

11227

122

**CAUSAS DE ALTERACIÓN EN LAS PRUEBAS DE
FUNCIONAMIENTO HEPÁTICO EN PACIENTES
CON TRANSPLANTE RENAL**

**PROTOCOLO DE TESIS QUE PARA
RECIBIR EL TITULO DE
MÉDICO INTERNISTA PRESENTA:**

DRA. AURORA MARINA LOAEZA DEL CASTILLO

REVISORES DE TESIS:

DRA. JOSEFINA ALBERÚ GÓMEZ
Jefa del Departamento de Transplantes del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENOSTRO
Médico Residente de 3er año de Nefrología del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán"

2002

**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).

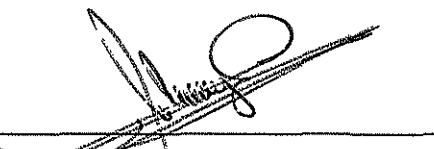
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

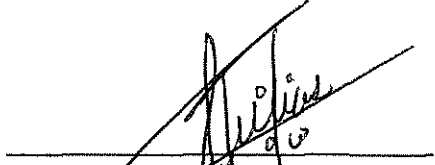
Dedico este trabajo a mis padres y
a mi hermano Gilberto


Dra. Josefina Alberú Gómez
Tutora de Tesis

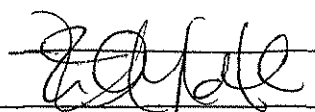

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro
Tutor de Tesis


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.


Dr. Luis Uscanga Domínguez
Jefe de Enseñanza del
Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"


Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor del Curso de Medicina Interna
del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"


COMISIÓN DE ESPECIALIDADES
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM


Dra. Aurora Marina Loeza del Castillo
Residente de cuarto año de Medicina Interna
Del Instituto Nacional de Ciencias
Médicas y Nutrición
"Salvador Zubirán"

Contenido

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	15
III.	JUSTIFICACIÓN.....	16
IV.	HIPÓTESIS.....	17
V.	OBJETIVOS.....	18
VI.	METODOLOGÍA.....	19
VII.	RESULTADOS.....	21
VIII.	DISCUSIÓN.....	31
IX.	ANEXOS.....	39
X.	BIBLIOGRAFÍA.....	45

I. INTRODUCCIÓN

La incidencia elevada de disfunción hepática en receptores de injerto renal se ha observado desde las etapas iniciales de la era del trasplante renal¹.

Los primeros reportes de casos, debido a la falta de estudios serológicos, sólo especulaban sobre la etiología de la hepatopatía. En una cohorte de 45 pacientes transplantados de riñón entre 1959 y 1963, cinco tuvieron ictericia y uno falleció, se asumió que la causa fue hepatotoxicidad por 6-mercaptopurina o azatioprina². En 1968 un grupo de investigadores de la Universidad de Cambridge reportaron que cinco de 49 receptores de injerto renal murieron por hepatitis, las alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH) ocurrieron entre el primero y cuadragésimo noveno días post-trasplante, no fue posible conocer la etiología, pero las características morfológicas no fueron las de daño hepático por citomegalovirus (CMV) y no había infiltrado inflamatorio en las biopsias de hígado³. En 1969 Moore *et al* reportaron que cinco de 113 receptores de riñón tuvieron hepatitis a los 60 días a 54 meses después de el trasplante (incidencia del 4.4%). Esta complicación fue dos veces más frecuente en receptores de donador cadavérico al compararlos con receptores de donador vivo relacionado⁴. Penn *et al*⁵ observaron que 88 de 146 receptores de injerto renal (60%) tuvieron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, en la mayoría ocurrieron en los primeros seis meses post-trasplante, los autores especularon que las causas podrían ser hepatitis viral o toxicidad por inmunosupresores u otros fármacos. Un estudio reportó una prevalencia de hepatitis del 6% en una serie de 95 pacientes transplantados de riñón⁶. En 1977 Anuras *et al* reportaron una prevalencia de hepatopatía del 8.9% en una cohorte de receptores de injerto renal, la causa más frecuente fue la hepatitis crónica activa de etiología desconocida⁷.

La hepatopatía, además de las patologías cardiovasculares, infecciosas y neoplásicas, es una de las principales causas de mortalidad en pacientes con un injerto renal estable. En 1983, la *European Dialysis and Transplant Association* reportó que el 8.6% de las muertes en pacientes con trasplante renal se debió a insuficiencia hepática⁸.

Causas de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes transplantados de riñón

Existen múltiples causas de hepatopatía en pacientes transplantados de riñón, puede ocurrir afección hepática y renal simultáneas por la patología subyacente, como en el caso de la Enfermedad de Riñones Poliquísticos, hepatotoxicidad por fármacos inmunosupresores e infección por virus hepatotróficos como el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el citomegalovirus (CMV); la infección por CMV es la principal causa de disfunción hepática aguda, la hepatitis B y C son causas de enfermedad hepática crónica en este tipo de enfermos.

En receptores de un injerto renal también se ha identificado disminución en las funciones hepáticas citosólica y microsomal sin evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad hepática significativa⁸.

Es posible agrupar en tres categorías a las causas principales de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes transplantados de riñón:

- Infecciosa
- Tóxica (Inducida por fármacos)
- Otras

1. INFECCIOSAS

Infección por VHC y VHB:

La prevalencia de hepatitis por infección por VHC y VHB es mayor en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que en la población general. La asociación entre hepatitis viral e insuficiencia renal es debida al uso frecuente de productos sanguíneos en pacientes con IRC y a los múltiples procedimientos invasivos a los que estos enfermos están expuestos. La hepatitis por VHC y VHB es una causa importante de morbilidad en pacientes con IRC en diálisis crónica y después del trasplante renal ⁹.

La seroprevalencia de coinfección, o presencia simultánea de de AgsHB y anticuerpos anti-VHC, es del 4.4% al 21%. La prevalencia se correlaciona con el número de hemotransfusiones recibidas y con la duración de la hemodiálisis¹⁰. Se ha encontrado que en los receptores de injerto renal coinfectados con VHC y VHB la gravedad de la enfermedad hepática es mayor que en aquellos infectados sólo por el VHC¹¹, además la frecuencia de hepatitis es mayor que en los pacientes infectados sólo por el VHC, al igual que la cirrosis (22.2% vs. 7.7%)¹².

Infección por VHC

La infección por VHC es la principal causa de enfermedad hepática crónica en pacientes transplantados de riñón y la cirrosis ocupa el tercer lugar como causa de muerte, a largo plazo, en receptores de injerto renal. En los Estados Unidos el 89% de los grupos de trasplante aceptan pacientes infectados por el VHC para trasplante renal, de aquellos el 37% requieren que el paciente no tenga evidencia histológica de enfermedad hepática progresiva ¹³.

Después del trasplante renal, algunos pacientes tienen RNA del VHC detectable por PCR en ausencia de anticuerpos anti-VHC¹⁴. El RNA del VHC se encuentra en el 2% al 9% de los pacientes transplantados de riñón que tienen un resultado negativo para anticuerpos anti-VHC por prueba de ensayo inmunoenzimático de segunda generación ¹⁵. En los pacientes

transplantados de riñón con hepatopatía es conveniente buscar el RNA del VHC, aún en ausencia de anticuerpos anti-VHC, para descartar a la hepatitis C como la causa de la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático.

. Prevalencia:

En 1994, los *Centers for Disease Control and Prevention* evaluaron a 27,086 pacientes en diálisis para detectar el VHC utilizando pruebas de segunda generación, la prevalencia de infección por el VHC en esta cohorte fue de 8.1%, elevándose a 10.4% el siguiente año, y disminuyendo a 9.3% en 1997. Entre los centros de diálisis con más de 40 pacientes, la prevalencia va desde 0 a 51% y en la mayoría es de 10% a 30% ^{9,16}.

La prevalencia de anticuerpos anti-VHC en suero en pacientes transplantados de riñón es del 11% al 49% ¹⁷. La mayoría de los enfermos con anti-VHC son positivos al momento del trasplante, sin embargo la infección puede ocurrir de novo. La incidencia de infección de novo por el VHC fue del 3% en una cohorte de 1989 a 1994 ¹⁸.

Los factores de riesgo para adquirir la infección por el VHC en pacientes en diálisis son múltiples, comparten riesgos con la población general, como son, transfusión de hemoderivados y el uso de drogas que se administran por vía intravenosa. Además, los procedimientos relacionados con la hemodiálisis representan un riesgo añadido. En el caso de los pacientes transplantados de riñón, la posibilidad de contagio por el VHC post-trasplante, está en relación con la presencia de RNA del VHC en el donador, si se detecta el RNA del VHC en el suero del donador, el 100% de los receptores contraerán el RNA viral y en el 70% se detectarán anticuerpos anti-VHC ¹⁹. En otros estudios, la infección en receptores de donador VHC+ ocurre en el cero a 100% de los receptores, esta diferencia en la incidencia puede estar en relación con variación en el número de copias del virus en el donador, así como con la variabilidad en la sensibilidad de las pruebas para detectar RNA del VHC y con la dificultad en establecer el diagnóstico de infección por VHC post-trasplante debido a la incapacidad de los pacientes inmunosuprimidos para desarrollar una respuesta de anticuerpos adecuada⁹.

. Historia natural

Varios estudios han mostrado que la evolución de pacientes infectados por el VHC receptores de un injerto renal es benigna, la supervivencia del injerto y del paciente es igual a la de pacientes sin infección por VHC ²⁰. En el corto plazo, el curso clínico de los receptores infectados por el VHC es bueno, con excepción de aquellos que sufran hepatitis colestásica fibrosante. La evolución post-trasplante renal puede ser hacia el desarrollo de hepatitis crónica activa y/o cirrosis.

En un estudio, después de cuatro años de seguimiento, sólo el 34% de los pacientes transplantados de riñón infectados por el VHC desarrollaron hepatitis crónica, el 7.6% tuvo cirrosis y el 1.3% insuficiencia hepática. La supervivencia a 1 año post-transplante en pacientes con infección por VHC fue menor comparada con la de pacientes transplantados no infectados, sin llegar a ser estadísticamente significativa (80% vs. 90%, $p=0.263$), al igual que la supervivencia del injerto renal (76% vs. 85%, $p=0.37$)²¹.

En el seguimiento de los pacientes receptores de riñón con anticuerpos vs. el VHC, entre el 20% y 51% tienen cifra de alanina aminotransferasa normal, a pesar de encontrarse RNA viral en suero²².

Sin embargo, con el seguimiento a largo plazo las diferencias en la evolución entre pacientes con y sin infección por VHC, son evidentes. Los receptores que tienen anticuerpos anti VHC al momento del transplante renal tienen mayor prevalencia de sepsis, infecciones pulmonares y del sistema nervioso central²³, proteinuria, alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y mortalidad mayor que los pacientes sin infección por VHC^{24,25}. En un estudio multicéntrico en Francia, no se encontró diferencia en la mortalidad a 5 años, pero después de 10 años de seguimiento la supervivencia post-transplante fue significativamente menor en los pacientes infectados por el VHC, en éstos la hepatopatía fue la causa principal de muerte, mientras que ninguno de los pacientes no infectados murió de enfermedad hepática²⁶.

