses.
3	LEH	H	35	Necrosis tubular aguda del riñon trasplanta- do en la primera semana post-trasplante. Con antecedentes de tiempo total de isquemia -- fria de 36 horas de evolución. Unico paciente con antígeno de superficie de la hepatitis B positivo previo al tras- plante.

1° Mes.

Durante el primer mes posterior al trasplante renal, de los 38 pacientes intervenidos 23 de ellos (60.5%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático.

14 fueron hombres y 9 mujeres (fig. 1)

De los 23 pacientes con alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático 11 (48%) presentaron solo elevación de transaminasas con discreto predominio de transaminasa glutámico pirúvica; 10 (43%) presentaron elevación de transaminasas y bilirrubinas y 2 (9%) presentaron solo elevación de las bilirrubinas con predominio de la directa (Fig. 2).

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada o severa los resultados obtenidos fueron los siguientes (Fig. 3):

De los 23 pacientes con hepatotoxicidad:

- a) 14 (60.8%) presentaron hepatotoxicidad leve.
- b) 5 (21.7%) presentaron hepatotoxicidad moderada.
- c) 4 (17.5%) presentaron hepatotoxicidad severa.

2° - 6° mes.

En el segundo período de tiempo en que dividimos el estudio, que corresponde del 2° al 6° mes posterior al trasplante contamos con 35 pacientes. De éstos 13 (37.1%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático

co. 10 fueron hombres y 3 mujeres. (fig. 4).

De los 13 pacientes con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático 7 (54%) presentaron solo elevación de transaminasas; 4 (30%) presentaron elevación de transaminasas y bilirrubinas y 2 (16%) solo elevación de bilirrubinas. (fig. 5)

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada y severa los resultados fueron los siguientes: (fig.6)

De los 13 pacientes con hepatotoxicidad:

- a) 10 (77%) presentaron hepatotoxicidad leve.
- b) 3 (23%) presentaron hepatotoxicidad moderada.

1° - 12° MES.

En el tercer periodo de tiempo en que dividimos al estudio que corresponde del 7° al 12° mes posterior al trasplante contamos con 31 pacientes. De estos, 12 (38,7%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático. 8 fueron hombres y 4 mujeres (fig.7).

De los 12 pacientes con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático 6 (50%) presentaron solo elevación de transaminasas; 4 (33%) presentaron elevación de transaminasas y bilirrubinas y 2 (17%) presentaron solo elevación de bilirrubinas. (fig.8).

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada y severa, los resultados fueron los siguientes: (fig. 9).

De los 12 pacientes con hepatotoxicidad

- a) 6 (50%) presentaron hepatotoxicidad leve.
- b) 6 (50%) presentaron hepatotoxicidad moderada.

1 a 2 años.

En el cuarto periodo de tiempo en que dividimos el estudio, que corresponde del primero al segundo año posterior al trasplante contamos con 18 pacientes. De estos 8 (44.4%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático. 5 fueron hombres y 3 mujeres. (fig. 10)

De los 8 pacientes con alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático 4 (50%) presentaron solo elevación de transaminasas; 2 (25%) presentaron elevación de transaminasas y bilirrubinas y 2 (25%) presentaron solo elevación de bilirrubinas. (fig.11)

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada, y severa los resultados fueron los siguientes. (fig. 12).

De los 8 pacientes con hepatotoxicidad.

- a) 2 (25%) presentaron hepatotoxicidad leve.
- b) 6 (75%) presentaron hepatotoxicidad moderada.

2 a 3 años:

En el quinto período de tiempo en que dividimos el estudio, que corresponde del 2° al 3° año posterior al trasplante contamos con 12 pacientes. De estos, 7, (58.3%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático. 5 fueron hombres y 2 mujeres. (fig.13)

De los 7 pacientes con alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático 5 (71%) presentaron solo elevación de transaminasas y 2 (29%) presentaron elevación de transaminasas y bilirrubinas. (fig.14)

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada y severa los resultados fueron los siguientes. (fig.15)

De los 7 pacientes con hepatotoxicidad:

- a) 4 (57.3%) presentaron hepatotoxicidad leve.
- b) 2 (28.5%) presentaron hepatotoxicidad moderada.
- c) 1 (14.2%) presento hepatotoxicidad severa.

