

11215
7
2es.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

¿SE ASOCIA LA PREVALENCIA DE LITIASIS
BILIAR AL TIEMPO DE EXPOSICION A
CICLOSPORINA EN RECEPTORES DE
TRASPLANTE RENAL?

TESIS PROFESIONAL

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA

MANUEL ANTONIO GATICA FIGUEROA



INNSZ

MEXICO, D. F.

160363
1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

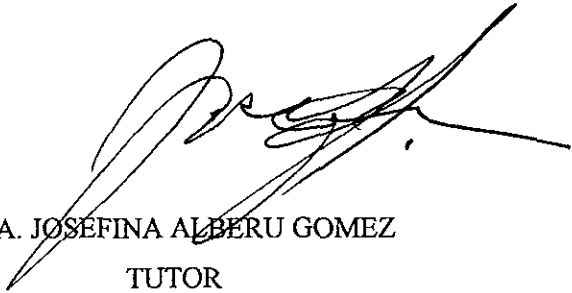


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

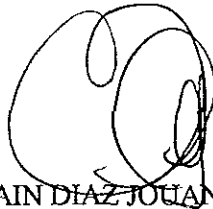
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DRA. JOSEFINA ALBERU GOMEZ
TUTOR

DR. GUILLERMO ROBLES DIAZ *Robles Diaz*
DIRECTOR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LA
NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"



DR. EFRAIN DIAZ JOUANEN
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
COMISION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

1994

DESGRADO

DEDICATORIA:

A DIOS:

Por permitirme alcanzar este triunfo.

A MI ESPOSA E HIJO:

Quienes compartieron todo el sufrimiento y la felicidad del postgrado de gastroenterología y me motivaron además a seguir adelante: Julia Eleonora y Juan Antonio.

A TODA MI FAMILIA:

Por su incondicional ayuda.

A MIS AMIGOS:

A mis compañeros de promoción y aquellos con quienes compartimos amistad, en especial al Dr. Byron Molina Kleé y Dr. Francisco Godínez.

AGRADECIMIENTOS:

A MIS PROFESORES:

Por sus enseñanzas y consejos, en especial al Dr. José de Jesús Villalobos, Dr. Guillermo Robles Díaz, Dr. Javier Elizondo Rivera y Dr. Miguel Angel Morán Consuelos.

A MI ASESORA DE TESIS: Por su ayuda tan valiosa y paciencia, Dra. Josefina Alberú.

**AL SEGURO SOCIAL
GUATEMALTECO :**

Institución que me brindó la oportunidad de realizar la subespecialidad, esperando recompensarlo con mi trabajo.

INDICE GENERAL

Indice de Anexos.....	5
Indice de Tablas.....	5
1.- Introducción.....	6
1.1.- Composición de la bilis.....	8
1.2.- Secreción biliar.....	9
1.2.1.- Secreción dependiente de los ácidos biliares.....	10
1.2.2.- Secreción independiente de los ácidos biliares.....	13
1.2.3.- Secreción conductal.....	14
1.3.- Patogénesis de los cálculos biliares.....	15
1.3.1.- Patogénesis de los cálculos de colesterol.....	15
1.4.- Ciclosporina (CsA).....	18
1.4.1.- Mecanismo de acción.....	18
1.4.2.- Farmacocinética.....	19
1.4.3.- Efectos secundarios.....	19
1.4.4.- CsA y toxicidad hepatobiliar.....	20
1.4.4.1.- Efectos de la CsA en la función biliar.....	20
1.4.4.2.- Mecanismo de litogénesis de la CsA.....	22
2.- Objetivos.....	24
3.- Material y Métodos.....	25
3.1.- Diseño del estudio.....	25

3.2 - Pacientes.....	25
3.2.1.-Criterios de selección.....	25
3.2.2.-Grupos de estudio.....	26
3.2.3.-Esquemas de inmunosupresión.....	26
3.3 - Ultrasonido.....	27
3.3.1.-Equipo.....	27
3.3.2.-Procedimiento.....	28
3.4 - Variables de estudio.....	28
3.4.1.-Variables independientes.....	28
3.4.2.-Variable dependiente.....	29
3.5 - Análisis estadístico de las variables.....	29
4 - Resultados.....	30
4.1.- Demografía.....	30
4.2.- Tiempo transcurrido post-trasplante.....	30
4.3.- Prevalencia de colelitiasis.....	31
4.4 - Factores de riesgo.....	31
5 - Discusión.....	36
6.- Conclusión.....	40
7.- Bibliografía.....	41

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.....	48
Anexo 2: Resumen publicado en la Revista de Gastroenterología de México.....	49
Anexo 3: Resumen publicado en Gastroenterology.....	50

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Factores demográficos en 140 pacientes receptores de trasplante renal (RTR).	33
Tabla 2.- Prevalencia cruda de colelitiasis en 140 pacientes RTR.....	34
Tabla 3.- Factores de riesgo de colelitiasis en 140 pacientes RTR.....	35

INDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos.....	48
Anexo 2: Resumen publicado en la Revista de Gastroenterología de México.....	49
Anexo 3: Resumen publicado en Gastroenterology.....	50

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Factores demográficos en 140 pacientes receptores de trasplante renal (RTR).	33
Tabla 2.- Prevalencia cruda de colelitiasis en 140 pacientes RTR.....	34
Tabla 3.- Factores de riesgo de colelitiasis en 140 pacientes RTR.....	35

1.- INTRODUCCION:

La Ciclosporina (CsA) ha probado ser un potente agente inmunosupresor en el trasplante clínico de órganos. Múltiples estudios controlados y no controlados han mostrado que su empleo representa el mayor avance terapéutico de las últimas dos décadas para incrementar la sobrevida del injerto, en virtud de la disminución significativa de los episodios de rechazo agudo (1,2). Existen sin embargo varios efectos secundarios derivados de la terapia con CsA, muchos de los cuales han sido relacionados con los niveles séricos elevados del medicamento, entre ellos se destacan la nefrotoxicidad, hipertensión arterial, neurotoxicidad, hipercolesterolemia, trastornos hidroelectrolíticos, anemia hemolítica y hepatotoxicidad (1-6).

En pacientes tratados con CsA después de trasplante de órganos, la hepatotoxicidad se manifiesta generalmente como colestasis, es dosis dependiente y habitualmente revierte con la reducción de la droga. Otro aspecto que ha sido informado como efecto del fármaco a nivel hepatobiliar es que favorece el desarrollo de colelitiasis a través de mecanismos litogénicos aún no bien precisados, desconociéndose si este efecto es dosis-dependiente o es resultado de la exposición crónica al medicamento (1,4,7-13).

En estudios retrospectivos efectuados en receptores de trasplantes de órganos sólidos bajo tratamiento con CsA, que cursaron con alteraciones de las pruebas funcionales hepáticas o sintomatología de patología biliar, se ha encontrado que la frecuencia de cálculos biliares varía de 6 a 30% (7,11-13). Por otra parte, en análisis prospectivos se ha observado que 2-4% de receptores de trasplante renal (RTR) tratados con CsA que presentan datos de hepatotoxicidad desarrollan colelitiasis, comparados a frecuencia nula en grupos controles.

de receptores renales que no recibieron CsA(4). Cabe señalar que la mayoría de estas series no han analizado de manera sistemática la prevalencia de litiasis en pacientes asintomáticos expuestos al medicamento.

La prevalencia de litiasis biliar varía de una zona geográfica a otra, entre diferentes grupos de diferentes etnias y de acuerdo al sexo. Es más frecuente en Europa y América que en Asia y Africa (14,15). En México la prevalencia global de litiasis biliar es de 14.3%; en el sexo femenino es de 20.4% y en el sexo masculino de 8 4%. (16). Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de colelitiasis, entre ellos ha sido consistente la relación con mayor edad, sexo femenino, obesidad, multiparidad, diabetes mellitus, hiperlipidemia y algunos fármacos como anticonceptivos (17-20)

En el humano ocurren dos tipos de cálculos biliares: los cálculos de colesterol (puros y mixtos) y los conocidos como cálculos pigmentarios (negros y de color café). En el mundo occidental aproximadamente el 75% de los cálculos son de colesterol y el 25% son pigmentarios (18,21,22) Al igual que en países de occidente, en México predominan los cálculos de colesterol (21).