A pesar de que la infección por VHC al momento del transplante está asociada con un aumento en el riesgo de muerte, el transplante tiene un efecto "benéfico" más que adverso en la supervivencia a largo plazo en pacientes anti-VHC positivos²⁷. Por lo que el tener anticuerpos anti-VHC no es una contraindicación para el transplante renal, salvo que haya evidencia de cirrosis hepática en la biopsia. En la actualidad es razonable ofrecer un transplante renal a pacientes infectados por el VHC sin hepatopatía avanzada. La biopsia hepática puede ser útil para evaluar el estadio de la enfermedad hepática pretransplante y es parte del protocolo de estudio en algunos centros. Sin embargo, no existe evidencia que sugiera que la información que brinda una biopsia hepática tenga impacto en la evolución postransplante, diferente del que tiene la información que se obtiene de una evaluación clínica y de laboratorio detalladas.

Respecto al impacto que tiene la infección por VHC en la supervivencia del injerto renal, algunos estudios muestran que la infección puede estar relacionada con un aumento en el riesgo de rechazo²⁸. Algunas explicaciones para esto son que los pacientes con hepatitis C pueden recibir dosis menores de fármacos inmunosupresores, que la infección por

VHC altera la regulación de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II²⁹. A corto plazo la sobrevida del injerto renal es similar en pacientes con y sin infección por el VHC, sin embargo estudios con un seguimiento prolongado han mostrado que a largo plazo la sobrevida del injerto puede ser menor en pacientes infectados por el VHC. En estudios en los que el seguimiento post-transplante renal es menor a 10 años, parece no haber diferencia. Mathurin *et al*³⁰ reportaron que una proporción significativa de pacientes infectados por el VHC sufrieron rechazo del injerto en un plazo de 10 años (51% vs. 37% en los controles). Un estudio reportó que la sobrevida del injerto a los 20 años fue del 36% en pacientes infectados por el VHC versus 64% en pacientes sin infección³¹. En estos estudios no se especificó la causa de pérdida del injerto renal.

Se han identificado dos tipos de glomerulopatía en los receptores de injerto renal infectados por el VHC: glomerulonefritis membranoproliferativa recurrente o de novo, relacionada o no con crioglobulinemia, hipocomplementemia y factor reumatoide; y glomerulonefritis membranosa que típicamente ocurre sin crioglobulinemia, hipocomplementemia ni factor reumatoide^{32,33}. La crioglobulinemia e hipocomplementemia en pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa sugiere la asociación entre infección por VHC, activación inmunológica y enfermedad renal. Sin embargo, en los estudios en los que se ha encontrado mayor prevalencia de glomerulonefritis membranoproliferativa en pacientes anti-VHC+, no hubo cambio en la sobrevida del injerto ni del receptor¹⁹.

. Tratamiento

En el caso de receptores de injerto renal, se han evaluado los dos fármacos comúnmente empleados en el tratamiento de la hepatitis por VHC: interferón y ribavirina. El uso de interferón α puede causar rechazo agudo del injerto renal. Varios estudios han reportado que aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con interferón α (IFN α) a dosis de 3 millones de unidades 3 dosis cada semana durante 6 meses, sufrieron rechazo del injerto^{34,35}. El uso de dosis menores, para tratamiento profiláctico contra infección por CMV, se ha relacionado con rechazo vascular resistente a esteroides. No todos los estudios han mostrado una frecuencia tan elevada de rechazo relacionado con el uso de IFN α , pero si la falta de mejoría en la función renal deteriorada con la suspensión del fármaco y una respuesta bioquímica menor al tratamiento con IFN α al compararla con la de los pacientes sin infección por el VHC.

En pacientes transplantados de riñón que reciben IFN α y sufren insuficiencia renal, se ha demostrado lesión tubulointersticial caracterizada por edema, proliferación de capilares peritubulares y aplanamiento difuso

de los túbulos, lo que sugiere efectos nefrotóxicos diferentes del rechazo agudo³⁶.

Con base en la incidencia elevada de rechazo del injerto renal y otros efectos nefrotóxicos, el antecedente de trasplante renal se considera contraindicación para el tratamiento con interferón α .

Un estudio sugiere que suspender el tratamiento con azatioprina, pero no disminuir la dosis, disminuye la cifra de enzimas hepáticas en el suero, así como la mortalidad por infecciones y cirrosis en pacientes con hepatitis crónica por VHC³⁷.

Infección por el VHB

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una causa importante de hepatopatía post-trasplante renal, debido al incremento en la actividad viral como consecuencia de la inmunosupresión⁹. Algunos estudios han reportado aumento en la mortalidad por hepatopatía relacionada al VHB en receptores de injerto renal, aunque este incremento es significativo únicamente después de la primera década post-trasplante³⁸. Un estudio de cohorte (1972-1996) evaluó la evolución de pacientes transplantados de riñón e infectados por el VHB. Después de 10 años de seguimiento el 80% de los pacientes no infectados estaban vivos comparado con sólo el 55% de los infectados por el VHB³⁰.

La cirrosis demostrada por biopsia es una contraindicación para el trasplante renal³⁰.

Yagisawa *et al*³⁹, analizaron la evolución después del trasplante renal de una cohorte de pacientes con AgsHB, de los 18 pacientes, 14 (77.8%) sufrieron hepatopatía en los meses 1 a 65 post-trasplante (promedio 17.8 meses), 4 de los 14 pacientes (28.5%) murieron por insuficiencia hepática aguda en los 15 a 71 meses post-trasplante.

La mayoría de los receptores de riñón con hepatitis crónica activa grave y el 50% a 60% de aquellos con hepatitis crónica activa leve, demostrada por biopsia, progresan hacia la cirrosis después del trasplante renal⁴⁰.

. Tratamiento

Son pocos los estudios que han evaluado el tratamiento de la hepatitis por VHB en pacientes transplantados de riñón. Las opciones terapéuticas son lamivudina o interferón.

Como se mencionó anteriormente, la administración de interferón se ha relacionado con rechazo agudo del injerto renal.

El uso de lamivudina parece ser más seguro y efectivo en los receptores de riñón, las ventajas del tratamiento con este fármaco son: reducción en la replicación viral, no tiene efecto inmunomodulador y no se ha relacionado con rechazo agudo del injerto renal.

Jung et al⁴¹ trataron a un grupo de 6 pacientes, con AgeHB y DNA del VHB en suero, con lamivudina en dosis de 100 a 150 mg/día durante 8 meses (4-14 meses), durante el tratamiento, todos los enfermos tuvieron valores normales de transaminasas y DNA del VHB no detectable en suero; 4 pacientes perdieron el AgeHB.

Sin embargo, se han reportado casos de resistencia a la lamivudina en pacientes transplantados de riñón (mutación YMDD). Las mutaciones en el genoma viral se han relacionado con descompensación de la enfermedad hepática. Existen reportes de casos de insuficiencia hepática fulminante en pacientes transplantados de riñón infectados por VHB resistente a lamivudina⁴².

Hepatitis fibrosante colestásica

Una manifestación única de la infección por el VHB o VHC en receptores de órganos sólidos es la hepatitis fibrosante colestásica (HFC). Esta entidad se ha descrito en pacientes con hepatitis crónica por VHB o VHC inmunosuprimidos, ya sea debido a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o en receptores de órganos bajo tratamiento inmunosupresor⁴³. La HFC se caracteriza por colestásis con incremento moderado en la cifra de aminotransferasas, tasa muy elevada de replicación viral (p.e. viremia= 12×10^6 genomas de VHC/ml ⁴³) e insuficiencia hepática rápidamente progresiva con evolución fatal^{44,45}. En el caso de los receptores de injerto renal es una complicación temprana postransplante ^{9,46,47}.

Muñoz de Bustillo et al encontraron en una población de 259 pacientes transplantados de riñón e infectados por el VHC una prevalencia del 1.5% (n=4)⁴⁴.

A nivel histopatológico se caracteriza por fibrosis periportal y perisinusoidal extensa y colestásis, infiltrado moderado de células inflamatorias y ausencia de cambios propios de la cirrosis. Además la expresión a nivel hepatocelular de antígenos del virus B en el retículo endoplásmico se observa en relación con el aumento en la replicación del VHB y puede explicar este efecto hepatotóxico directo inusual del virus⁴⁸. El mecanismo patogénico del VHC en este contexto no es claro, se ha sugerido un mecanismo inmunológico con base en la observación de folículos linfoides intrahepáticos y de linfocitos CD4 y CD8 intrahepáticos y periféricos dirigidos contra antígenos del VHC, o bien un

posible mecanismo citopático directo en los hepatocitos con base en el hallazgo de valores séricos y tisulares elevados de RNA viral en los casos descritos de insuficiencia hepática subfulminante debida a infección por el VHC adquirida por trasplante de corazón de un donador infectado por este virus⁴⁹.

Se han descrito casos de colestásis asociada a fibrosis hepática difusa con características clínicas e histopatológicas similares a las de la HFC en pacientes transplantados de riñón sin infección por el VHB o VHC⁴⁷, lo que sugiere que factores etiológicos diferentes a los virus hepatotróficos pueden estar involucrados en el desarrollo de este tipo de hepatopatía.

El curso de la HFC es fatal, pero existen reportes de mejoría clínica con la administración de lamivudina en algunos pacientes⁵⁰.

Infección por CMV

La infección por CMV ocurre en el 8 a 32% de los receptores de riñón y la enfermedad sintomática en el 8% de los transplantados. La infección puede adquirirse por transfusión de productos sanguíneos contaminados o mediante órganos infectados del donador, ésta última es la principal fuente de infección en pacientes transplantados³⁸.

La infección por CMV es la principal causa de disfunción hepática aguda en los pacientes transplantados de riñón⁵¹. En un estudio retrospectivo que comparó la evolución de la función del injerto renal en pacientes con y sin hepatopatía por VHC, se encontró una mayor incidencia de infección por CMV que de infección por VHC en pacientes con hepatopatía demostrada por biopsia⁵².

Las características clínicas de este tipo de hepatopatía son ictericia esplenomegalia y ocasionalmente fiebre, los exámenes de laboratorio muestran elevación de la cifra de aminotransferasas (83%) e hiperbilirrubinemia a expensas de elevación de la bilirrubina directa (81%)⁵³. Los cambios histopatológicos son necrosis de hepatocitos, colestásis, células gigantes multinucleadas y grados variables de hepatitis, los cuerpos de inclusión del CMV pueden detectarse en los hepatocitos así como en el epitelio de los conductos biliares⁵³.