Más de 3 años:

En el sexto y último período de tiempo en que se dividió el estudio, que corresponde a más de 3 años posterior al trasplante contamos con 5 pacientes. De estos, 2 (40%) presentaron alteraciones en sus pruebas de funcionamiento hepático.

1 fue hombre y otra mujer.(fig.16)

De los 2 pacientes con alteración en sus pruebas de funcionamiento hepático

1 (50%) presentó solo elevación de transaminasas y 1 (50%) presentó elevación de transaminasas y bilirrubinas. (Fig.17)

Al separar por grupos de hepatotoxicidad leve, moderada y severa, los resultados fueron los siguientes: (Fig. 18).

De los 2 pacientes con hepatotoxicidad.

- a) 1 (50%) presentó hepatotoxicidad leve.
- b) 1 (50%) presentó hepatotoxicidad severa.

PATOLOGIA:

Hasta el momento actual se ha realizado biopsia hepática a 5 pacientes en los que sus pruebas de funcionamiento hepático se encontraban alteradas por más de 6 meses.

Los resultados de los estudios fueron los siguientes:

Los resultados de los estudios fueron los siguientes:

<u>No:</u>	<u>Nombre</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	
1	JCP	H	20	Fibrosis portal y lobulillar. Hepatitis crónica persistente Hemosiderosis hepática severa.
2	JSC	H	54	Hepatitis crónica activa con fibrosis portal.
3	JAD	H	25	Hepatitis portal (Triaditis). Hemosiderosis. Hepatitis crónica persistente.
4	ELO	H	45	Hepatitis portal (Triaditis con fibrosis moderada. Colestasis de predominio centrolobulillar.

No:	Nombre	Sexo	Edad	
5	PFA	M	20	Pericolangitis inespecífica.

Los pacientes No. 1 (ya fallecido, HBsAg positivo) y el No. 5 fueron manejados con ciclosporina-Prednisona.

El paciente No. 2 (ya fallecido) fue manejado con Azatioprina-Prednisona.

Los pacientes No. 3 y No. 4 fueron manejados con esquema triple de inmunosupresión.

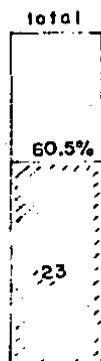
En el único estudio postmortem efectuado el hígado fue histopatológicamente normal.

A todos los pacientes se les efectuaron determinaciones de anticuerpos antivirales (Citomegalovirus, Herpes simple, Varicela Zoster, Epstein Barr). La gran mayoría de ellos presenta hasta el momento actual positividad para uno u otro anticuerpo, pero ninguno con niveles significativos; por lo que consideramos que dichos virus no son los causantes de enfermedad hepática en nuestro grupo de pacientes.

De los resultados del perfil inmunológico para hepatitis solo tenemos a 2 pacientes con HBsAg positivo. Uno de ellos (Paciente con biopsia No. 1) presentó positividad al antígeno al mes de trasplantado, y evolucio con enfermedad hepática hacia la cronicidad, desafortunadamente fallece al año de la biopsia por sepsis intrabdominal. El segundo paciente presentó positividad al HBsAg los 3 años previos al trasplante, el injerto fue rechazado a la semana por presentar necrosis tubular aguda. (No se ha tomado biopsia hepática por falta de cooperación).

El único paciente HIV positivo es homosexual, con la biopsia hepática No. 3.