La literatura sugiere que los pacientes tratados con CsA desarrollan cálculos biliares de colesterol en promedio en el período comprendido entre 11 y 25 meses post-trasplante (4,8,12). Por otra parte, el seguimiento de los casos para detectar si ocurre un incremento en el desarrollo de litiasis supeditado a un mayor tiempo de exposición a la droga no se ha descrito.

Dada la posible relación etiopatogénica entre la CsA y las alteraciones hepatobiliarias, consideramos útil revisar los mecanismos fisiológicos de la producción y secreción biliar, y los cambios que a este nivel han sido descritos en asociación al empleo de CsA

1.1 - Composición de la bilis

La bilis sirve como una ruta de excreción para productos que no pueden ser eliminados en la orina tales como la bilirrubina y el colesterol, además de ser donde se secretan los ácidos biliares (23). Está formada por agua, electrolitos inorgánicos y solutos orgánicos como ácidos biliares, colesterol, fosfolípidos y bilirrubina. El agua es el principal constituyente, la concentración de electrolitos inorgánicos es similar a la del plasma, encontrándose sodio, potasio, calcio y bicarbonato levemente más concentradas que en plasma, mientras que los niveles del cloro pueden ser más bajos. El catión biliar predominante lo constituye el sodio, en concentraciones de 145 a 165 meq/L (150 a 158 mM), siendo los aniones primarios cloro y bicarbonato (24,25,26).

La cantidad de solutos es variable, ésta oscila de 3% en los conductos hepáticos hasta 10% en la vesícula biliar, según la secreción y reabsorción de agua en los diferentes segmentos del tracto biliar (24). Los principales solutos son las sales biliares o ácidos biliares (AB) (25,26), que juegan un papel importante en la formación de las micelas intestinales, el metabolismo del colesterol y la secreción de la bilis. Se dividen en tres tipos: primarios, secundarios y terciarios. Los primarios surgen directamente del metabolismo del colesterol siendo éstos el quenodesoxicólico (QDC) y el cólico (C). Los AB secundarios se forman de la degradación de los AB primarios por la acción de las bacterias anaerobias al pasar por el colon, transformando el QDC en litocólico (LC) y al C en desoxicólico (DC). Los AB secundarios son absorbidos pasivamente, pasan a la circulación enterohepática y

llegan al hígado, en donde forman los AB terciarios, siendo el principal el ursodesoxicólico (UDC) (27). El 90% de los AB son reabsorbidos en el íleon (28).

Entre otros solutos que se pueden encontrar en la bilis están principalmente el colesterol y los fosfolípidos. Los fosfolípidos biliares juegan un papel importante en el metabolismo del colesterol biliar y en condiciones patofisiológica en la formación de cálculos (26). El fosfolípido principal es la diacilfosfatidilcolina o lecitina, que constituye cerca del 95% del total de fosfolípidos en la bilis humana (27).

La osmolaridad de la bilis es similar a la del plasma, oscilando entre 290 a 320 mOsm/L (promedio 300mOsm/kg), atribuida a la actividad osmótica de los iones inorgánicos (24,26).

1.2 - Secreción biliar:

La secreción biliar se encuentra ligada al metabolismo de la célula hepática. Esta se comporta como una célula epitelial secretora polarizada con una membrana basolateral (sinusoidal y lateral) y una apical (canalicular), las cuales interactúan para la formación de la bilis y el flujo biliar

Se han identificado a nivel hepático dos mecanismos que dirigen el flujo biliar, el primero de ellos se conoce como "secreción dependiente de los ácidos biliares" y el segundo como "secreción independiente de los ácidos biliares". Además existe un proceso o mecanismo complementario llamado "secreción conductal", que contribuye a la formación final de la bilis excretada(24-26,29) La secreción biliar se calcula en 600ml/día (500-800ml/día), aportando en condiciones basales cada uno de estos mecanismos un tercio del

flujo biliar, contribución que puede variar según la carga de AB y el medio hormonal (26,30)

1.2.1.- Secreción dependiente de los ácidos biliares:

Es el mecanismo mejor definido. Se basa en el efecto osmótico de los AB secretados, donde la concentración de éstos en la luz canalicular es el principal promotor de la difusión de agua y electrolitos (cloro y sodio) hacia el lumen del canaliculo, provenientes del espacio intercelular o desde la propia célula (24). Este transporte consta de 3 pasos:

- a) Captación.
- b) Transporte intracelular.
- c) Secreción canalicular o biliar

a.-Captación (Proceso de captación basolateral o sinusoidal):

Las moléculas de AB entran al hígado vía la sangre venosa de la porta y la sangre arterial de la arteria hepática, unidas la mayoría a albúmina y más del 98% son extraídos a su paso por el hígado. Los AB son captados por la membrana sinusoidal y hepática, mediante un proceso activo que utiliza un gradiente transmembrana de sodio como fuente de energía. El gradiente es mantenido constantemente por la Na^+ , K^+ -ATPasa de la membrana plasmática. La enzima utiliza el ATP como fuente de energía y cambian 3 iones de Na^+ por 2 de K^+ , expulsando el Na^+ fuera de la célula y manteniendo la concentración de Na^+ intracelular baja. La diferencia de concentración produce un flujo de AB hacia dentro de la célula (26,29,31-33).

Una proteína de 48 a 49 kd. de peso molecular o polipéptido cotransportador de sodio-taurocolato es la responsable primaria de este mecanismo en el hepatocito, transportando sales biliares conjugadas preferentemente, tal es el caso del Taurocolato (28).

b.- Transporte intracelular:

Existe poca información sobre el transporte intracelular de AB en el humano, por lo cual el proceso no es bien conocido. Al menos dos vías han sido identificadas, una involucra la unión de AB a las proteínas del citosol y la otra corresponde al transporte vesicular dependiente de los microtúbulos.

b.1.- Unión a proteínas del citosol: Se considera que las proteínas captadoras del citosol representan la principal vía para el movimiento de AB transcitótica (34). La unión intracelular de los AB a las proteínas fue propuesta como un mecanismo de transporte hepático y de protección contra efectos potencialmente tóxicos de los AB libres. La mayor proteína captadora de AB ha sido identificada como proteína Y', la cual tiene actividad de deshidrogenasa 3-a-hidroxiesteroidea (25,26,29,32). Las proteínas Glutación S-Transferasas (Ligandinas) y proteínas captadoras de ácidos grasos son otros 2 grupos de proteínas captadoras del citosol identificadas, aunque éstas son menos importantes en el transporte intracelular de AB(32).

b.2.- Transporte vesicular: El retículo endoplásmico y el aparato de Golgi han sido implicados en el transporte intracelular de los AB. La existencia de un transporte vesicular para AB a este nivel se identificó tras el uso de diversas técnicas: La inhibición de la secreción de AB tras la administración de inhibidores de los microtúbulos (colchicina y vinblastina), un aumento en la cantidad de área del aparato de Golgi y vesículas pericanaliculares después de una carga de Taurocolato(no dependiente de sodio),

autoradiografías que muestran depósito de análogos marcados de AB en el aparato de Golgi o el retículo endoplásmico y experimentos con inmunoperoxidasas que utilizan anticuerpos policlonales específicos anti-AB que tiñen en forma preferencial el aparato de Golgi (25,29,32). Estas observaciones sugieren que los AB son movilizados por un *transportador específico en la membrana del aparato de Golgi hacia el lumen del mismo, de donde se derivan vesículas cargadas con AB, las cuales se mueven hacia el canalículo por un proceso dependiente de microtúbulos y pueden ser secretadas en la bilis por exocitosis* (29).

c.- *Secreción canalicular:*

Se han identificado a nivel canalicular dos mecanismos por los cuales se movilizan los AB hacia el lumen del canalículo, uno dependiente del potencial de membrana y el otro de la hidrólisis del ATP (26).

El primero es mediado por acarreadores, corresponde al transporte de Taurocolato independiente de Na^+ , el cual es sensible a los cambios de voltaje en la membrana, es saturable y muestra transporte preferencial del ácido biliar trihidroxilado y del ácido biliar conjugado dihidroxilado. El transportador responsable en este proceso se ha identificado como una proteína de 100 kd, que utiliza el potencial de membrana para movilizar los AB de la célula hacia el lumen del canalículo en forma de difusión pasiva (25,26,29,30,32,35). Este mecanismo es el responsable de cerca del 50% del total de la secreción de AB canaliculares (30).