Existe una forma histológicamente atípica de infección por el CMV caracterizadas por colestásis, fibrosis portal y proliferación de conductos biliares, similar a los cambios que ocurren en la obstrucción biliar extrahepática⁴⁷.

La infección por CMV puede incrementar la toxicidad hepática por azatioprina⁵⁴.

2. HEPATOTOXICIDAD (INDUCIDA POR FÁRMACOS)

En el contexto de los pacientes transplantados de riñón una gran variedad de agentes terapéuticos pueden causar daño hepático, además de aquellos fármacos inmunosupresores con potencial hepatotóxico conocido.

En pacientes transplantados de riñón se ha reconocido la hepatotoxicidad de los siguientes fármacos:

Hepatotoxicidad por azatioprina

La azatioprina es un imidazol derivado de la 6-mercaptopurina utilizado como inmunosupresor en receptores de órganos sólidos desde 1964, sus efectos tóxicos incluyen toxicidad en la médula ósea y hepática⁵⁴.

Varios autores han identificado a la azatioprina como un fármaco con potencial hepatotóxico en pacientes transplantados de riñón, que incluye hepatitis y síndromes de lesión vascular hepática. La hepatitis por azatioprina se caracteriza por ictericia con colestásis intrahepática y regresión rápida de las alteraciones clínicas, bioquímicas y morfológicas al suspender el fármaco⁵⁵.

Ramalho *et al*⁵⁵ reportaron una serie de casos de pacientes sin evidencia de hepatopatía al momento del trasplante renal que sufrieron colestásis intrahepática mientras recibían el fármaco, la alteración revirtió al suspenderlo.

Recientemente Lee A. *et al* demostraron *in vitro* que el mecanismo de toxicidad por azatioprina involucra la depleción del glutatión reducido (GR) lo que lleva a lesión mitocondrial, depleción importante del adenosin 5' trifosfato (ATP) y a la muerte celular por necrosis⁵⁶.

El primer paso en la biotransformación de la azatioprina es su conjugación con el GR para formar 6-mercaptopurina (6-MP), catalizada por glutatión S-transferasas (GST), esto consume GR, que normalmente se encuentra en abundancia en los hepatocitos. El GR tiene función citoprotectora contra compuestos tóxicos y estrés oxidativo. La oxidación de 6-MP a 1-metil-4-nitroimidazol por la xantina oxidasa es uno de los mecanismos principales de eliminación de la azatioprina, y esta vía tiene el potencial de generar especies reactivas de oxígeno.

Una secuencia propuesta para explicar la muerte de hepatocitos provocada por la azatioprina es la siguiente: el fármaco depleta el GR en el

primer paso de su biotransformación, esto lleva a lesión oxidativa mitocondrial lo que provoca depleción de ATP, alteración en la homeostasis iónica celular y consecuentemente al cambio en la permeabilidad mitocondrial, esto último ha sido implicado como mecanismo primario que termina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. Se ha demostrado el efecto citoprotector de la ciclosporina A, el mecanismo es la prevención del cambio en la permeabilidad mitocondrial⁵⁶.

Existen reportes de casos de lesión vascular hepática probablemente debida al uso de azatioprina^{57,58}. Katzka *et al*⁵⁹ describieron el caso de un enfermo que sufrió colestásis, elevación leve de transaminasas, ictericia, hepatoesplenomegalia, ascitis y evidencia de enfermedad hepática venoclusiva (EHVO) por biopsia hepática, los cambios revirtieron con la suspensión de la azatioprina y recidivaron con su administración, revisaron además 7 casos reportados de EHVO probablemente relacionada con el uso de azatioprina. Los hallazgos histológicos fueron idénticos en todos los casos, la lesión característica es oclusión no trombótica de las vénulas terminales y venas sublobulares, por tejido conectivo laxo con congestión sinusoidal adyacente, degeneración hepatocelular y necrosis. La revisión de los casos reportados de EHVO relacionada al uso de azatioprina sugiere un síndrome caracterizado por: predominio en pacientes del sexo masculino, inicio de la hepatopatía a los 1-2 años postransplante, ictericia e hipertensión portal y elevación de bilirrubinas y fosfatasa alcalina con alteración mínima en la cifra de transaminasas. La patogénesis de este tipo de EHVO no se conoce.

Hepatotoxicidad por ciclosporina-A.

La asociación de CyA con prednisona como esquema inmunosupresor en pacientes transplantados de riñón, desde su introducción en la década de los 80's, ha prolongado la sobrevivencia del injerto renal y disminuido la mortalidad en estos enfermos. Su selectividad por los linfocitos T ha sido una ventaja en la práctica clínica, sin embargo, su uso se ha dificultado debido a su absorción variable, metabolismo no predecible, interacción con un gran número de fármacos y con la toxicidad en varios órganos. La atención se ha enfocado en la nefrotoxicidad, sin embargo la hepatotoxicidad es una complicación que puede limitar su uso. En 1978 Calne *et al*⁶⁰ reportaron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en 30 de 32 pacientes tratados con CyA. Esta observación se confirmó posteriormente y la incidencia reportada de alteración en la función hepática relacionada con el uso de CyA es del 20 al 40%^{61, 62}. De una cohorte de 466 pacientes transplantados de riñón el 49% (228) tuvo hepatotoxicidad relacionada con el esquema inmunosupresor a base de CyA/prednisona. Los episodios de hepatotoxicidad fueron autolimitados en el 82% de los casos y en el 96% ocurrieron en el periodo

temprano postransplante (90 días). La colestásis es el evento primario responsable de las alteraciones en el funcionamiento hepático⁶³, que se manifiesta por elevación en la cifra de bilirrubinas y transaminasas con o sin elevación de la fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. Existe relación entre la dosis de CyA y la hepatotoxicidad, en un estudio⁶³ el promedio de la dosis tóxica fue 12.2 mg/kg/día de CyA administrada vía oral que corresponde a un valor en suero promedio de CyA de 226 ng/ml. El aumento en la biodisponibilidad y la disminución en depuración sugiere que los pacientes que sufren hepatotoxicidad absorben más eficientemente y metabolizan el fármaco más lentamente que aquellos que no desarrollan hepatotoxicidad, estas observaciones deberán confirmarse.

La patogénesis de la toxicidad hepática por CyA no se conoce, algunos estudios experimentales han revelado algunos datos. En un modelo murino al administrar CyA (25 mg/kg) se encontraron cambios histológicos – incluyendo esteatosis centrolobulillar, dilatación del retículo endoplásmico, pérdida de ribosomas y ocasionalmente necrosis de hepatocitos⁶⁴ -. Otros experimentos han revelado flujo biliar reducido y salida de ácidos biliares en preparaciones de tejido hepático de rata expuesto a CyA⁶⁵. Además el daño hepático por CyA puede resultar del incremento en la concentración de calcio intracelular, lo que ha sido demostrado al exponer a los hepatocitos a la CyA⁶⁶.

La exposición prolongada a la CyA puede resultar en litiasis biliar. La incidencia reportada es del 2.4%⁶³. En un estudio que evaluó si existe diferencia en la prevalencia de litiasis vesicular relacionada con el tiempo de exposición a la CyA, se encontró diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de litos vesiculares en aquellos receptores de injerto renal que habían recibido CyA por más de dos años⁶⁷. Se desconoce qué factor, ya sea la alteración en la composición de la bilis, toxicidad hepatocelular directa o la colestásis, es el que contribuye al incremento en la formación de cálculos biliares relacionado con el uso de CyA.

El tacrolimus se ha utilizado como terapia de rescate en pacientes receptores de injerto renal que sufren hepatotoxicidad por CyA⁶⁸.

Hepatotoxicidad por ranitidina

El potencial hepatotóxico de la ranitidina es bien conocido⁶⁹. Hiesse *et al*⁷⁰ reportaron el caso de un receptor de injerto renal sin hepatopatía ni infección por VHB al momento del trasplante, que cursó con ictericia, elevación de aminotransferasas, bilirrubinas y fosfatasa alcalina. La biopsia hepática mostró necrosis hepatocelular focal e inflamación portal moderada sin inflamación intralobular. Se descartaron otras causas de hepatopatía y las alteraciones revirtieron al suspender la administración de ranitidina y se presentaron

nuevamente al reiniciarla. En el caso descrito la hepatotoxicidad no parecía ser parte de una reacción alérgica, ya que no se acompañó de urticaria ni de eosinofilia, los autores sugieren una posible interacción entre la ranitidina y la ciclosporina-A y la posibilidad de efectos hepatotóxicos aditivos, por lo que recomiendan vigilar la función hepática cuando se utilice esta combinación de fármacos.

Hepatotoxicidad por isoniazida.

La hepatotoxicidad por isoniazida es un efecto adverso idiosincrásico que ocurre en el 8 a 12% de los pacientes que reciben el fármaco con un fin profiláctico⁷¹. Garibaldi et al reportaron daño hepático grave con síntomas sistémicos acompañado de ictericia en el 0.8% de 2321 pacientes que recibían quimioprofilaxis, dos pacientes fallecieron por necrosis hepática⁷². En otro estudio el inicio de manifestaciones clínicas se observó entre los 2 y los 11 meses del inicio del tratamiento en el 54% de los pacientes⁷³.

En una serie de casos de 119 pacientes transplantados de riñón que recibían el fármaco mientras se encontraban bajo tratamiento inmunosupresor, el 11% tuvieron hepatitis relacionada con isoniazida⁷⁴.

La lesión histológica se caracteriza por grados variables de necrosis de hepatocitos y es consecuencia de daño hepatocelular directo y no de una reacción de hipersensibilidad.

En los pacientes transplantados de riñón la hepatitis por isoniazida resulta en la modificación de la dosis o suspensión del tratamiento inmunosupresor, lo que puede repercutir en la función del injerto renal.

La tuberculosis pulmonar ocurre esporádicamente en receptores de injerto renal⁶⁹, en una serie de 10 000 receptores del *American College of Surgeons Institutes of Health Organ Transplant Registry* sólo 4 pacientes con tuberculosis pulmonar tuvieron evolución fatal⁷⁴.

Con base en la probabilidad de hepatotoxicidad y la frecuencia baja de tuberculosis, el uso rutinario de isoniazida con un fin profiláctico en receptores de un injerto renal no está justificado⁷⁴.

3. OTRAS CAUSAS

La Insuficiencia Renal Crónica Terminal (IRCT) y la uremia afectan profundamente la función de una variedad de órganos y tejidos, incluyendo el hígado. Se ha demostrado que a) en modelos murinos, la uremia disminuye la actividad de algunas isoenzimas hepáticas P-450⁷⁵, b) el suero de ratas urémicas inhibe la captación de propranolol por tejido hepático normal y c) en el humano, la depuración no renal de una variedad de fármacos se altera en pacientes con IRCT, algunos estudios han mostrado que la función hepática citosólica y microsomal no mejoran después de un trasplante renal exitoso y que éstas pueden sufrir deterioro en el transcurso del primer año posterior al injerto renal.