38
pacientes



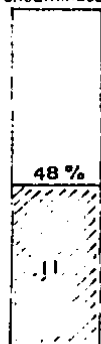
14 Hombres

9 Mujeres

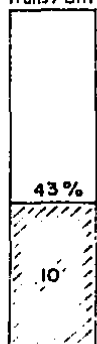
Fig. 1

23
pacientes

Transaminasas



Trans/Bili



Bilirrubina



Fig. 2

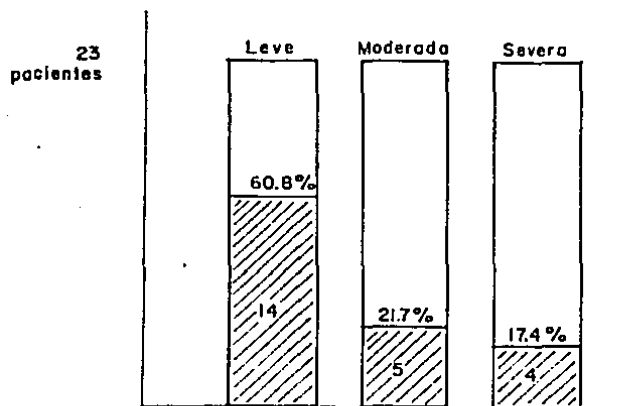


Fig. 3

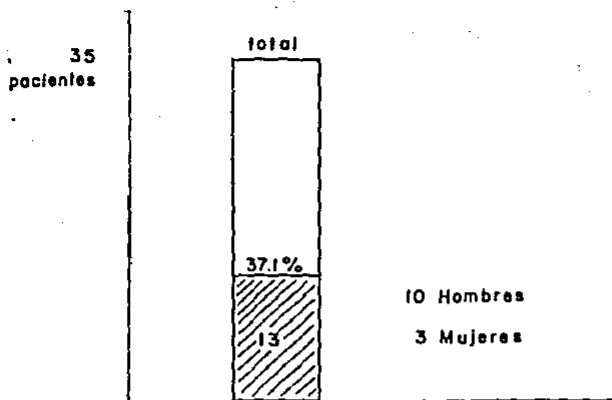


Fig. 4

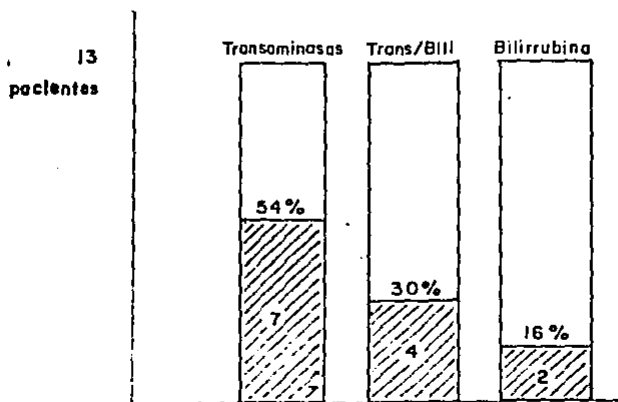


Fig. 5

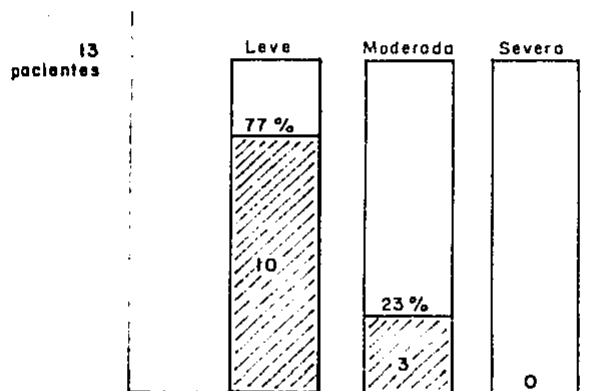


Fig. 6

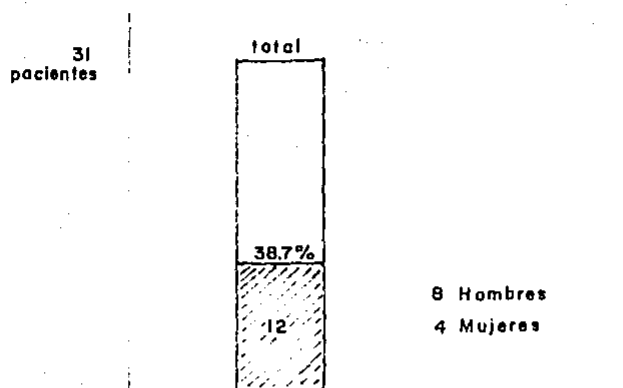