A causa de la necesidad de fuerzas adicionales para la movilización de los AB del hepatocito a la luz del canalículo, se ha identificado un segundo mecanismo que propone la dependencia al ATP del transporte de Taurocolato que cruza la membrana canalicular. El transportador que se ha identificado a este nivel corresponde a una glicoproteína de 110-kd,

que funciona como una ecto-ATPasa y su fosforilación es esencial para el flujo de AB (29,32-35) La relación de esta proteína con la proteína de 100-kd que maneja el potencial de membrana no es conocida (35), aunque parece que los 2 mecanismos actúan en forma sinérgica (25).

1.2.2.- Secreción independiente de los ácidos biliares:

Es un mecanismo no bien conocido, el cual se propuso a partir de la observación de flujo biliar en ausencia de sales biliares en hígados perfundidos aislados de rata. Se considera que genera un tercio del flujo biliar, siendo su origen canalicular y puede ser sujeto a regulación por diversas sustancias. Este mecanismo es dependiente en gran parte del transporte de iones inorgánicos, pero sorprendentemente, sin un requerimiento absoluto de la actividad de una bomba de Na^+/K^+ (25,26,29).

El glutatión y el bicarbonato han recibido atención como solutos involucrados en la secreción independiente de AB.

a. Transporte del glutatión:

El glutatión es el principal soluto para el flujo biliar independiente de ácidos biliares. Es un tripéptido, cuyo metabolismo a nivel de la membrana canalicular genera un componente osmótico activo en la formación de bilis. La secreción activa del glutatión en el lumen canalicular induce un flujo de agua que cruza las membranas paracelulares (junto con solutos filtrables), cruzando alguna de estas moléculas de agua la membrana canalicular directamente. Su secreción se relaciona en forma lineal con el flujo de bilis, observándose que cuando se utilizan agentes que la incrementan o disminuyen, dan como resultado cambios similares en el flujo biliar (23,28,32,33,34).

b. Transporte de bicarbonato:

El transporte vectorial de bicarbonato contribuye a la formación canalicular de bilis por un mecanismo no bien establecido. El bicarbonato entra a la célula por la actividad combinada del “cotransportador Na^+ /bicarbonato” y el “intercambiador de Na^+/H^+ ” (desarrollando una alcalosis intracelular), para luego pasar al canaliculo mediante la acción del “intercambiador de Cloro/bicarbonato” que alcaliniza la bilis. La alcalosis incrementa la formación de bilis independiente de ácidos biliares (25,26,28).

1.2.3.- Secreción conductal:

Después de salir del canaliculo la bilis pasa a los conductos biliares, siguiendo en su trayecto las siguientes estructuras: Canales de Hering (conductos terminales pequeños en el parenquima hepático revestidos por el hepatocito y las células del conducto), conductos biliares (estructuras parenquimatosas con células de revestimiento pobremente desarrolladas), conductos interlobulares, conductos septales, conducto lobar derecho e izquierdo y el conducto hepático común (24).

A nivel de los conductos hepáticos puede ocurrir reabsorción de solutos y secreción de sustancias que contribuyen al flujo y composición de la bilis. La secreción de bilis en los conductos se asocia con un flujo neto de cloro y bicarbonato hacia el lumen, lo cual además de alcalinizar la bilis, genera un potencial negativo luminal que favorece el movimiento paracelular de sodio y agua, favoreciendo además la dilución de la bilis (26).

1.3.-Patogénesis de los cálculos biliares:

La patogénesis de los cálculos biliares tanto de colesterol como pigmentarios es físico-química y resulta primariamente de alteraciones en los componentes de la bilis vesicular (22). Para fines de nuestro estudio revisaremos la patogenia de los cálculos biliares de colesterol únicamente, ya que con este tipo de cálculos se ha asociado el empleo de CsA.

1.3.1.-Patogénesis de los cálculos de colesterol:

Por lo menos 3 alteraciones deben ocurrir simultáneamente para la nucleación y cristalización del monohidrato de colesterol en la bilis, éstos son:

- a.- Sobresaturación de colesterol.
- b.- Nucleación acelerada.
- c.- Alteraciones de la vesícula biliar.

a.- Sobresaturación de colesterol:

Cualquier defecto metabólico que incremente el porcentaje de secreción de colesterol, reduzca la secreción de Ab o produzca una combinación de ambas anomalías puede producir bilis sobresaturada (15). La hipersecreción de colesterol puede deberse a múltiples causas (constitucionales, estrógenos, rápida pérdida de peso, dieta, obesidad, hipertrigliceridemia, etc.), que incrementan o disminuyen la actividad de enzimas envueltas en la síntesis del colesterol biliar (22,36). La disminución en la secreción de los ácidos

biliares puede ser ocasionada por diversas causas (deficiencia congénita de 12-hidroxilasa, estrógenos, ileotomía, ileitis, constitucional, genética, etc.), que llevan a una síntesis defectuosa, pérdida excesiva o retroalimentación hipersensible de AB. Finalmente, en relación a la disminución en la secreción de AB y secreción aumentada de colesterol, también se encuentran varias causas (constitucional, genética, obesidad, colecistitis, feocromocitoma, etc.), cuyo mecanismo patogénico se desconoce (15,22).

La sobresaturación en la bilis, aunque es una condición necesaria para la formación de cálculos de colesterol, no es un factor suficiente por si solo, ya que en más del 50% de sujetos normales, se puede encontrar este tipo de bilis (15).

b.- Nucleación:

Se le denomina así a la precipitación del colesterol en la bilis. Este fenómeno se presenta cuando la concentración de colesterol excede la habilidad de la bilis de mantenerse en solución, formando cristales y el crecimiento de cálculos (14).

El colesterol es insoluble en solución acuosa, pero en la bilis se vuelve soluble por asociación con sales biliares y fosfolípidos en forma de micelas, tanto como complejos dimoleculares (con sales biliares) o trimoleculares (con sales biliares y lecitina). Cuando la capacidad solubilizadora de las micelas es insuficiente, el colesterol en hipersaturación puede aún solubilizarse por la acción de la lecitina, cuyas moléculas se agrupan en láminas bicapas con una porción hidrófila y otra hidrófoba. Entre éstas se colocan las moléculas de colesterol (vesículas unilamelares). Cuando la concentración de colesterol es aún más alta, las vesículas unilamelares se superponen unas sobre otras, adquiriendo dos o más capas (vesículas multilamelares o liposomas), sobre las cuales los cristales de colesterol pueden crecer y solidificarse (14,19).

Puede requerirse de material proteico adicional para llevarse a cabo la nucleación (15). La bilis humana contiene una glucoproteína que actuaría como un promotor de la cristalización del colesterol acelerando el tiempo de nucleación, frente a otra glucoproteína que actuaría inhibiendo la nucleación y cristalización del colesterol. El que el colesterol precipite o se mantenga en solución depende, entonces, de la interacción entre factores promotores e inhibidores, lo cual explicaría que de los pacientes con sobresaturación de colesterol, solo el 10% desarrollan cálculos vesiculares (19).

c.- Alteraciones de la vesícula biliar:

La tercera alteración señalada puede corresponder tanto a alteraciones en la secreción de la vesícula como en la motilidad de ésta. Se ha observado que puede existir hipersecreción de mucina por el epitelio de la vesícula, el cual además de ser un pronucleador, puede proveer una estructura arquitectónica para el crecimiento de cristales y la formación de cálculos (18)

Se ha propuesto también una disminución en la contracción y vaciamiento de la vesícula como factor litogénico. La disminución en el vaciamiento de la vesícula y la estasis biliar subsecuente pueden proveer el tiempo necesario para la nucleación de los cristales de colesterol y su subsecuente agregación en cálculos macroscópicos. Este fenómeno se puede presentar durante una variedad de condiciones, que incluyen: La nutrición parenteral total, la terapia con ocréotido, el embarazo, la diabetes mellitus, la obesidad y la pérdida rápida de peso (20).

1.4.- Ciclosporina (CsA):

Es un polipéptido cíclico lipófilico, que ha probado ser una droga inmunosupresora potente en una amplia variedad de modelos experimentales de trasplante de tejidos y de órganos. Fue aislada por primera vez de dos cepas de hongos (*Cylindrocarpon lucidum* y *Trichoderma polysporum*), por el Departamento de Microbiología de Sandoz. Tiene un peso molecular de 1200 kd y consta de 11 aminoácidos(2). Fue introducida como un agente inmunosupresor en el trasplante clínico en 1978 (1).