En la actualidad el daño hepático por acumulación de hierro en los hepatocitos es una causa poco común de cirrosis en pacientes transplantados de riñón, debido a la disminución en el requerimiento de transfusiones de concentrados de eritrocitos con el uso rutinario de eritropoyetina⁵¹.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

Problema general.

- En la cohorte de pacientes con transplante renal del instituto, qué proporción de pacientes cursan con alteración de la función hepática por año manifestada por alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, cuál es su etiología y cuál es su impacto en la función del injerto renal.

Problemas específicos.

- Cuál es la incidencia de alteraciones en la función hepática en los pacientes con transplante renal en el instituto.
- Cuáles patrones de alteración en las pruebas de función hepática son los más comunes.
- Cuál es la etiología más común de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en este grupo de pacientes.
- Qué proporción de pacientes tienen más de 1 factor etiológico involucrado.
- Qué proporción de pacientes modificaron el esquema de inmunosupresores debido a la alteración en el funcionamiento hepático.
- Cuál fue el fármaco inmunosupresor que se modificó con más frecuencia.
- Qué proporción de pacientes presentaron deterioro de la función renal por el daño hepático y/o la modificación de la inmunosupresión.
- ¿ La hepatopatía es una causa importante de mortalidad en pacientes transplantados de riñón ?

III. JUSTIFICACIÓN

1. Magnitud del problema. Son pocos los estudios que han evaluado a la alteración en el funcionamiento hepático como causa de morbimortalidad en pacientes transplantados de riñón o su repercusión sobre la función del injerto renal. La incidencia reportada de hepatopatía en este tipo de pacientes va del 4.4% al 60%²⁻⁷. Esta varía dependiendo de la causa: infecciosas o tóxicas. La mortalidad reportada por hepatopatía en pacientes transplantados de riñón es del 8.3%⁸. En nuestro medio no existen estudios que nos den un panorama local del problema y las medidas que se deben tomar en el contexto de un paciente transplantado de riñón con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático. Algunos enfermos tienen factores de riesgo para hepatopatía, como la infección por el VHB o por el VHC diagnosticada antes del trasplante o bien ser un receptor de riesgo para desarrollar infección aguda por el CMV con la posibilidad de hepatitis.

En la población mexicana existe sólo un estudio que ha evaluado la prevalencia de una causa frecuente de hepatopatía en pacientes con insuficiencia renal crónica, la infección por el VHC⁷⁶. La cohorte estudiada fueron los pacientes en diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y DP con historia de HD tratados en el Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán", Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y en la Fundación Clínica Médica Sur. Los resultados muestran que la prevalencia de infección en nuestro medio es baja, en comparación con la de otros países. La prevalencia fue de 10.2%, mientras que el promedio en diferentes series es de 18.5%. La razón de la menor prevalencia en México podría ser el hecho de que en nuestro país la DP es la técnica dialítica más utilizada y a su vez es en la que se encontró menor prevalencia de infección por VHC (4.5% en comparación con la de los pacientes en HD 12.7% o en DP con historia de HD 41.2%). Como era de esperarse se encontró una prevalencia mayor de alteración en las PFH en los pacientes infectados por el VHC que en aquellos sin infección, sin embargo no se evaluó la evolución en los pacientes que recibieron un injerto renal.

2. Trascendencia. La alteración de las pruebas funcionales hepáticas representa un problema grave para los pacientes trasplantados de riñón, ya que esto lleva a la modificación en el tratamiento inmunosupresor o manejo adyuvante de estos pacientes, con riesgos potenciales para la sobrevida del injerto y del paciente. Es importante conocer la evolución de la cohorte de pacientes transplantados de riñón con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y las causas de estas, con el fin de

tomar las medidas de prevención en caso necesario para modificar la evolución, si ésta es adversa.

3. Vulnerabilidad. El presente estudio nos permitirá dar a conocer las principales alteraciones de las pruebas de función hepática, sus causas y manejos previos, así como el pronóstico para la función del injerto y sobrevida de los pacientes, lo cual servirá a los clínicos para enfrentar este problema en el futuro, dirigiendo el abordaje diagnóstico y terapéutico.
4. Factibilidad. Este estudio es factible dado que evaluaremos de manera retrospectiva la cohorte de pacientes trasplantados de riñón. La información se obtendrá mediante la revisión de expedientes clínicos, lo que no representa costos para el equipo de investigación. El diseño del estudio no repercute en aspectos éticos.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis general:

Las alteraciones en las pruebas de función hepática son un problema frecuente en pacientes trasplantados de riñón y modifica el esquema inmunosupresor utilizado, además de repercutir de manera negativa en la sobrevida del injerto.

Hipótesis nula:

Las alteraciones en las pruebas de función hepática son un problema aislado o poco frecuente en pacientes trasplantados de riñón y no modifica el esquema inmunosupresor utilizado, ni afecta de manera negativa la sobrevida del injerto.

tomar las medidas de prevención en caso necesario para modificar la evolución, si ésta es adversa.

3. Vulnerabilidad. El presente estudio nos permitirá dar a conocer las principales alteraciones de las pruebas de función hepática, sus causas y manejos previos, así como el pronóstico para la función del injerto y sobrevivencia de los pacientes, lo cual servirá a los clínicos para enfrentar este problema en el futuro, dirigiendo el abordaje diagnóstico y terapéutico.
4. Factibilidad. Este estudio es factible dado que evaluaremos de manera retrospectiva la cohorte de pacientes trasplantados de riñón. La información se obtendrá mediante la revisión de expedientes clínicos, lo que no representa costos para el equipo de investigación. El diseño del estudio no repercute en aspectos éticos.

IV. HIPÓTESIS

Hipótesis general:

Las alteraciones en las pruebas de función hepática son un problema frecuente en pacientes trasplantados de riñón y modifica el esquema inmunosupresor utilizado, además de repercutir de manera negativa en la sobrevivencia del injerto.

Hipótesis nula:

Las alteraciones en las pruebas de función hepática son un problema aislado o poco frecuente en pacientes trasplantados de riñón y no modifica el esquema inmunosupresor utilizado, ni afecta de manera negativa la sobrevivencia del injerto.

V. OBJETIVOS

Objetivo general:

Conocer qué proporción de pacientes con transplante renal del Instituto presentan alteraciones de la función hepática por año, cuál es su etiología y cuál es su impacto en la función del injerto renal.

Objetivos específicos:

a) Conocer la incidencia anual de alteraciones de la función hepática de los pacientes con transplante renal del instituto.

b) Identificar qué patrones de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático son los más comunes.

c) Conocer cuales son las causas de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático más frecuentes en esta cohorte.

d) Conocer cuál fue el manejo específico para resolver dichas alteraciones.

e) Conocer la proporción de pacientes que modificaron el esquema de inmunosupresión como tratamiento de la hepatopatía.

f) Identificar cuál fue el inmunosupresor que se suspendió y del que se modificó la dosis con más frecuencia.

g) Identificar la proporción de pacientes que presentaron deterioro de la función renal por el daño hepático y/o la modificación de la inmunosupresión.

h) Conocer si la hepatopatía es una causa importante de mortalidad en pacientes transplantados de riñón.

VI. METODOLOGÍA

a) Diseño. Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

b) Población. Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en la cohorte de trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", trasplantados en el periodo comprendido entre enero de 1990 y julio del 2001.

c) Grupo de estudio. Se evaluaron aquellos que presentaron algún tipo de alteración de las pruebas de funcionamiento hepático durante la sobrevivencia de su injerto renal.

d) Lugar de elaboración. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

e) Período de tiempo. El necesario para completar la revisión.

f) Criterios de inclusión:

1. Pacientes trasplantados de riñón dentro del INCMNSZ de 1º de enero de 1990 al 31 de julio del 2001 con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y/o infección por el VHB o VHC.

2. Que hayan cumplido por lo menos 1 año de seguimiento post-trasplante renal al momento de la revisión.

g) Criterios de exclusión.

1. Aquellos casos en que no se encontró el expediente clínico.

2. Aquellos pacientes con expediente clínico incompleto.

3. Elevación aislada de la fosfatasa alcalina sin otro marcador de alteración de la función hepática o infección por VHB o VHC (posible origen óseo de la fosfatasa alcalina).

h) Tamaño de la muestra.

Se incluirán a todos los pacientes de los que se disponga el expediente al momento de la revisión de estos, durante el periodo de estudio.

j) Variables.

Variable dependiente: Alteración de las pruebas de función hepática.

Variables independientes: Ejemplo: Edad, sexo, año del trasplante, esquema inmunosupresor, tipo de trasplante renal, etiología de la insuficiencia renal crónica terminal, infección por VHC, infección por VHB.

La definición de estas variables se detalla en el anexo (ver inciso b).

k) Procedimientos.

La información se obtuvo tanto del expediente clínico como de la base de datos del Departamento de Trasplantes del INCMNSZ.

l) Estrategia de recolección.

La información general se obtuvo de la base de datos de trasplantes y la información específica necesaria para este trabajo se obtuvo revisando los expedientes clínicos. Se seleccionaron aquellos casos que cumplieran con los criterios de inclusión. Los datos necesarios fueron recolectados en hojas ex profeso (ver anexo 1). Esta información se capturó en una base de datos (SPSS v.10) para su análisis.

m) ANÁLISIS

Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables, apoyados en medidas de proporción, de tendencia central y de dispersión.

n) Recursos humanos, físicos y financieros.

- 1.- Humanos.- Un médico residente del 4to. año de Medicina Interna recolectará la información. Dos tutores vigilarán el buen desarrollo de la investigación.
- 2.- Materiales.- Se contará con suficientes hojas de recolección de la información. Se cuenta con una computadora personal para apoyo en el análisis de la información.
- 3.- Financieros.- Los gastos de papelería y equipo de cómputo corren a cargo de los investigadores.

VII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 311 pacientes se transplantaron de riñón. Se excluyeron 15 pacientes por no contar con expediente clínico o encontrarse incompleto y se revisaron un total de 296 expedientes. El tiempo de seguimiento en número de años-paciente para los 296 pacientes incluidos en este estudio fue de 1256 años-paciente.

. Prevalencia e incidencia de alteraciones en las PFH en pacientes transplantados de riñón

Prevalencia: En esta cohorte treinta y seis pacientes (12.1%) tuvieron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH), dos de ellos tuvieron un segundo episodio de alteración en las PFH, para un total de 38 eventos.

Incidencia: En esta cohorte la incidencia de alteraciones en las PFH fue de 3 eventos de alteración en las PFH por cada 100 años-paciente de seguimiento (0.03 eventos por cada año-paciente de seguimiento).

Otros 6 pacientes estaban infectados por el VHB o el VHC, pero durante el seguimiento no se encontró alteración en las PFH.