Fig. 7

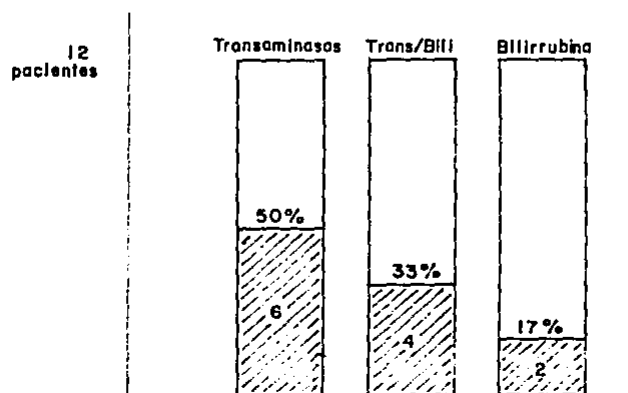


Fig. 8

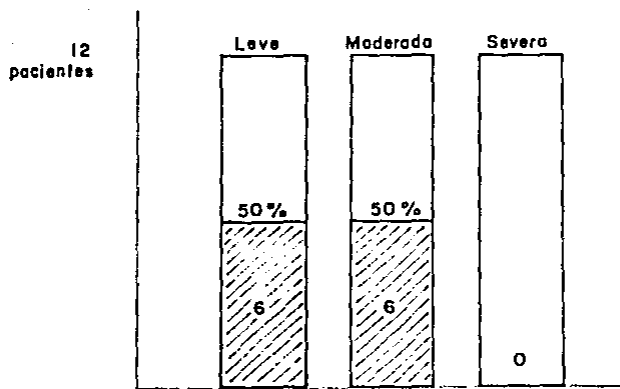


Fig. 9

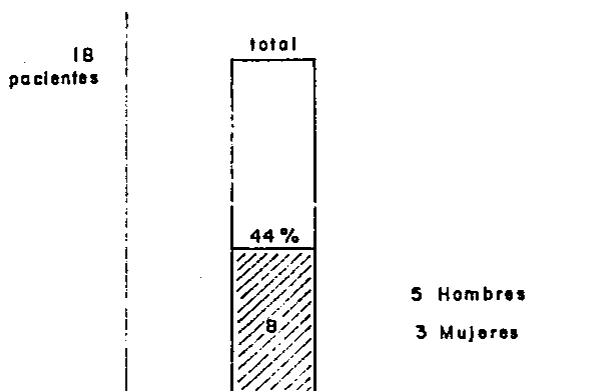


Fig. 10

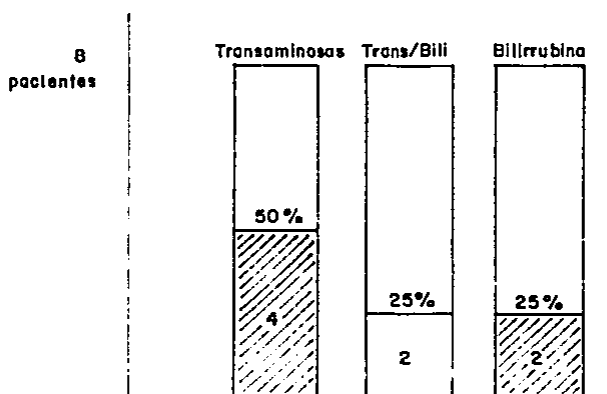


Fig. 11

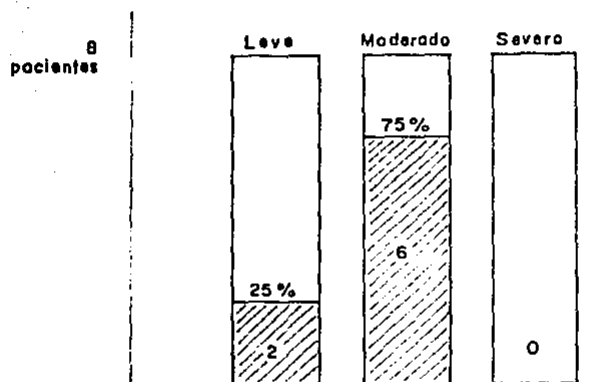


Fig. 12

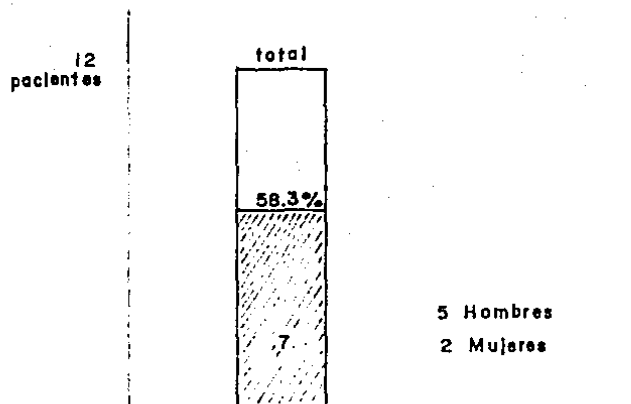


Fig. 13

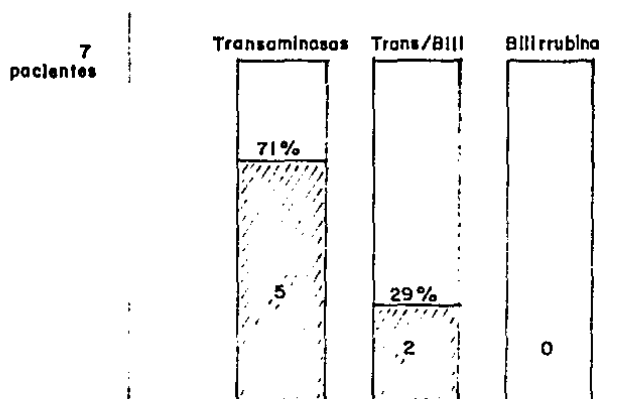


Fig. 14

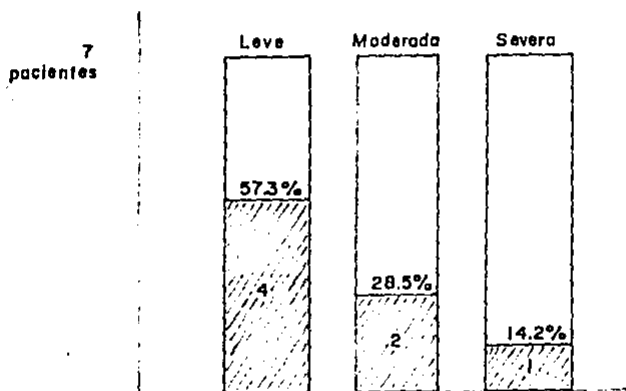


Fig. 15

5
pacientes