Debido a sus propiedades inmunosupresoras se ha utilizado en la profilaxis y tratamiento del rechazo en trasplantes, como terapia de primera línea, en anemia aplásica, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome nefrótico y otros desórdenes donde se sospeche disfunción inmunoregulatoria (1-3).

1.4.1.- Mecanismo de acción:

Produce una inhibición reversible, específica, calcio dependiente de la transcripción de interleucina-2 y de muchas otras citocinas en los linfocitos T cooperadores. La reducción en la producción de citocinas, inhibe la activación y/o maduración de varios tipos de células, incluyendo aquellas involucradas en la inmunidad mediada por células (3).

1.4.2.- Farmacocinética:

Después de una dosis oral, el pico máximo se alcanza entre 2-6 horas y los niveles mínimos se alcanzan entre las 12 y 16 horas. Sólo 30% de la dosis oral es absorbida y hay una variación considerable entre individuos, por lo cual los niveles séricos de CsA ayudan a establecer la dosis apropiada para cada paciente. La CsA es metabolizada casi enteramente en el hígado, probablemente por el sistema del citocromo P450, excretándose la mayor parte de la droga en la bilis, aunque se pueden encontrar trazas en la orina (2).

1.4.3.- Efectos secundarios:

Se han descrito múltiples efectos secundarios tras el uso de la CsA, los cuales en general son leves a moderados y se resuelven con la reducción de la dosis. Los efectos adversos mas comunes corresponden a la hipertricosis, la hiperplasia gingival, trastornos neurológicos (convulsiones, depresión, temblores, etc.) y gastrointestinales (anorexia, náuseas)(3). Sin embargo, también se han descrito trastornos renales (nefrotoxicidad, síndrome hemolítico urémico), neoplásicos (linfomas, carcinomas y fibroadenomas), metabólicos (hiperkalemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia, etc.), cardiovasculares (hipertensión arterial, retención de líquidos), hematológicos (anemia hemolítica, trombosis, coagulación intravascular) y hepatobiliares (hepatotoxicidad) (1,2,4,5,6).

1.4.4.- Ciclosporina y toxicidad hepatobiliar:

Durante los años iniciales de empleo clínico de CsA en receptores de trasplante, aparecieron varios reportes de hepatotoxicidad como efecto adverso del fármaco. La disminución en la frecuencia de éste y otros efectos colaterales de la droga obedeció en gran medida a la reducción de las dosis promedio en los años subsecuentes, de tal manera que en la actualidad es poco común observar alteraciones hepáticas atribuibles al inmunosupresor.

Estudios tanto in vivo como in vitro han demostrado que la CsA produce efectos marcados en la función hepática y biliar, lo cual se manifiesta clínicamente como hiperbilirrubinemia conjugada, elevación de enzimas hepáticas de leve a moderada y posiblemente como enfermedad del tracto biliar (lodo y litiasis) (1).

1.4.4.1.- Efectos de la Ciclosporina en la función biliar:

La CsA por si misma causa colestasis que es dosis dependiente y reversible al disminuir o suspender el medicamento, lo cual se ha demostrado en estudios realizados tanto en humanos como en modelos experimentales. Muchos de estos reportes han caracterizado a la colestasis con hiperbilirrubinemia sola o asociada a cambios en las enzimas hepatocelulares, incremento en los niveles séricos de los AB o alteración en la relación de AB en la bilis(1,4,6,37-42).

En relación a la forma mediante la cual la CsA induce la colestasis, se han propuesto varios efectos inhibitorios del fármaco a diversos niveles dentro del hepatocito y del canalículo biliar, los cuales disminuyen el flujo y la secreción de bilis, afectando tanto a la “secreción dependiente de sales biliares” como a la “secreción independiente de sales biliares” (1,37-39,43-46). Dentro de estos efectos podemos considerar:

a.- Inhibición en la captación de los AB en una forma no competitiva a nivel de la membrana sinusoidal (38,39,45).

b.- Inhibición a nivel intracelular del transporte vesicular hepatocitario de las sales biliares y bilirrubina mediado por microfilamentos y microtúbulos (37).

c.- Inhibición en forma no competitiva del transporte dependiente del Trifosfato de Adenosina a nivel canalicular. Tanto a nivel del transporte de AB, como a nivel de aniones orgánicos y del complejo de “resistencia a múltiples drogas” (1,43,44).

Cabe mencionar que la mayoría de estos efectos han sido demostrados en modelos experimentales utilizando hepatocitos aislados de hígado de rata, tras la administración de CsA en períodos cortos o por 3 semanas máximo. Cadranel y cols., demostraron que la administración crónica de CsA en humanos por 33 (rango de 7 a 54) meses, induce disminución en el aclaramiento de la fracción plasmática de bromosulfaleina, incremento de los niveles séricos de AB e incremento en la concentración sérica de bilirrubina en forma significativa comparado a controles (39).

En contraste con los estudios arriba mencionados, existen informes que demuestran que en pacientes receptores de trasplante hepático o modelos caninos expuestos a CsA en forma aguda o por períodos cortos (igual a 3 meses) no existe dicha inhibición, ya que en lugar de una disminución del flujo biliar éste puede aumentar, considerándose que la CsA ejerce acción sobre el glucagon (que aumenta la secreción independiente de sales biliares) o aumenta el transporte activo de electrolitos y aniones orgánicos favoreciendo un efecto colerético (1,41,47-50). Sin embargo, es interesante señalar que se ha demostrado en estos mismos estudios, un incremento en el índice de saturación de colesterol y alteraciones en el flujo de fosfolípidos a nivel biliar.

1.4.4.2.- Mecanismo de litogénesis de la CsA:

El mecanismo de litogénesis de la CsA aún no ha sido plenamente esclarecido. Las teorías sobre la forma en que la CsA favorece el desarrollo de litiasis biliar se relaciona con la patogénesis de los cálculos de colesterol. La alteración básica propuesta es una "sobresaturación de colesterol", secundaria a distintos efectos de la CsA, tales como los siguientes:

a.- Inhibición del flujo biliar, referida previamente, que altera la secreción de sales biliares o de fosfolípidos. La alteración de la secreción dependiente de sales biliares y no dependiente de sales biliares ya indicada, disminuye la secreción de AB, sin alterar el flujo de colesterol, lo cual favorece un aumento en el porcentaje de este último (modificación del índice de saturación), llevando a una bilis sobresaturada de colesterol (42,50,51). Se ha informado además una modificación en el flujo de fosfolípidos en la bilis por alteraciones en el flujo biliar. La CsA o sus metabolitos pueden selectivamente bloquear el sistema de transporte microtubular, que traslada los lípidos biliares de los microsomas a la membrana canalicular. Alternativamente la CsA, como droga lipofílica (con aclaramiento biliar alto), puede interferir con la secreción de fosfolípidos en la membrana canalicular por alteración de la fluidez de la membrana o por alteración en la formación de vesículas y micelas de fosfolípidos. Finalmente, se ha demostrado que la CsA une los fosfolípidos *in vitro*, por lo que esta droga puede actuar como otros aniones orgánicos que interactúan con las vesículas de sales biliares o fosfolípidos en el lumen canalicular, interfiriendo con la formación subsecuente de micelas y la solubilización de los lípidos. Estos cambios, favorecen una disminución en el porcentaje de fosfolípidos a nivel de la bilis, que a su vez llevan a un aumento en el índice de saturación de colesterol (42,47).

b.- Inhibición de la síntesis de ácidos biliares. Se ha demostrado una inhibición en la síntesis del ácido Quenodesoxicólico, que se atribuye a la supresión selectiva de la

enzima 12-alfa hidroxilasa por la CsA. Esto puede reducir aún mas la proporción de ácidos biliares en la bilis, alterar el índice de saturación del colesterol o favorecer una alteración en la reserva de sales biliares, que estimulan como mecanismo secundario el flujo de colesterol a la bilis (41,42,46).

Además de estos efectos, se ha considerado que la CsA como componente lipofílico, puede desplazar otros lípidos (por ejemplo el colesterol) de los acarreadores micelares mixtos , resultando en una precipitación y cristalización del colesterol (50).