. Características demográficas

De los 36 pacientes, el 55.6% fueron del sexo masculino (n=20) y el 44.4% del sexo femenino (n=16). La edad de los pacientes fue de los 18 a los 56 años (promedio= 31.8 ± 9).

En este grupo de pacientes las causas de insuficiencia renal crónica terminal fueron glomerulonefritis primaria (13.5%, n=5), Síndrome de Alport (5.6%, n=2), litiasis renal bilateral (5.6%, n=2) y enfermedad de riñones poliquísticos del adulto (2.8%, n=1). De los pacientes con glomerulopatía primaria, dos tuvieron glomerulonefritis membranosa, un paciente tuvo glomerulonefritis membranoproliferativa, un enfermo tuvo glomerulonefritis proliferativa difusa con medias lunas fibrocelulares (glomerulonefritis rápidamente progresiva idiopática) y otro esclerosis focal y segmentaria. En el 72.2% de los casos (n=26) no fue posible identificar la causa de la IRCT.

El tipo de trasplante renal más frecuente fue el de donador vivo relacionado (66.7%, n=24), seguido por el trasplante renal de donador

cadavérico (30.6%, n=11), sólo un paciente (2.8%) fue sometido a transplante renal de donador vivo no relacionado.

El 33.3% de los pacientes (n=12) compartían sólo un haplotipo (HLA) con su donador, el 19.4% (n=7) compartían 2 HLA, el resto no compartía ningún haplotipo (n=17, 47.2%). Cuatro pacientes fueron sometidos a un segundo transplante renal, se realizaron a los 14, 131, 134 y 233 meses después del primer transplante renal, tres recibieron injerto de donador vivo relacionado y uno de donador cadavérico.

El esquema de tratamiento inmunosupresor más utilizado fue la combinación de prednisona, ciclosporina-A y azatioprina en el 75% de los pacientes (n=27), seguido por prednisona más azatioprina en el 13.9% (n=5), otros esquemas utilizados fueron la combinación de prednisona y ciclosporina-A (2.8%, n=1), prednisona, ciclosporina y mofetilmicofenolato (5.6%, n=2), un paciente recibió tratamiento con azatioprina, ciclosporina-A, prednisona y anticuerpos anti-IL2r (2.8%).

Respecto a los marcadores serológicos que habitualmente se solicitan en el protocolo de transplante renal para descartar infecciones que pudieran modificar su evolución con el inicio de tratamiento inmunosupresor postransplante renal, los resultados se muestran en la tabla 1. Las infecciones por EBV (Virus de Epstein-Barr), CMV, VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), Toxoplasma, VHB y VHC son causas de hepatitis.

Serología	Positivo n(%)	Negativo n(%)	No disponible N(%)
Ac* EBV IgG	14(38.9)	3(8.3)	19(52.8)
Ac EBV IgM	2(5.6)	15(41.7)	19(52.8)
Ac CMV total	12(33.3)	2(5.6)	22(61.1)
Ac CMV IgM	3(8.3)	25(69.4)	8(22.2)
Ac CMV IgG	16(44.4)	3(8.3)	17(47.2)
Ac VIH (ELISA)	26(72.2)	0	10(27.8)
Ac Toxo□ IgG	5(13.9)	18(50)	13(36.1)
Ac Toxo IgM	1(2.8)	22(61.1)	13(36.1)
Ags HB♦	6(16.7)	26(72.2)	4(11.1)
Ac VHC (ELISA II)	9(25)	22(61.1)	5(13.9)
Ac CMV IgG donador	22(61.1)	-	14(38.9)

Tabla 1. Serología pretransplante para infecciones en receptores de injerto renal con alteración en las PFH. *Ac: anticuerpos. □Toxoplasma. ♦ Antígeno de superficie del VHB.

No hubo relación temporal entre los resultados de los marcadores serológicos y las alteraciones en las PFH.

Tiempo post-transplante renal al que se presentaron las alteraciones en las PFH

En el 42.8% de los casos (n=18) las alteraciones en las PFH se presentaron en el primer año postransplante. El tiempo al que se presentó el primer evento de alteración en las PFH se muestra en la tabla 2 y en la Figura 1.

Tiempo post-transplante (meses)	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
<1	5	11.9	11.9
1-3	9	21.3	33.2
4-12	5	11.9	45.1
13-24	6	14.2	59.3
25-36	5	11.9	71.2
37-48	2	4.9	76.1
49-60	0	0	76.1
61-72	1	2.4	78.5
73-84	1	2.4	80.9
85-96	2	4.9	85.8
>96	0	0	85.8
Sin alt. PFH	6	14.2	100

Tabla 2. Tiempo post-transplante renal al que se presentaron por primera vez alteraciones en las PFH



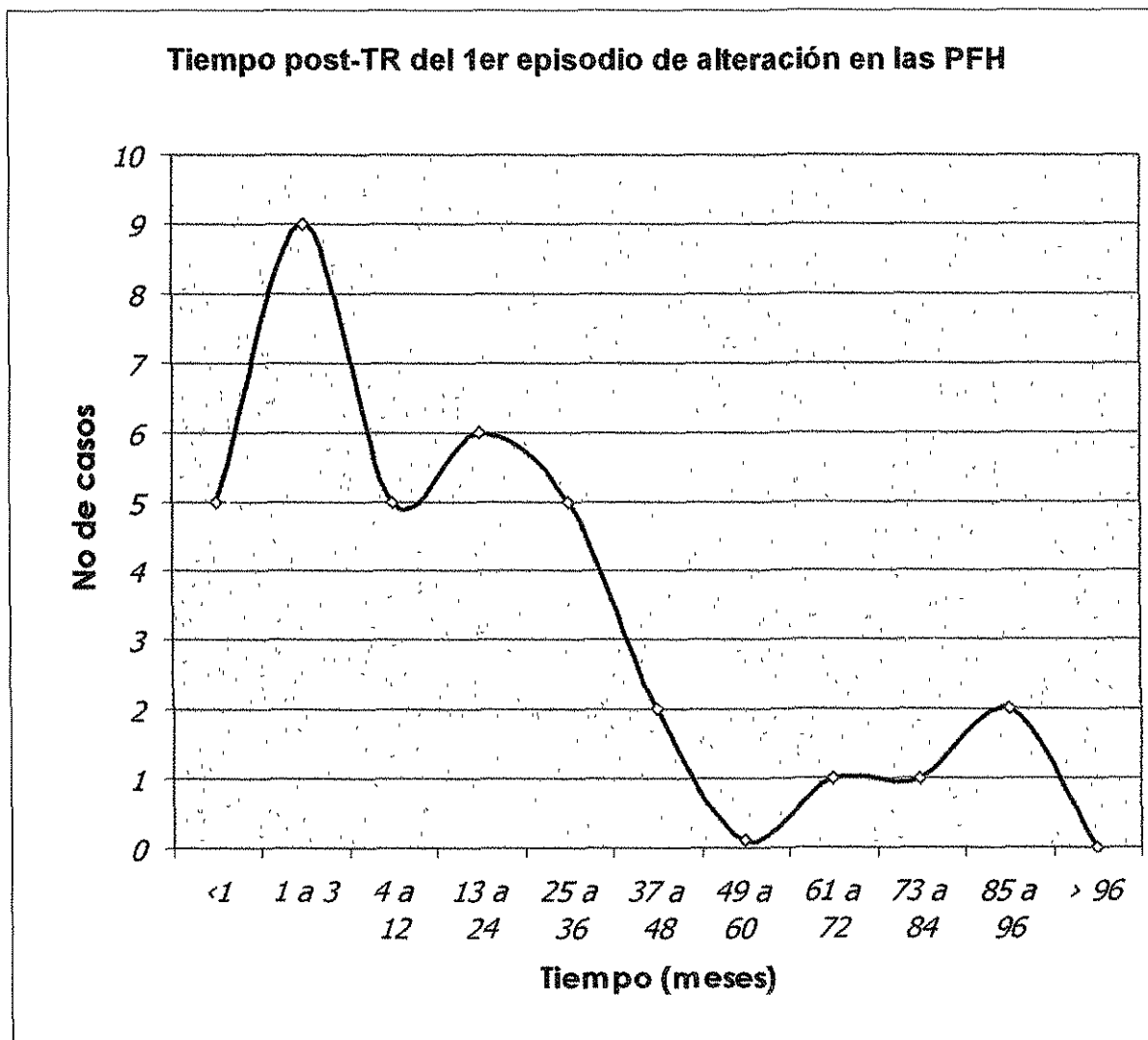


Figura 1.

En el caso de los pacientes que tuvieron un segundo evento de alteración en las PFH, este se presentó a los 17 y 27 meses después del transplante renal y por una causa diferente a la del primer evento.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

. Tipos de alteración en las PFH

En este grupo de pacientes los patrones de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático más frecuentes fueron el patrón de daño hepatocelular en el 30.6% de los casos (n=11) y el patrón mixto en el mismo número de pacientes, seguidos por la colestásis (n=4, 9.5%) y la elevación aislada de la bilirrubina indirecta. Ver tabla 3 y Figura 2.

Patrón de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Daño hepatocelular	11	30.6	30.6
Mixto	11	30.6	61.2
B. I elevada	5	13.9	75.1
Colestásis	4	9.5	84.6
AST elevada	2	5.6	90.2
ALT elevada	2	5.6	95.8
B. D elevada	1	2.8	98.6