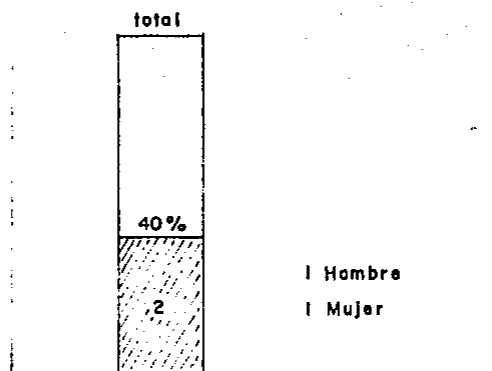


Fig. 16

2
pacientes

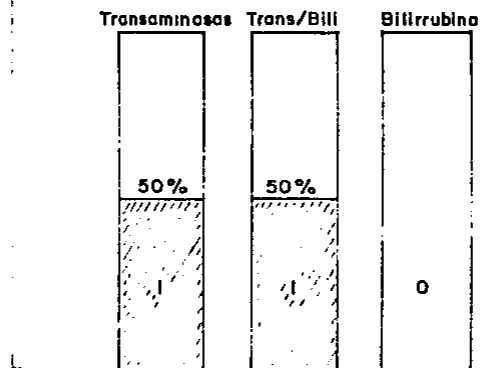


Fig. 17

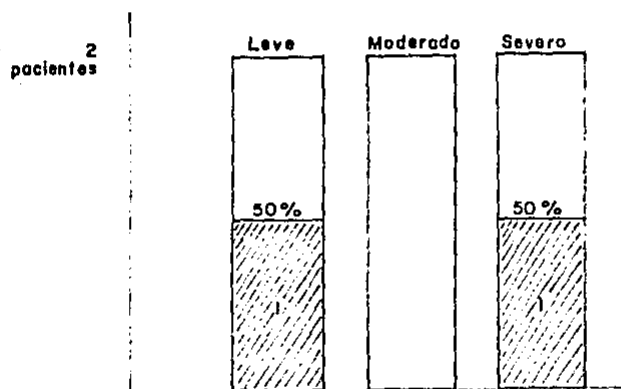


Fig. 18

Porcentaje

ALTERACIONES HEPATICAS

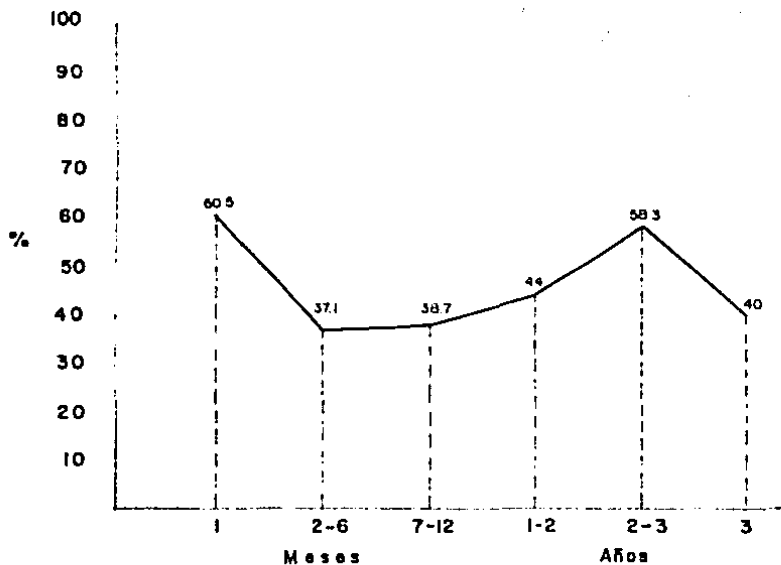


Fig. 19

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES:

Siendo la Insuficiencia Renal Crónica una enfermedad irreversible, que de dejarse a su libre evolución llevará al paciente hacia la muerte en corto lapso de tiempo, se hace necesario el estudio a fondo de todas las medidas tendientes a mejorar la enfermedad.

Como se comentó al principio del trabajo, la diálisis peritoneal o la hemodialisis, aunque ayudan a mejorar las condiciones del paciente con insuficiencia renal, no alcanzan del todo los objetivos esperados en el aspecto de rehabilitación y reintegración de estos enfermos a su núcleo social y familiar.