En el estudio que conforma esta tesis, se investigó la frecuencia de colelitiasis en RTR, asintomáticos de patología biliar, expuestos a períodos variables de empleo de CsA como parte del esquema de inmunosupresión y se compararon los resultados con los de RTR que no recibieron CsA, con objeto de tener evidencia epidemiológica de la asociación entre la litiasis biliar y el consumo del fármaco, relacionado con el tiempo de exposición al mismo.

2.- OBJETIVOS:

2.1.- Conocer y comparar la prevalencia de litiasis biliar en RTR, asintomáticos de patología biliar, expuestos y no expuestos a CsA.

2.2.- Comparar si la prevalencia de colelitiasis en RTR expuestos a CsA varía con el tiempo de exposición a la droga.

3.- MATERIALES Y METODOS:

3.1.- Diseño del estudio:

Transversal.

3.2.- Pacientes:

Se invitó (por carta) a realizarse un ultrasonido de hígado y vías biliares a ciento noventa y ocho pacientes RTR que acuden regularmente a consulta externa del INNSZ para su seguimiento. Ciento cuarenta de ellos acudieron a realizarse dicho estudio.

3.2.1.- Criterios de selección:

- a) Pacientes en quienes se efectuó trasplante renal el INNSZ durante el periodo de enero 1970 a mayo de 1997.
- b) Asintomáticos de patología biliar y sin historia de enfermedad biliar.
- c) Sin antecedente de colecistectomía.
- d) Tratamiento inmunosupresor a base de doble (Azatioprina-Prednisona) o triple (Azatioprina-Prednisona-CsA) esquema.
- e) Ultrasonido practicado en el periodo de enero de 1996 a noviembre de 1997, como parte de este estudio, a solicitud de los investigadores.

3.2.2.- Grupos de estudio:

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de acuerdo al esquema inmunosupresor utilizado en la etapa post-trasplante y previo a la realización del estudio ultrasonográfico.

GRUPO I) Pacientes cuya inmunosupresión ha sido exclusivamente a base de Azatioprina y Prednisona durante todo el curso post-trasplante (n= 37), es decir, nunca han recibido CsA.

GRUPO II) Pacientes que han recibido triple esquema de inmunosupresión (CsA, Azatioprina y Prednisona). En este grupo el empleo de CsA ha sido por un período menor a 24 meses en la etapa post-trasplante (n=58).

GRUPO III) Pacientes que han recibido CsA por un período igual o mayor a 24 meses como parte del triple esquema de inmunosupresión (n=45).

3.2.3.- Esquemas de inmunosupresión:

Los esquemas de inmunosupresión y las dosis utilizadas en el programa de trasplante renal del INNSZ han sido los siguientes:

De 1970 a 1984 la inmunosupresión convencional estándar incluía Azatioprina y Prednisona a dosis de 2 mg/kg de peso/día (Azatioprina) y de 200 mg/día (Prednisona), esta última con reducción progresiva durante la primera semana hasta 30 mg/día como dosis de mantenimiento durante el primer mes y reducción ulterior a 0.25mg/kg/día como dosis promedio de mantenimiento a largo plazo.

A partir de Septiembre de 1984 se incorporó CsA a la inmunosupresión, constituyéndose el triple esquema (CsA-Azatioprina-Prednisona), a dosis promedio de 6 mg/kg/día (CsA) en presentación oral, dividida en 2 tomas, dosis sujeta a modificación para mantener niveles séricos en rango terapéutico. Desde entonces este esquema se ha utilizado en todos los RTR de donador vivo relacionado que comparten uno o cero haplotipos con su donador, así como en los receptores de donador cadavérico.

Hasta 1992, tres meses después del trasplante se efectuaba biopsia renal de rutina y en ausencia de rechazo agudo se procedía al retiro progresivo de CsA. Ante la presencia de rechazo se administraba tratamiento con *Metilprednisolona* y se prolongaba el empleo de CsA hasta constatar en biopsias ulteriores ausencia de rechazo; una vez retirada la CsA la inmunosupresión continuaba en lo sucesivo con Azatioprina y Prednisona.

En los pacientes cuyo trasplante ha sido efectuado a partir de 1992, el triple esquema se ha mantenido en forma indefinida.

Los receptores que comparten dos haplotipos con su respectivo donador han sido tratados siempre con esquema convencional (Azatioprina-Prednisona).

3.3.- Ultrasonido:

3.3.1.- Equipo:

Los equipos utilizados para la realización del ultrasonido fueron los siguientes: Quantum 2000 (Siemens Co., Ltd.,Germany), Sonoline SL-2 (Siemens Co., Ltd.,Germany) o Aloka SSD-2000 (Aloka Co., Ltd.,Tokyo). En todos los casos se uso un transductor de 3.0 Mhz.

3.3.2.- Procedimiento:

Los pacientes se citaron al servicio de imagen del INNSZ después de 12 horas de ayuno. Todos los estudios fueron realizados por un mismo radiólogo que desconocía las características específicas de los esquemas de inmunosupresión y del tiempo de evolución post-trasplante de los pacientes.

3.4.- Variables de estudio:

3.4.1.- Variables independientes:

Aquellas no modificables e inherentes a los sujetos de estudio, en este caso los factores de riesgo conocidos para colelitiasis:

- a) Edad: Al momento de la realización del ultrasonido, sin límite de edad.
- b) Género: Masculino o femenino.
- c) Tiempo Transcurrido Post-trasplante (TTP): Tiempo transcurrido entre el trasplante y el ultrasonido de hígado y vías biliares.
- d) Índice de Masa Corporal (IMC): Kilogramos de peso dividido entre la talla al cuadrado, al momento del ultrasonido.
- e) Hipertrigliceridemia: Triglicéridos séricos arriba de 150 mg/dl en dos mediciones separadas durante el TTP o historia de hipertrigliceridemia.
- f) Hipercolesterolemia: Colesterol sérico arriba de 220 mg/dl, en dos mediciones separadas durante el TTP o historia de hipercolesterolemia.

- g) Diabetes mellitus: Establecida con base en curva de tolerancia a la glucosa o dos mediciones en tiempo diferentes de glucosa en ayunas arriba de 125 mg/dl.
- h) Multiparidad: Mas de 2 embarazos llevados a termino.
- i) Anticonceptivos: historia de uso de anticonceptivos hormonales.
- j) Hepatitis: Diagnóstico serológico de hepatitis viral B o C, previo o después del trasplante.

3.4.2.- Variable dependiente:

- a) Colelitiasis: Presencia de litiasis biliar, única o múltiple, en el estudio ultrasonográfico.

3.5.- Análisis estadístico de los resultados:

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en forma de media y desviación estándar. La distribución por géneros en los 3 grupos, fueron comparadas mediante la prueba exacta de Fisher. La distribución por edades fue comparada mediante la prueba de Anova. Para valorar la igualdad de las poblaciones respecto al TTP, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis.

Las variables cualitativas se expresan en porcentajes, comparándolas mediante la prueba exacta de Fisher.

La prevalencia de colelitiasis se expresa en porcentajes en los diferentes grupos, comparando las diferencias mediante la prueba exacta de Fisher. El ajuste del TTP para valorar la influencia del tiempo de exposición a CsA como factor de riesgo, se realizó mediante análisis de regresión logística y se expresó en forma de razón de momios.

4.- RESULTADOS:

4.1.- Demografía:

La relación por género (masculino:femenino) fue de 1.5:1 en el Grupo I, de 1:1 en el grupo II y de 2:1 en el Grupo III. Como puede observarse en la tabla 1, la edad fue similar en los tres grupos, ubicándose la mayoría de los pacientes en la tercera y cuarta década de la vida. Ninguna de estas dos variables mostró diferencias significativas entre los grupos.

4.2.-Tiempo transcurrido post-trasplante:

Dado que el estudio se efectuó en forma transversal, los tiempos transcurridos entre el trasplante renal y el estudio ultrasonográfico variaron entre los grupos de estudio. De esta forma el mayor TTP correspondió al Grupo I con una media de 130 (rango de 7 a 276) meses, el cual fue mas de dos veces el TTP observado en los grupos II y III; así la media de TTP del Grupo II fue de 48 (rango de 3 a 168) meses y de 54 (rango de 24 a 110) meses para el Grupo III. Aplicando la prueba de Kruskal-Wallis se observó diferencia en los grupos de estudio ($p= 0.0001$). Ver tabla 1.