Tabla 3. Tipos de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

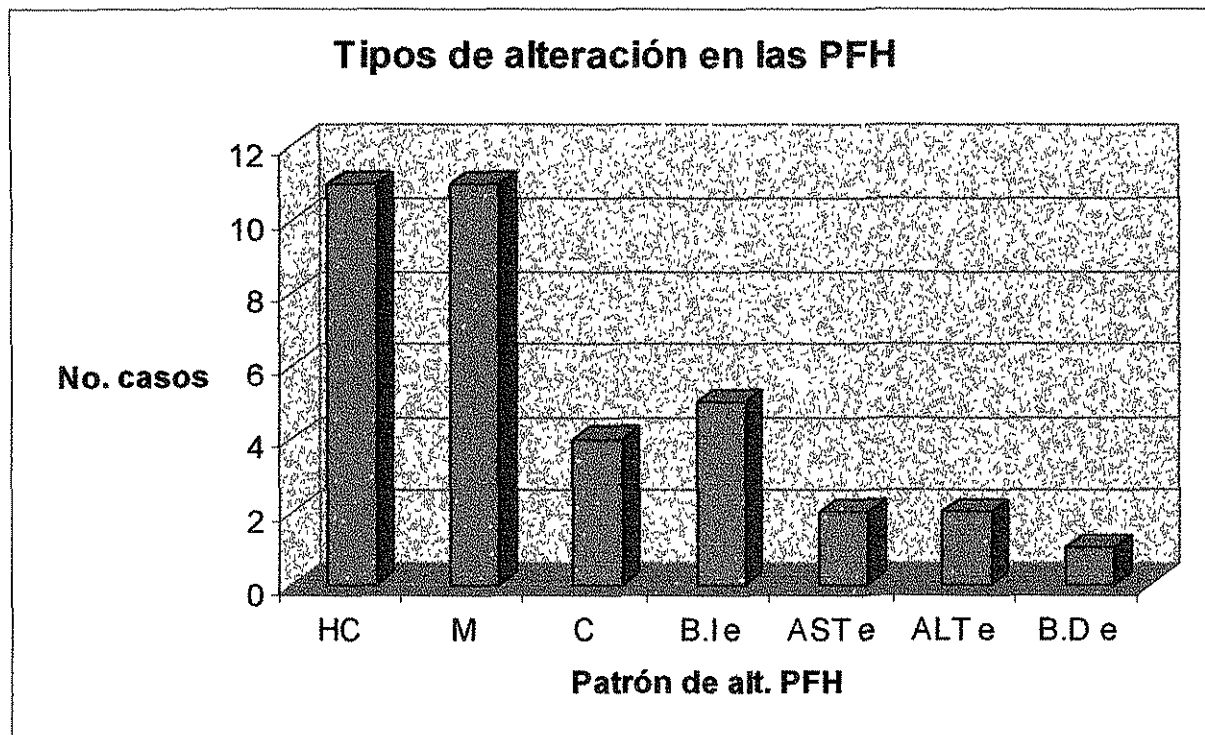


Figura 2. HC: Patrón de daño hepatocelular, M: Mixto, C: Colestásis, B.I e: Bilirrubina indirecta elevada, AST e: Aspartato aminotransferasa elevada, ALT e: Alanina aminotransferasa elevada, B. D e: Bilirrubina directa elevada.

Causas de alteración en las PFH en pacientes transplantados de riñón

Veintiún pacientes (58.3%) tuvieron un diagnóstico único que explicó la alteración en las PFH, en 6 casos (16.7%) se identificaron 2 o más causas, en 7 casos (19.4%) no se estudió la causa de la alteración en las PFH. Un enfermo más fue estudiado sin lograrse identificar la causa de la alteración en las PFH.

Seis pacientes con infección por virus hepatotróficos (VHB o VHC) no tuvieron alteración en las PFH durante el tiempo de seguimiento.

A ocho pacientes (19.4%) se les tomó biopsia hepática percutánea o por catéter transyugular para estudio de la causa de alteración en las PFH.

Los diagnósticos más frecuentes que explicaron la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático fueron: la colédocolifiasis (n=6, 16.6%), la toxicidad hepática por fármacos sin que se lograra identificar a cuál o a cuales de los que se le administraban al paciente debía atribuirse la alteración en las PFH (n=6, 16.6%), la hepatitis crónica activa (HCA) por VHC (n=3, 8.3%), la HCA por coinfección por VHB y VHC (n=3, 8.3%), la hepatotoxicidad por azatioprina

(n=3, 8.3%), la HCA por VHB (n=2, 5.5%), la colecistitis aguda litiásica (n=2, 5.5%) y la hepatitis por CMV (n=2, 5.5%).

Destaca que en el 22.2% de los casos no se identificó la causa de la alteración en las PFH ya sea debido a que se no se estudió o bien se realizaron estudios sin lograr establecer un diagnóstico. La tabla 4 muestra las causas de alteración en las PFH de esta cohorte.

En la Tabla 4 se detallan las causas de alteración en las PFH en este grupo de pacientes.

Diagnóstico	Frecuencia (n)
Colédocolitiasis	6
Hepatotoxicidad por medicamento no especificado	6
Hepatitis crónica activa por VHC	3
Hepatotoxicidad por azatioprina	3
Hepatitis crónica activa por VHB más VHC	3
Hepatitis crónica activa por VHB	2
Hepatitis por CMV	2
Colecistitis litiásica	2
Colecistitis alitiásica	1
Hepatotoxicidad por CyA	1
Hemosiderosis	1
Esteatohepatitis no alcohólica	1
Sepsis	1
Probable Hepatitis fibrosante colestásica	1
Desconocida	8

Tabla 4. Diagnósticos que explican las alteraciones en las PFH.

Incluye las causas del segundo evento y las de aquellos que tuvieron dos o más causas que explicaran un sólo episodio.

Es relevante que siete (de 42) pacientes tuvieron infección por el VHB (AgsHB positivo en suero), confirmada por anticuerpos anti-core y anticuerpos anti-AgsHB o bien por la determinación cuantitativa del DNA del VHB en el suero, dos pacientes adquirieron la infección después del TR.

Catorce (de 42) pacientes estaban infectados por el VHC, sólo dos pacientes tenían antecedente claro de transfusión de hemoderivados y cinco de los 14 pacientes adquirieron la infección por el VHC después del trasplante renal. Los pacientes con infección por el VHC diagnosticada antes del trasplante renal no tenían datos clínicos de hepatitis crónica activa al momento del TR, en el caso de un paciente se hizo determinación del RNA viral mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa con resultado negativo.

No se llevó a cabo toma de biopsia hepática como parte del protocolo pretrasplante en los pacientes infectados por el VHC.

En esta cohorte la prevalencia de infección por el VHC es del 4.72% (n=14).

La prevalencia de la infección por el VHB en esta cohorte es del 2.36% (n=7).

En esta cohorte la prevalencia de coinfección (AgsHB+ y Ac anti VHC+) fue del 1.35%.

Cinco pacientes infectados por el VHC no tuvieron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático durante el tiempo de seguimiento.

Un paciente infectado por el VHB no tuvo alteración en las PFH durante el tiempo de seguimiento.

En el caso de los pacientes que recibieron un injerto renal de un donador con resultado positivo para anticuerpos IgG del CMV, tres se consideraron de alto riesgo para infección aguda por el CMV postrasplante ya que el receptor era negativo.

. Modificaciones en el esquema de tratamiento inmunosupresor

La alteración en las pruebas de funcionamiento hepático llevó a la modificación del tratamiento inmunosupresor en 14 pacientes (39% de los casos).

La modificación del tratamiento más frecuente fue la suspensión del uso de azatioprina en 8 pacientes (22.2%), seguido por la disminución en la dosis de CyA en tres pacientes (8.3%), en el caso de un enfermo se disminuyó la dosis de CyA y de mofetilmicofenolato. Fue necesario suspender la CyA en otro caso por sépsis y recidiva de linfoma. A un paciente más se le suspendió el tratamiento con azatioprina y ciclosporina.

Se evaluó si los cambios en el tratamiento inmunosupresor tuvieron efecto en la función del injerto renal. Siete de 14 pacientes tuvieron deterioro en la función renal manifestada por elevación en la cifra de creatinina sérica. No hubo ningún caso de rechazo agudo del injerto renal en relación a la modificación del esquema de inmunosupresores.

Seis de 14 pacientes a los que se les modificó en tratamiento inmunosupresor no tuvieron cambio en la función renal.

. Evolución en la función del injerto renal en pacientes con alteración en las PFH

En este grupo, once pacientes (30.6%) tuvieron deterioro en la función del injerto renal evaluada por el aumento en la cifra de creatinina sérica que coincidió temporalmente con la alteración en las PFH, a siete de éstos se les había modificado el tratamiento inmunosupresor a consecuencia de la alteración en la función hepática. Los dos pacientes que sufrieron rechazo crónico del injerto habían tenido deterioro en la función renal en relación al episodio de alteración en la función hepática. Dos pacientes que tuvieron deterioro en la función renal murieron, uno debido a falla hepática fulminante y otro murió por una causa no relacionada a la hepatopatía (Linfoma no Hodgkin polimórfico de células B).

En la tabla 5 se muestra la evolución de estos pacientes.

Evolución	Frecuencia (n)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
. Sin modificación en la función renal	21	58.4	58.4
. Deterioro en la función renal en relación al evento de alteración en las PFH	11	30.6	89
. Rechazo crónico	2	5.5	94.5
. Deterioro y recuperación de la función renal	1	2.7	97.2
. Recurrencia de enfermedad primaria	1	2.7	100

Tabla 5. Evolución de la función renal en los 36 pacientes con alteración en las PFH



En los pacientes infectados por el VHB o el VHC sin alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (n=6), la evolución en la función del injerto renal fue la siguiente: tres pacientes no tuvieron modificación en la función del injerto renal, dos pacientes sufrieron rechazo agudo del injerto y un enfermo tuvo rechazo crónico y fue incluido en el protocolo para segundo TR de donador vivo relacionado.

. Mortalidad

En el grupo de pacientes con alteración en las pruebas de funcionamiento hepático y/o infección por el VHB o VHC la mortalidad fue del 5.5% (n=2). Una paciente falleció a consecuencia de falla hepática fulminante (probable HFC) y otra falleció por una causa no relacionada con la hepatopatía (Linfoma no Hodgkin polimórfico de células B).

En esta cohorte de pacientes transplantados de riñón la mortalidad atribuible a hepatopatía es del 0.33%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII. DISCUSIÓN

En esta cohorte la prevalencia de hepatopatía fue del 12.1%. Estudios realizados previamente reportaron una prevalencia del 4.4% al 11.1%^{2,3,4,6,7}, aunque en un reporte se encontró una prevalencia inusualmente elevada (60%)⁵. En nuestra cohorte la prevalencia de alteración en el funcionamiento hepático es similar a la de otros centros.

El 76.1% de los casos de hepatopatía ocurrieron en los primeros 4 años de seguimiento. La incidencia mayor de alteración en las PFH (33.1% de los casos) ocurrió en los primeros tres meses post-transplante renal, lo que está en concordancia con los resultados del estudio de Anuras *et al* en el que 8 de 14 pacientes tuvieron manifestaciones de alteración en la función hepática en los primeros 3 meses postransplante⁷. En el futuro ésta observación nos llevará a evaluar la función hepática de los pacientes de manera periódica, aún en ausencia de signos clínicos que sugieran hepatopatía, en los primeros 4 años post-transplante renal y principalmente durante el primer año, periodo en el que ocurrieron el 45.1% de los casos de disfunción hepática.

Los tipos de alteraciones en las PFH más frecuentes fueron el patrón de daño hepatocelular, el patrón mixto y la colestásis lo que correlaciona con las causas de hepatopatía más comunes en este grupo: la hepatitis crónica activa (HCA) por VHC, la HCA por VHB, la HCA por la coinfección por el VHB y el VHC, la colédocolitiasis, la colelitiasis y la toxicidad por azatioprina.

-Infección por el VHC

La prevalencia reportada de infección por el VHC en pacientes transplantados de riñón es del 11 al 49%¹⁷. Si analizamos al grupo de pacientes infectados por el VHC incluyendo a los que no presentaron alteración en las PFH, en esta cohorte la prevalencia de infección por el VHC es del 4.72% (n=14), es decir menor que la de otros centros. Un estudio realizado previamente, en población similar a nuestra cohorte, reportó una prevalencia de infección por el VHC en pacientes bajo tratamiento sustitutivo de la función renal menor a la de otros centros, esto puede explicarse por el hecho de que la modalidad de terapia sustitutiva más frecuentemente empleada en nuestro medio es la DPCA que a su vez confiere menor riesgo de adquirir la infección por el VHC que la hemodiálisis.