El trasplante renal promete ser, hasta cierto punto la cura de la Insuficiencia Renal; claro está que los beneficios obtenidos conllevan a otra serie de problemas clínicos que hacen necesario su prevención y manejo.

El motivo de este trabajo es la presentación de la experiencia de nuestro Hospital en los casos de complicaciones hepáticas en los pacientes trasplantados renales.

Ya se expusieron todas las posibles etiologías de la enfermedad hepática como son: Infecciosas y/o Tóxicas principalmente.

Nosotros encontramos un porcentaje mucho mayor de alteraciones hepáticas en -

el primer mes postrasplante renal, que los reportados en la literatura mundial; consideramos que dicho hallazgo está íntimamente relacionado a las altas dosis de Ciclosporina utilizadas en ese período de tiempo. Apoya aún más esta suposición, el hecho de que los pacientes a los que se les inicia la inmunosupresión con esquema triple (obviamente a dosis más bajas y menos tóxicas) las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático - - prácticamente no existen.

Los porcentajes de alteraciones hepáticas en los demás períodos de tiempo, son similares a los más altos reportados en la literatura; pero en ningún - trabajo se ha hecho referencia a los porcentajes comparando los esquemas -- tradicionales de inmunosupresión con el esquema triple que actualmente tiene la mayoría de nuestros pacientes.

De los aspectos que nos llama la atención es la evolución que debemos esperar de los pacientes con formas crónicas de Enfermedad Hepática. Hasta el momento han fallecido 2 de nuestros pacientes biopsiados, y como se reporta en la literatura la morbi-mortalidad es mayor hacia los 3 años posteriores al trasplante. De aquí que la importancia de la toma de una biopsia hepática es fundamental, sobre todo a los primeros indicios de Enfermedad Hepática crónica; ya que de esta forma al conocer histopatológicamente el tipo de lesiones podremos instituir medidas tendientes a disminuir los factores tóxicos (medicamentos) que puedan contribuir a la mala evolución del paciente trasplantado renal.

Nuestro índice de disfunción hepática por virus de la Hepatitis B fue muy bajo; por virus de la Hepatitis A fué nulo; por citomegalovirus, Herpes, -- Epstein Barr no ha sido posible apoyarla. Desafortunadamente aún no se cuenta con marcadores séricos para la Hepatitis No A No B, que quizá esté jugando un papel importante en la génesis de las alteraciones hepáticas de nuestros pacientes.

Desconocemos cual será la evolución de los 2 pacientes HIV positivo, pero suponemos que serán mucho más susceptibles que el resto de los pacientes a adquirir alguna infección por virus hepatotrofo debido a su estado de inmunosupresión.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Gunther W. Schmitt. " Chronic Renal Failure" en J. Hamburger, *Hepatology*. 1983.
- 2.- Christina Mcomity, Allan Collins. " La diálisis en el tratamiento de la insuficiencia Renal Crónica". En *Enfermedades Renales; Clinicas Medicas de Norteamerica* Vol. 1984.
- 3.- Venkateswara Rao, " Situación actual del Trasplante Renal. Perspectivas clínicas". En *Enfermedades Renales; Clinicas Médicas de Norteamerica -- Vol. 2* 1984.
- 4.- Terasaki P.I; Ettenger R B; Danavitch G; Ehrlichr. Renal Transplantation UPDATE Conference. *Ann. Intern Med* 100: 246-257, 1984.
- 5.- Gutierrez Carreno R.; Lehne C.; Gomez R.; Kretschmer R; Landa L. Trasplante Renal. Experiencia en 160 casos. *Rev. Med. IMSS* 21: 228-233, 1983.
- 6.- Calne R V. Clinical Transplantation Summary. *Transplantation Proceedings* XVII (1) 1599-1603:1985.
- 7.- Howard J. Alfred; Louis Graff; Andrew J. Cohen; Allen Shuster. Tratamiento de la Insuficiencia Renal". Burton David Rose. *Fisiopatología de las Enfermedades Renales* 1981.
- 8.- B.D. Kahan. Cyclosporine: The Agent and its actions. *Transplantation Proceedings*. Vol. XVII (4) Supl 1 (August) 1985.
- 9.- F.L. Delmonico; P.S. Russell. " Immunologic adjuvants in organ transplantation. Petersdorf, Adams, Branwald. UPDATE VI New Treatment modalities. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1985.