4.3- Prevalencia de colelitiasis:

La prevalencia cruda de colelitiasis para el Grupo I fue de 8% (3 pacientes), para el Grupo II de 16% (9 pacientes) y para el Grupo III de 22% (10 pacientes), sin diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p=0.214$). Ver Tabla 2. Al considerar los casos expuestos a CsA (Grupos II y III) como un solo grupo ($n=103$), la prevalencia de litiasis asciende a 18% (19 casos con cálculos), frente a 8% del Grupo I, no alcanzando tampoco diferencia significativa ($p=0.190$). Tomando en cuenta las diferencias de los TTP entre los grupos de estudio se efectuó análisis de regresión logística para investigar la asociación entre TTP, tiempo bajo terapia con CsA y prevalencia de litiasis, mostrando para el Grupo II una razón de momios de 3.99 con intervalo de confianza del 95% de 0.6774 a 23.51 ($p=0.126$) y para el Grupo III una razón de momios de 6.11 con intervalo de confianza del 95% de 1.03 a 36.27 ($p=0.046$); lo cual demuestra que la asociación entre tiempo bajo terapia con CsA y prevalencia de litiasis fue significativamente mayor en aquellos pacientes con mayor tiempo de uso de CsA.

4.4.- Factores de riesgo:

Al analizar las variables de riesgo para colelitiasis, se observó que no existieron diferencias estadísticamente significativas en la conformación de los grupos, en cuanto a índice de masa corporal (25.45 ± 4 kg/m² para el Grupo I, 24.81 ± 4 Kg/m² en el Grupo II y 24.14 ± 4 kg/m² en el Grupo III, $p=0.348$), hipertrigliceridemia (14%, 24% y 13% respectivamente, $p=0.307$), diabetes mellitus (5%, 12% y 9%, $p=0.619$), multiparidad (26%, 14% y 27%, $p=0.234$) y la presencia de hepatitis (19%, 10% y 11%, $p=0.479$).

Ver tabla 3. El único factor que mostró tendencia fue la presencia de hipercolesterolemia, la cual tuvo mayor frecuencia en los grupos expuestos a CsA (Grupo II = 41%, Grupo III = 33% vs Grupo I = 19%, $p= 0.071$). Debido a que únicamente 2 de las 59 pacientes del estudio, habían recibido terapia hormonal anovulatoria no se efectuó análisis comparativo con este factor. El análisis de cada uno de los factores de riesgo arriba señalados sobre la influencia en la frecuencia de litiasis en los diferentes grupos, no mostró diferencias estadísticamente significativas. Cabe señalar que el género como factor de riesgo mostró tendencia a mayor frecuencia de litiasis en el Grupo III, siendo esta diferencia dada por el género masculino ($p=0.095$).

Tabla 1**FACTORES DEMOGRAFICOS EN 140 PACIENTES RTR**

	GRUPOS			p.
	I	II	III	
n	37	58	45	
Género (m:f)	22:15	29:29	30:15	0.2340*
Edad en años (X _± DS)	37 _± 11	34 _± 11	37 _± 11	0.2122**
TTP en meses (X _± DS)	130 _± 78	48 _± 45	54 _± 23	0.0001***

* Fisher.

** Anova

*** Kruskal wallis

Tabla 2**PREVALENCIA CRUDA DE COLELITIASIS EN 140 RTR**

	I	II	III	p. (Fisher)
n	37	58	45	
Litiasis:	3(8%)	9(16%)	10(22%)	0.214

Tabla 3**FACTORES DE RIESGO DE COLELITIASIS EN 140 PACIENTES RTR**

	Grupos			P. (Fisher)
	I	II	III	
Hepatitis	7 (19%)	6 (10%)	5 (11%)	0.479
Multiparidad	4 (26%)	4 (14%)	4 (27%)	0.483
Diabetes	2 (5%)	7 (12%)	4 (9%)	0.619
Hipertrigliceridemia	5 (14%)	14(24%)	6 (13%)	0.307
Hipercolesterolemia	7 (19%)	24(41%)	15(33%)	0.071
IMC (X ₊ DS)	25.45 ₊ 4	24.81 ₊ 4	24.14 ₊ 4	0.348

5 - DISCUSION.

La eficacia de la CsA como agente inmunosupresor es incuestionable y ha sido documentada en trasplante de órganos sólidos y de médula ósea. A pesar de esta trascendente utilidad, que ha marcado un hito en la historia de los trasplantes, también ha generado un vasto campo de investigación debido a los efectos colaterales adversos derivados de su empleo (1-6). Uno de estos efectos que continúa siendo tema de controversia, es su participación en el desarrollo de litiasis biliar.

En estudios retrospectivos, se ha demostrado que receptores de trasplante de órganos que utilizan CsA como parte de su esquema inmunosupresor, tienen una incidencia de colelitiasis que oscila de 6 a 33% (7,8,11-13). En forma prospectiva Lorber y cols. compararon a 466 pacientes RTR inmunosuprimidos con CsA y Prednisona frente a un grupo control histórico de 279 RTR tratados con Azatioprina y Prednisona. Encontraron que en el grupo de RTR con CsA, 11 (2.4%) desarrollaron colelitiasis, frente a 0% del grupo histórico(4). Cabe destacar que la existencia de patología biliar, se investigó únicamente en aquellos pacientes que habían desarrollado datos de hepatotoxicidad. En otro estudio prospectivo, Kahan y cols. describieron una incidencia de 2.2% de litiasis biliar en 402 pacientes RTR que recibieron CsA (6); nuevamente en esta serie únicamente se investigó esta patología en pacientes sintomáticos.

Como puede observarse existe una marcada diferencia en cuanto a la frecuencia de colelitiasis en pacientes bajo terapia con CsA, esto podría atribuirse a que la mayoría de los estudios retrospectivos incluyen pacientes con litiasis previa al trasplante y los estudios

prospectivos solamente a aquellos que por datos de hepatotoxicidad y/o patología de vías biliares han sido sometidos a pruebas diagnósticas. La forma como estos estudios han sido diseñados no permiten conocer la prevalencia real de litiasis biliar, dado que no han incluido de manera sistemática a la población de pacientes asintomáticos.

Por otra parte existe variabilidad en relación al tiempo requerido de exposición a CsA para desarrollar colelitiasis. Milas y cols. encontraron una media de tiempo de 11 meses post-trasplante para desarrollo de litiasis biliar en receptores de trasplante cardíaco (12), Spes y cols. informaron datos concordantes al estudio previo (13), Lowell y cols. reportaron distintos tiempos de desarrollo de colelitiasis para pacientes receptores de páncreas, diabéticos RTR y RTR no diabéticos (13, 17.5 y 25 meses post-trasplante respectivamente) (8). En forma prospectiva Lorber y cols., informaron el desarrollo de cálculos a una media de 19.7 meses con DS de 8.8 meses (rango de 8-33 meses) post-trasplante (4).

En nuestro estudio, encontramos que la prevalencia de colelitiasis en los grupos fue mayor en los pacientes expuestos a CsA, frente al grupo control (sin CsA), aunque no alcanzó diferencia significativa cuando se analiza el total de enfermos expuestos. Sin embargo, el diseño del estudio y los análisis efectuados en el mismo, demuestran claramente que los pacientes RTR tratados a CsA por más de 2 años, presentan una prevalencia de colelitiasis significativamente mayor que el grupo de pacientes RTR con menos de 2 años de exposición a la droga.