De los catorce pacientes 5 (35.7%) adquirieron la infección por el VHC después del transplante renal, es decir la prevalencia de infección de novo por el VHC en esta cohorte es del 1.69% y es menor a la reportada previamente, Pereira *et al*¹⁸ encontraron una prevalencia del 3%.

Durante el seguimiento cinco pacientes infectados por el VHC no tuvieron alteración en las PFH ni otros signos sugerentes de hepatopatía crónica. Un paciente no tuvo alteración en las PFH ni datos histológicos de infección por el VHC ni hepatitis crónica, pero cursó con elevación de la fosfatasa alcalina con colestásis intracitoplásmica leve a moderada de etiología no precisada. Un paciente más no tuvo alteración en las PFH pero sí estigmas de hepatopatía crónica como varices esofágicas grado I y gastropatía congestiva. Es importante mencionar que los cuatro pacientes infectados por el VHC que tuvieron alteración en las PFH fueron sometidos a la toma de biopsia hepática para su estudio, todos tuvieron hepatitis crónica activa sin cirrosis, en estos pacientes se establecieron los siguientes diagnósticos histopatológicos: HCA sin fibrosis (Knodell 9), HCA con actividad leve y fibrosis portal mínima, HCA por VHC sin fibrosis (Knodell 4) y HCA moderada., uno de estos pacientes desarrolló cirrosis hepática. Una paciente infectada por el VHC tuvo manifestaciones clínicas y de laboratorio idénticas a las descritas en la Hepatitis fibrosante colestásica, falleció debido a falla hepática fulminante 17 meses después del trasplante renal, desafortunadamente no se realizó biopsia hepática que confirmara el diagnóstico de HFC.

Las observaciones antes mencionadas están en concordancia con lo reportado previamente. La evolución de pacientes infectados por el VHC es benigna en el corto plazo a excepción de aquellos que presentan HFC. Se ha reportado que en el seguimiento de los pacientes VHC+, entre el 20% y 51% tienen valor de alanina aminotransferasa (ALT) normal, a pesar de encontrarse RNA viral en suero²², en nuestro grupo de pacientes infectados el 35% tuvo cifras normales de ALT. La prevalencia reportada de hepatitis crónica activa por VHC es del 34% a los 4 años²¹, en nuestro grupo de pacientes fue del 28.5% en un tiempo promedio de seguimiento de 5 años, es decir, la prevalencia fue menor a la reportada previamente.

Sin embargo, será importante continuar el seguimiento de este grupo de pacientes, ya que en estudios previos se ha encontrado que la diferencia en la evolución postransplante renal es evidente después de los 10 años de seguimiento al comparar a los pacientes infectados por el VHC que se transplantan de riñón y a los infectados sin TR. En nuestra población no es posible evaluar la evolución más allá de los 10 de seguimiento, debido a que las pruebas serológicas para identificar al VHC se introdujeron a principios de la década de los 90's.

La evolución de la función del injerto renal en los pacientes infectados por el VHC no fue hacia el deterioro. Sólo dos pacientes tuvieron deterioro manifestado por el incremento en la cifra de creatinina sérica, uno de ellos tenía HCA y el otro paciente no tenía alteración en las

PFH pero sí estigmas de hepatopatía crónica. Un paciente infectado por el VHC sin alteración en las PFH tuvo rechazo crónico del injerto renal.

- Infección por el VHC y VHB

Tres de los pacientes con infección por el VHC además tenían infección por el VHB. En esta cohorte la prevalencia de coinfección (AgstHB+ y Ac anti VHC+) fue del 1%, es decir, menor a la reportada en otros centros que es del 4.4 al 21%¹⁰. Tres pacientes tuvieron alteración en las PFH sin estigmas clínicos de hepatopatía crónica, sin embargo no se estudiaron con biopsia hepática. Sólo uno de ellos tuvo deterioro en la función renal y había adquirido la infección por el VHB postransplante renal. Estas observaciones son diferentes a las previamente reportadas, se ha encontrado que en los receptores de injerto renal coinfectados con VHC y VHB la gravedad de la enfermedad hepática es mayor que en aquellos infectados sólo por el VHC¹¹ y que la frecuencia de hepatitis es mayor que en los pacientes infectados sólo por el VHC, al igual que la cirrosis (22.2% vs. 7.7%)¹². En nuestra cohorte la coinfección por el VHB y VHC no es una causa importante de hepatopatía ni de deterioro en la función del injerto renal.

- Hepatitis por el VHB

La prevalencia de la infección por el VHB en esta cohorte es del 2.36% (n=7). Dos pacientes no tuvieron alteración en las PFH. Dos pacientes adquirieron la infección después del TR. A dos de nuestros pacientes con alteración en las PFH e infección por el VHB se les tomó biopsia hepática, no se encontró evidencia histológica de infección por el VHB y la alteración se atribuyó a otras causas. Dos pacientes más con alteración en las PFH presentaron estigmas sugerentes de daño crónico por ultrasonido hepático, sin embargo, no tuvieron datos clínicos de hepatopatía crónica y no se estableció un diagnóstico mediante el análisis de una biopsia hepática.

Dos pacientes tuvieron HCA, uno de ellos desarrolló HCA por el VHB post-transplante renal, recibió tratamiento con lamivudina con remisión bioquímica, pérdida del AgeHB y remisión histológica aún no confirmada. La respuesta favorable al tratamiento con lamivudina, como en este caso, está descrita⁴¹.

Se ha descrito el aumento en la replicación viral como consecuencia de la inmunosupresión y la progresión hacia la cirrosis³⁹. Contrariamente a los reportes previos de la literatura la infección por el VHB no fue una causa importante de hepatopatía post-transplante renal en nuestra cohorte.

En dos de nuestros pacientes la función del injerto renal se deterioró y uno más tuvo rechazo agudo del injerto renal, en este último no hubo alteración en las PFH. En conclusión, en esta cohorte no se encontró un pronóstico adverso en la función del injerto renal en los receptores infectados por el VHB.

- Hepatitis por CMV

La incidencia de enfermedad sintomática por CMV en receptores de injerto renal es del 8%³⁸, sin embargo la incidencia de hepatitis por CMV en este tipo de pacientes no está reportada. En esta cohorte la incidencia de hepatitis por CMV es baja (0.67%, n=2). Uno de los pacientes era de alto riesgo para infección aguda por CMV ya que no tenía anticuerpos contra el virus y su donador era positivo para Ac IgG del CMV, recibió tratamiento profiláctico con ganciclovir. Fue necesario modificar el esquema de tratamiento inmunosupresor y cursó con deterioro en la función del injerto renal probablemente en relación a la suspensión del tratamiento con azatioprina y al daño renal relacionado con la infección viral aguda mediante la toma de biopsia renal se demostró nefritis túbulo intersticial con fibrosis focal, eventualmente desarrollo rechazo crónico y perdió el injerto. El otro paciente no era receptor de alto riesgo para infección por CMV y no tuvo modificación en la función renal relacionada con la hepatopatía. Ninguno de los pacientes se encontraba en terapia de mantenimiento con mofetilmicofenolato, fármaco que recientemente se ha relacionado con una prevalencia mayor de infección activa en los pacientes que lo reciben⁷⁷. Cabe mencionar que a pesar de que la incidencia de hepatitis por CMV en esta cohorte es baja, de los dos pacientes de alto riesgo para infección aguda por CMV uno la presentó a pesar del tratamiento profiláctico con repercusión importante en la función del injerto renal.

- Hepatotoxicidad por fármacos

En esta cohorte la prevalencia de hepatotoxicidad fue del 3.3%. Diez pacientes tuvieron alteración en las pruebas de funcionamiento hepático atribuida a efecto tóxico por azatioprina (n=3), ciclosporina-A (n=1) o bien se encontraba bajo tratamiento con diversos fármacos con potencial hepatotóxico conocido sin lograrse identificar cuál fue el responsable de la alteración en el funcionamiento hepático (n=6). Es importante mencionar que en los casos de hepatotoxicidad por azatioprina se hizo prueba de reto en dos pacientes que confirmó el diagnóstico.

No se realizó biopsia hepática en los casos de sospecha de toxicidad por fármacos, el diagnóstico se estableció con bases clínicas.

El patrón de alteración en las PFH en el caso de tres pacientes con hepatotoxicidad por azatioprina fue la colestásis y el cuadro clínico de toxicidad hepática tuvo las características clínicas descritas en la literatura: ictericia con colestásis y regresión rápida de las alteraciones clínicas y bioquímicas al suspender el fármaco⁵⁴. Un paciente con toxicidad por azatioprina tuvo patrón de alteración mixto en las PFH, pero se habían identificado dos causas del episodio de disfunción hepática. No hubo ningún caso de lesión vascular hepática relacionada con el uso de azatioprina.

Cuatro pacientes tuvieron alteración en las PFH atribuida al uso de fármacos sin lograr identificar al medicamento tóxico. Todos tuvieron un patrón de alteración de daño hepatocelular en las PFH.

Con base en estas observaciones es posible concluir que una vez excluidas otras causas, debe existir sospecha clínica de toxicidad por azatioprina si se encuentra un patrón de colestásis en las PFH en pacientes transplantados de riñón que estén bajo tratamiento con este fármaco y que debe sospecharse hepatotoxicidad por otros fármacos si el patrón de alteración es de daño hepatocelular.

Hubo sólo un caso de toxicidad hepática por ciclosporina, con patrón de alteración en las PFH de tipo mixto y deterioro en la función del injerto renal en relación con la modificación del tratamiento inmunosupresor. De una cohorte de 466 pacientes transplantados de riñón el 49% (228) tuvo hepatotoxicidad relacionada con el esquema inmunosupresor a base de CyA/prednisona, los episodios de hepatotoxicidad en el 96% ocurrieron en el periodo temprano postransplante (90 días). En nuestra cohorte los resultados son diferentes, la prevalencia de hepatotoxicidad por CyA fue del 0.33%, las características clínicas fueron como las descritas previamente, la toxicidad ocurrió en el periodo temprano post-transplante renal (8 días después del TR) y se encontró un valor sérico elevado del fármaco (563 ng/ml).

Existe relación entre la dosis de CyA y la hepatotoxicidad, en un estudio⁶³ el promedio de la dosis tóxica fue 12.2 mg/kg/día de CyA administrada vía oral que corresponde a un valor en suero promedio de CyA de 226 ng/ml. Por lo tanto los casos de toxicidad por este medicamento pueden disminuirse notablemente con la vigilancia estrecha de los niveles en suero del fármaco como en nuestra cohorte.