- 10.- D.J. White; R.Y. Calne. " Inmunosupresion por Ciclosporina A en el injerto de organos". A. Carakas; J. Gil-Vernet; J. Vives. *Trasplante Renal* (385-395) 1983.
- 11.- J.R. Chapman; P.J. Morris. Cyclosporine nephrotoxicity and consequences of conversion to Azathioprine. *Transplantation Proceedings* Vol. - XVII (4) Supl 1 (August) 1985.
- 12.- P. Calabresi, R. Parks. " Agentes citostaticos y Drogas usadas para la Inmunosupresión". Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacologicas de la Terapeutics*. 7º Edición 118/-1240. 1986.
- 13.- Berne T.V.; Chatterjee S.; Craig J. Hepatic Dysfunction in recipients of renal allografts. *Surg. Gynec. Obstet.* 141, 171-175, 1975.
- 14.- Anuras S; Piros J; Bonney W; Forker L.; Liver disease in Renal transplant recipients. *Arch. Intern. Med.* 137 Jan 42-48, 1977.
- 15.- Athol J. Ware; Luby J.; Hollinger B. and col. Etiology of Liver disease - in renal-transplant patients. *Ann. Intern Med* 91: 364-371, 1979.
- 16.- Klintmalm G.; Iwatsuki S.; Starzl. T. Cyclosporine A Hepatotoxicity in 66 renal allograft recipients. *Transplantation* 32, 488-489, 1981.
- 17.- Bruguera M. " Complicaciones hepaticas despues del trasplante renal". Calalps A., Gil-Vernet J., Vives J. *Trasplante Renal*. 1º Ed. 1983.
- 18.- Lorber M., Van Buren C., Kahan B. Hepatobiliary and Pancreatic complications of Cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 43, 1, 35-40, 1987.
- 19.- Rao K.V., Anderson W.R. The Morphology and natural history of chronic liver disease in renal transplant recipients.

- Transplantation Proceedings Vol. XVII, 1 February, 1985.
- 20.- Woll I.; Perkins H.; Schreeder M. The transplanted Kidney as a source of Hepatitis B infection. Ann Intern Med. 91, 412-413, 1979.
 - 21.- La Quaglia M.P.; Tolkoﬀ-Rubin N.; Dienstag J. Impact of Hepatitis on - renal transplantation. Transplantation, 32, 504-507, 1981.
 - 22.- Schoter G.; Weil R.; Penn I. and col. Hepatocellular carcinoma associated with chronic hepatitis B virus infection after kidney transplantation. Lancet 2, 381-382, 1982.
 - 23.- Weir M.R.; Kirman, Strom T. The long-term effects of hepatitis B virus in renal transplant recipients: Analysis of morbidity and mortality. Transplantation Proceedings, Vol. XVII (1) February 1985.
 - 24.- Kirkman R, Storm T. Weir M. Late mortality and Morbidity in recipients of long-term renal allografts. Transplantation 34, 6 347-351, 1982.
 - 25.- Zimmerman H., Maddrey W. "Toxic and drug induced hepatitis" Schiff L. -- Disease of the liver. 5^o Ed. 1982.
 - 26.- Sherlock S. "Liver in systemic disease" Sherlock S. Disease of the liver and biliary system 7^o Ed. 1985.
 - 27.- Rao K.V.; Anderson W.; Hemosiderosis: an unrecognized complication in -- renal allograft. Transplantation 33, 115-117, 1982.