De acuerdo a lo señalado en la introducción de este trabajo, derivado de los estudios experimentales publicados, las alteraciones que produce la CsA en la secreción y composición de la bilis, apuntan a una sobresaturación de colesterol como mecanismo

litogénico, lo cual podría hipotéticamente explicar que la CsA favoreciera el desarrollo de colelitiasis, siendo factible que a mayor tiempo de exposición al fármaco, las alteraciones mencionadas, contribuyeran a incrementar el número de pacientes que desarrollan litiasis biliar, como lo sugieren los resultados obtenidos en nuestro estudio

En relación a los factores de riesgo conocidos para colelitiasis, diversos trabajos han demostrado que en pacientes receptores de trasplante de órganos, la diabetes mellitus, la edad, la obesidad, la hiperlipidemia y la rápida pérdida de peso post-trasplante pueden jugar un papel en la litogénesis (7,8,12). En nuestra serie, ninguno de estos factores (género, edad, hepatitis, multiparidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e IMC), mostró diferencias significativas al compararse entre los 3 grupos; aunque cabe destacar como dato de interés el haber encontrado que el género masculino presentó una tendencia a mayor prevalencia de colelitiasis dentro del Grupo III, lo cual contrasta con lo referido en la literatura, donde se describe al género femenino como un factor de riesgo para la formación de cálculos en la población en general (24). A la vez sugiere que el empleo de CsA por más de 2 años es un factor de riesgo, que supera el riesgo atribuible al género femenino en la litiasis biliar.

Cabe señalar que la prevalencia encontrada en los pacientes expuestos a CsA en nuestro trabajo, supera la prevalencia informada en grupos equivalentes de edades (9%) en la población general de México (16), lo que fortalece aún más la conclusión de que la CsA aumenta el riesgo de desarrollar colelitiasis.

Una de las interrogantes que deriva de los resultados obtenidos en este estudio, es cuál podría ser el impacto clínico de cursar con litiasis biliar asintomática en esta población de pacientes inmunosuprimidos. La respuesta podría buscarse con el seguimiento a largo

plazo de los pacientes en quienes se ha detectado esta patología. Algunos autores han sugerido que una vez diagnosticada la litiasis biliar asintomática en receptores de trasplante, se efectúe colecistectomía profiláctica, considerando que los medicamentos inmunosupresores pueden enmascarar los cuadros inflamatorios agudos y por ende retardar su diagnóstico y tratamiento (11,12). En contraposición, en un estudio efectuado en 15 pacientes RTR con colelitiasis asintomática, seguidos por un periodo de 3 a 6 años, únicamente 2 pacientes requirieron colecistectomía debido a colecistitis aguda, señalando que no se justifica realizar cirugía profiláctica en estos enfermos (52). Un análisis posterior que investigue el costo beneficio de reducir el tiempo de administración de CsA, realizar colecistectomía profiláctica, o bien dar otros tratamientos como ácido ursodesoxicólico deberá realizarse antes de recomendar un manejo definitivo

6.- CONCLUSION:

- 1.- Los receptores de trasplante renal que reciben CsA por más de 2 años muestran un incremento significativo en la prevalencia de litiasis biliar.

7.- BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Kowdley K, Keeffe E. Hepatotoxicity of transplant immunosuppressive agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995, 24:991-1001.
- 2.- Morris P. Cyclosporine. In: Morris P. *Kidney Transplantation, Principles and Practice* Fourth edition. Philadelphia:Saunders, 1994.179-201.
- 3 - Faulds D, Goa KI, Benfield P. Cyclosporin A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in immunoregulatory disorders. *Drugs*. 1993;45 953-1040.
- 4 - Lorber M, Van Buren C, Flechner S, et al. *Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients*. *Transplantation* 1987;43:35-40.
- 5.- Johnston T, Katz S. Special considerations in the transplant patient requiring other surgery. *Surg Clin North Am* 1994; 74:1211-19.
- 6.- Kahan B, Flechner S, Lorber M, et al. Complications of cyclosporine-prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single center for from one to five years. *Transplantation* 1987;43:197-204
- 7.- Steck T, Costanzo-Nordin M, Keshavarzian A. Prevalence and Management of cholelithiasis in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 1991, 10:1029-1032.

- 8.- Lowell J, Stratta R, Taylor R, Bynon J. et al. Cholelithiasis in pancreas and kidney transplant recipients with diabetes. *Surgery* 1993;114:858-863.
- 9.- Farouk M, Branum GD, Watters CR, et al. Bile compositional changes and cholesterol stone formation following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 52:727-30.
- 10.- Girardet R, Rosenbloom P, Deweese B, et al. Significance of asymptomatic biliary tract disease in heart transplant recipients. *J Heart Transplant* 1989;8: 391-9.
- 11 - Begos D, Franco K, Baldwin J, Lee F, et al. Optimal timing and indications for cholecystectomy in cardiac transplant patients. *World J Surg* 1995; 19:661-667.
- 12 - Milas M, Ricketts R, Amerson R, Kanter K. Management of biliary tract stones in heart transplant patients. *Ann Surg* 1996, 223: 747-756.
- 13.- Spes C, Angermann C, Beyer R, et al. Increased incidence of cholelithiasis in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy. *J Heart Transplant* 1990,9:404-7.
- 14.- Johnston D and Kaplan M Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med* 1993;328:412-421.
- 15.- Mendez N, Uribe M, Jessurun S, Uscanga L. Patogenia de los cálculos biliares de colesterol. *Rev Invest Clin (Mex)*1990;42(S):53-57.

- 16.- Méndez N, Uribe M, Solomou J, et al. Características de la litiasis biliar en México. *Rev Invest Clín (Mex)* 1990;42:48-52.
- 17.- Attili A, Capocaccia R, Carulli N, et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology* 1997;26:809-818.
- 18.- Cooper A. Epidemiology, pathogenesis, natural history, and medical therapy of gallstones. In Sleisenger MH, Fordtran J, eds. *Gastrointestinal Disease. Pathophysiology. Diagnosis. Management (Vol 1)*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 1993:1788-1804.
- 19.- Garrido G, Berenguer J, Pertejo V. Litiasis biliar y afecciones no litiásicas de la vesícula biliar. En: Berenguer J. *Gastroenterología y Hepatología*. Barcelona: Mosby/Doyma Libros, 1995:481-500.
- 20 - Stolk M, Van erpecum K, Renooij W, et al Gallbladder emptying in vivo, bile composition, and nucleation of cholesterol crystals in patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1995;108:1882-1888.
- 21 - Méndez N, Uribe M, Wolpert E. Litiasis vesicular. En: Uribe M. *Tratado de Medicina Interna (T 1)*. México:Panamericana, 1995:1108-1112
- 22.- Carey M. Pathogenesis of gallstones *Am J Surg* 1993;165 410-419.
- 23 - Hofmann A Biliary secretion: Future perspectives *Digestion* 1997;58(S):24-28.

- 24.- Lizardi J, Mendez N, Uribe M. Secreción biliar. In: Uribe M. Litiasis Biliar: actualización para el estudio y tratamiento. México.Panamericana, 1996:43-50.
- 25 - Moseley R. Bile secretion. In: Yamada T, Alpers D, Owyang C, Powell D, Silverstein F. Textbook of gastroenterology (V1). Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 1995:383-404.
- 26.- Fitz G. Cellular mechanisms of bile secretion In: Zakim D, Boyer T. Hepatology. A teextbook of liver disease (V1). Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1996:362-375.
- 27.- Hay D and Carey M. Chemical species of lipids in bile. Hepatology 1990;12:6S-13S.
- 28.- Müller M and Jansen P. Molecular aspects of hepatobiliary transport. Am. J. Physiol. 1997;272(6 Pt 1):G1285-G1303.
- 29.- Erlinger S. Bile secretion. British Medical Bulletin 1992;48:860-876.
- 30.- Suchy F, Sippel C and Ananthanarayanan M Bile acid transport across the hepatocyte canalicular membrane. FASEB Journal 1997;11 199-205.
- 31.- Hofmann A. Bile acid secretion, bile flow and biliary lipid secretion in humans. Hepatology 1990,12:17S-22S
- 32 - Nathanson M and Boyer J. Mechanisms and regulation of bile secretion. Hepatology 1991;14.552-566.

- 33.- Zimniak P and Awasthi Y. ATP-dependent transport systems for organic anions. *Hepatology* 1993; 17:330-339.
- 34.- Zucker S, Gollan J. Physiology of the liver. In: Haubrich, Schaffner, Berk. Bockus, *Gastroenterology*. (V3). Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:1858-1905.
- 35.- Arias I, Che M, Gatmaitan Z, et al. The biology of the bile canaliculus, 1993. *Hepatology* 1993;17:318-329.
- 36.- Holzbach R. Newer pathogenetic concepts in cholesterol gallstone formation: a unitary hypothesis. *Digestion* 1997;58(S1):29-32.
- 37.- Román I, Monte M, González-Buitrago J, et al. Inhibition of hepatocytary vesicular transport by cyclosporin A in rat: relationship with cholestasis and hyperbilirubinemia. *Hepatology* 1990; 12:83-91.
- 38.- Stone B, Warty V, Dindzans V, Van thiel D. The mechanism of cyclosporine-Induced cholestasis in the rat. *Transplant Proc* 1988; 20:841-844.
- 39.- Cadranet J, Erlinger S, Desruenne M, Luciani J, et al. Chronic administration of cyclosporin A induces a decrease in hepatic excretory function in man. *Dig Dis Sci* 1992;37:1473-1476.
- 40.- Rodger R, Turney J, Haines J, et al. Cyclosporine and liver function in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1983;15:2754-2756.

- 41.- Theilman L, Otto G, Arnold J, et al. Biliary secretion of bile acids, and bilirubin by the transplanted liver. *Transplantation* 1991;52:1020-1023.
- 42.- Chan F and Shaffer E. Cholestatic effects of cyclosporine in the rat. *Transplantation* 1997;63:1574-1578.
- 43.- Arias I. Cyclosporin, the biology of the bile canaliculus, and cholestasis (Editorial). *Gastroenterology* 1993; 104: 1558-1560.
- 44.- Kadmon M, Klünemann C, Böhme M, et al. Inhibition by cyclosporin A of adenosine triphosphate-dependent transport from the hepatocyte in to bile. *Gastroenterology* 1993; 104:1507-1514.
- 45.- Le thai B, Dumont M, Michel A, Erlinger S, Houssin D. Cyclosporine-Induce Cholestasis: Inhibition of bile acid secretion is caused by the parenteral molecule. *Transplant Proc* 1987;19: 4149-4151.
- 46.- Malavolti M, Sama C, Morselli A, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) improves serum albumin levels in chronic active hepatitis. *Gastroenterology* 1990;98: A606.
- 47.- Sutherland F, Preshaw R and Shaffer E. The effect of cyclosporine and liver autotransplantation on bile flow and composition in dogs. *Transplantation* 1993;55:237-242.
- 48.- Brems J, Reese J, Kane R and Kaminski D. Effect of cyclosporine and steroids on canine bile flow. *Hepatology* 1991;14:523-527.

- 49.- Ericzon B, Eusufzai S, Söderdahl G, et al. Secretion and composition of bile after human liver transplantation. *Transplantation* 1997;63: 74-80.
- 50.- Cao S, Cox K, So S, et al. Potential effect of cyclosporin A in formation of cholesterol gallstones in pediatric liver transplant recipients. *Dig Dis Sci* 1997;42:1409-1415.
- 51.- Queneau P, Bertault-P P, Guitaoui M, et al. Improvement of cyclosporin A-induced cholestasis by taurosoodeoxycholate in a long-term study in the rat. *Dig dis Sci* 1994;39:1581-1585.
- 52.- Greenstein S, Katz S, Sun S, et al. Prevalence of asymptomatic cholelithiasis and risk of acute cholecystitis after kidney transplantation. *Transplantation* 1997;63:1030-1032.

Anexo 2: Resumen publicado en la Revista de Gastroenterología de México.

**COLELITIASIS COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE
"COLELITIASIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL (RTR)**

Calleja Figueroa Manuel Antonio, Cachafero Vaz Manuel, Añero Gómez Josefina, Bazury Paulina, Vargas Veracruz Florencia, Robles Diaz Guillermo. Departamentos de Gastroenterología y Trasplantes del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubiran"

INTRODUCCION: La coledocolitiasis se ha encontrado con mayor frecuencia en pacientes receptores de trasplante renal que reciben ciclosporina como parte de la inmunosupresión. La administración experimental de este medicamento es capaz de alterar la producción de los compuestos biliares. Los estudios realizados que apoyen la relación litiasis-colelitoliasis se basan en casos analizados en forma retrospectiva, lo que puede favorecer el sesgo y pobre asociación estadística.

OBJETIVO: Evaluar la influencia de ciclosporina como factor de riesgo en el desarrollo de litiasis vesicular en pacientes receptores de trasplante renal.

MATERIAL Y METODO: En forma prospectiva se realizó estudio transversal efectuando ultrasonido (US) de hígado y vías biliares a 75 pacientes RTR sin datos clínicos de patología biliar. Los US se realizaron en el primer semestre de 1996 a pacientes con diferente tiempo posttrasplante (TPT). Los pacientes se dividieron en 3 grupos de acuerdo al esquema de inmunosupresión: Grupo 1 Azatioprina-prednisona (n=24), Grupo 2 Azatioprina-Prednisona+Ciclosporina < 24 meses (n=22) y Grupo 3 Azatioprina-Prednisona+Ciclosporina > 24 meses (n=29). En cada grupo se evaluó edad, género, tiempo posttrasplante, tiempo de seguimiento, entre el trasplante y el US, e hiperlipidemia (colesterol y/o triglicéridos posttrasplante arriba de límites normales). La ciclosporina se administró a dosis de 5-8 mg/kg/día, ajustándose de acuerdo a niveles séricos (100-250 ng/ml). El análisis de los resultados se hizo mediante Chi-cuadrada (χ^2), Kruskal Wallis y regresión logística.

RESULTADOS: Los resultados se expresan en porcentajes (%) y medianas (M).

	GRUPO 1 n=24	GRUPO 2 n=22	GRUPO 3 n=29
EDAD (M en años)	37	33	36
GENERO: M (n)	13 (54%)	10 (45%)	21 (72%)
F (n)	11 (46%)	12 (55%)	8 (28%)
TPT: (M en meses)	101	66	48
HIPERLIPIDEMIA (n)	6 (25%)	9 (41%)	9 (31%)
LITIASIS (n)	2 (8%)	2 (9%)	8 (27%)

*p=0.05 ajustada a género, p=0.005 ajustada a tiempo posttrasplante. El riesgo de litiasis asociado al empleo de ciclosporina (>24 meses) fue mayor en hombres y en aquellos que fueron más tiempo posttrasplante (OR=0.44, IC 95% 1.6-43.6).

CONCLUSIONES: Se observó franca tendencia a mayor desarrollo de litiasis en los RTR que recibieron ciclosporina por más de 2 años.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

S-89

Rev Gastroenterol Méx, Vol. 61, Núm. 4 (Supl. 1) 1996

Anexo 3: Resumen publicado en Gastroenterology...

Presentado como trabajo libre en forma oral en la Digestive Disease Week '97.

3402

IS THE DEVELOPMENT OF CHOLELITHIASIS ASSOCIATED TO THE TIME UNDER CYCLOSPORINE THERAPY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS? M. Galica, M. Cachafero, J. A. Benj, P. Bezaury, F. Vargas, G. Ruelas-Diaz, Dept. of Gastroenterology & Transplants, Instituto Nacional de la Nutrición, Mexico City, Mexico

Cyclosporine has been postulated as a risk factor for the development of cholelithiasis in transplant recipients.

AIM: To explore the relationship between the length of cyclosporine therapy and prevalence of gallstone in kidney transplant recipients (KTR).

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional study was conducted in 100 KTR with different post transplant follow-up (PTFU) and without history of symptomatic biliary disease. Upper abdominal ultrasounds were performed in all patients. KTR were divided in 3 groups according to the immunosuppressive schedule administered: Group 1: Azathioprine+prednisone (no cyclosporine), Group 2: Azathioprine+prednisone+(cyclosporine < 24 months) and Group 3: Azathioprine+prednisone + (cyclosporine > 24 months). Age at the time of the ultrasound performance, gender, PTFU, serum lipids and body mass index were recorded in all cases.

RESULTS

	Group 1 n=37	Group 2 n=31	Group 3 n=32
Age*, years	36	32	36
Gender, M/F	21/16	17/14	23/9
PTFU*, months	132	69	48
Cholelithiasis, n	2 (5.4%)	3 (9.6%)	9 (28%)*

* median, ** Fisher's exact test, P=0.02

Adjusting for gender and PTFU the association between length of cyclosporine use and prevalence of lithiasis was significantly higher in males and in those with longer PTFU (P<0.05). There were no differences in serum lipids and body mass index among groups.

CONCLUSION: KTR receiving cyclosporine for more than 2 years (group 3) showed a significantly increased prevalence of gallstones even though the PTFU was shorter in this group.