La evolución de la función del injerto renal fue hacia el deterioro en tres casos. Cinco pacientes no cursaron con modificación en la función renal en relación al episodio de hepatotoxicidad.

-Litiasis biliar

Ocho pacientes tuvieron colelitiasis o colédocolitiasis. Un hallazgo relevante es el hecho de que todos se encontraban recibiendo un esquema de tratamiento inmunosupresor que incluía a la CyA. Como se ha mencionado previamente, la asociación entre el uso de CyA y la litiasis biliar está descrita. La incidencia reportada es del 2.4% y existe una relación directa entre la prevalencia de litiasis biliar y el tiempo de exposición a CyA siendo mayor en aquellos que la han recibido por más de dos años⁶⁷. En este grupo no es posible atribuir solamente al uso de CyA el desarrollo de litiasis, pero es importante hacer notar que estos pacientes habían recibido CyA durante al menos 18 meses. Sólo un paciente tuvo deterioro en la función renal relacionado con la hepatopatía, otro más tuvo deterioro en la función del injerto renal con recuperación posteriormente. Con base en estas observaciones es importante vigilar síntomas sugerentes de litiasis vesicular en los pacientes transplantados de riñón bajo tratamiento con CyA y tratarlos en forma electiva si es posible.

-Otras causas

Un paciente con alteración en las PFH fue sometido a biopsia hepática, el diagnóstico histopatológico fue hemosiderosis, no tenía datos clínicos de insuficiencia hepática. Tenía como antecedente de importancia la transfusión de concentrados eritrocitarios en ocasiones repetidas. En la actualidad el daño hepático por acumulación de hierro en los hepatocitos es una causa poco común de cirrosis en pacientes transplantados de riñón, debido a la disminución en el requerimiento de transfusiones de concentrados de eritrocitos con el uso rutinario de eritropoyetina⁵¹.

□□□

En esta cohorte la alteración en las PFH llevó a la modificación en el esquema inmunosupresor independientemente de la causa de la hepatopatía. Este hecho repercutió desfavorablemente en la función del injerto renal en nueve casos. Sólo un paciente recuperó la función renal después del evento agudo y uno más cursó con rechazo agudo del injerto y tuvo deterioro en la función renal como secuela. Sin embargo, en todos los casos en los que la alteración en las PFH se atribuyó a toxicidad por fármacos, la suspensión del fármaco o la modificación en su dosis revirtió las alteraciones en las PFH, por lo que en este

contexto esa conducta esta justificada con vigilancia estrecha de la función renal.

Siete pacientes con alteración en las PFH no fueron estudiados para identificar una probable hepatopatía, el tipo de alteración en seis casos fue la elevación aislada de la bilirrubina indirecta. En estos casos no hubo anemia o elevación de la deshidrogenasa láctica que sugirieran hemólisis. Los diagnósticos de síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert o toxicidad por fármacos no se descartaron, en el caso de un paciente la elevación en la cifra de bilirrubina indirecta ocurrió en periodos de estrés agudo, lo que sugiere que padecía síndrome de Gilbert. Un paciente tuvo elevación en la cifra de aminotransferasas, no se estudió la causa. De los siete pacientes, uno sufrió recidiva de la nefropatía primaria, uno más cursó con deterioro en la función renal y cinco de ellos no tuvieron modificación en la cifra de creatinina sérica. Aunque en este grupo de enfermos la alteración en las PFH no tuvo repercusión en la función renal, es importante tener en cuenta que la elevación en la cifra de la bilirrubina indirecta es una alteración que se encontró en el 13.9% de los pacientes de este grupo, ninguno de los 5 pacientes fue estudiado y no recibió tratamiento en caso de haberlo requerido.

-Evolución de la función del injerto renal en pacientes con alteración en las PFH

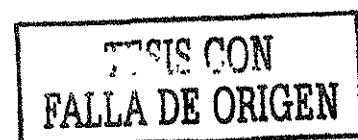
Veintiún pacientes con alteración en la función hepática no tuvieron modificación en la función del injerto renal.

Once pacientes cursaron con deterioro en la función del injerto renal manifestada por elevación en la cifra de creatinina sérica en relación al evento de alteración en la función hepática. Un paciente más tuvo deterioro renal y recuperación a la cifra de creatinina sérica previa al evento de alteración en las PFH. No se estableció el tipo de daño renal, salvo en dos pacientes en los que se encontró FENa (Fracción excretada de sodio) menor a 1%.

En esta cohorte se había establecido el diagnóstico de deterioro en la función del injerto renal de causa incierta en 28 pacientes, por lo que en el 42.8% (n=12) podemos atribuir dicho deterioro a un episodio de alteración en la función hepática por causas diversas.

En siete casos (58.3% de 11 pacientes) el deterioro renal estuvo en relación a la modificación del tratamiento inmunosupresor.

No hubo ningún caso de rechazo agudo del injerto renal en relación al evento de alteración en las PFH.



Es posible concluir que los eventos de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático por diferentes etiologías son una causa importante de deterioro en la función del injerto renal, ya sea debido a la modificación del esquema de tratamiento inmunosupresor o bien a daño prerrenal en algunos casos.

Mortalidad

En la cohorte de pacientes transplantados de riñón en el INCMNSZ la mortalidad atribuible a hepatopatía fue del 0.33%. La hepatopatía no es una causa importante de mortalidad en nuestros pacientes receptores de injerto renal.



VIII. ANEXOS

a) *Hoja de recolección de datos*

Protocolo: Causas de alteración en las pruebas de funcionamiento hepático en pacientes receptores de injerto renal.

Hoja de recolección de datos

1. Nombre: _____ 2. Paciente No. _____
3. Edad _____ 4. Sexo: M / F
5. No. de registro: _____
6. Fecha de ingreso al INCMNSZ: _____
7. Fecha de trasplante renal: _____
8. Causa de IRCT:
 - a) GMN primaria _____
 - b) GMN secundaria _____
 - c) pielonefritis _____
 - d) nefroesclerosis _____
 - e) ERPAD _____
 - f) DM I _____
 - g) DM II _____
 - h) Rechazo crónico _____
 - i) Rechazo agudo _____
 - j) Desconocida al Dx _____
 - k) Otras _____
9. Tipo de trasplante:
 - a) TRDVR _____
 - b) TRDVNR _____
 - c) TRDC _____
10. Dos o más trasplantes de riñón: 2 _____ (tipo) ; 3 _____ (tipo)
11. Esquema de Tx inmunosupresor: (inicial)
Fármacos: 1 _____ (dosis/día)
2 _____
3 _____
4 _____
12. Serología

	Receptor	
	IgG (+/-)	IgM (+/-)
. EVB	_____	_____
. CMV	_____	_____
. VIH	_____	_____
. Toxoplasma	_____	_____
. VHB	_____	_____
. VHC	_____	_____
. VHA	_____	_____

Donador
IgG (+/-) IgM (+/-)
. CMV _____

13. Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (PFH):
- sí _____ (tiempo post-transplante) - no _____

14. Patrón de alteración en las PFH

- colestasis _____ - daño hepatocelular _____ - mixto _____
- alteración parámetro aislado _____

- PFH:
BT _____
BD _____
BI _____
ALT _____
AST _____
δGT _____
FA _____
ALB/GLOB _____

15. Biopsia hepática

- sí _____ -no _____

16. Causa de alteración en las PFH:

Única.....
2 o más.....
No se identificó.....
No se estudió.....

17. Tratamiento según la causa: _____

18. Modificación del esquema inmunosupresor

. si :

-Fármaco suspendido _____ por _____
-Fármaco suspendido _____ por _____

. no

19. Evolución de la función renal en pacientes con modificación del Tx inmunosupresor:

a) sin modificación de la función renal: _____
b) deterioro de la función renal: _____
c) rechazo del injerto: _____
d) muerte: _____
e) mejoría de la función renal: _____

19. Evolución de la función renal en pacientes con alteración en las PFH:

a) sin modificación de la función renal: _____
b) deterioro de la función renal: _____
c) rechazo del injerto: _____
d) muerte: _____
e) mejoría de la función renal: _____

b) Definición de variables

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Tipo
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un paciente hasta la fecha del trasplante renal	La misma	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica que distingue a hombres y mujeres	Femenino Masculino	Nominal	Nominal
Etiología de la IRCT [⌘]	Enfermedad que causó la pérdida de la función renal del paciente	Nombre de la enfermedad	Nominal	Nominal
Tipo de TR [⊠]	Definido por el origen del injerto renal	TRDVR TRDVNR TRDC*	Nominal	Nominal
Esquema de tratamiento IS*	Fármaco o fármacos administrados con el fin de disminuir la respuesta inmunitaria	Combinaciones de 2 ó más de los sig. fármacos: PDN, AZA, CyA, MMF, FK506, Anti-IL2r †	Nominal	Nominal
Infección por el VHC	Presencia de anticuerpos contra el VHC en el suero, confirmada o no por determinación cualitativa o cuantitativa del RNA del VHC	Anti-VHC positivo Anti-VHC negativo	Nominal	Nominal Dicotómica (sí/no)
Infección por el VHB	Presencia de AgsHB en el suero, confirmada o no por detección del DNA viral u otros anticuerpos contra el virus	AgsHB positivo AgsHB negativo	Nominal	Nominal Dicotómica (sí/no)
Infección por el VHB y VHC	Presencia simultánea de AgsHB y anticuerpos anti-VHC en el suero	AgsHB y VHC positivo AgsHB y VHC negativo	Nominal	Nominal Dicotómica (sí/no)

Variable	Definición	Definición operacional	Escala	Tipo
Serología para CMV® del receptor renal	Presencia de anticuerpos IgG o IgM contra el CMV en el suero	Ac. IgG-CMV positivo o negativo Ac IgM-CMV positivo o negativo o combinaciones de las anteriores	Nominal	Nominal Dicotómica (si/no)
Serología para CMV del donador renal	Presencia de anticuerpos IgG o IgM contra el CMV en el suero	Ac. IgG-CMV positivo o negativo Ac IgM-CMV positivo o negativo o combinaciones de las anteriores	Nominal	Nominal Dicotómica (si/no)
Serología para EVB ¹ del receptor renal	Presencia de anticuerpos IgG o IgM contra el EBV en el suero	Ac. IgG-EBV positivo o negativo Ac IgM-EBV positivo o negativo o combinaciones de las anteriores	Nominal	Nominal Dicotómica (si/no)
Serología para VIH del receptor renal	Presencia de anticuerpos contra el VIH en el suero	Anti-VIH positivo Anti-VIH negativo	Nominal	Nominal Dicotómica (si/no)
Serología para toxoplasma del receptor renal	Presencia de anticuerpos IgG o IgM contra el toxoplasma en el suero	Ac. IgG-toxo positivo o negativo Ac IgM-toxo positivo o negativo o combinaciones de las anteriores	Nominal	Nominal Dicotómica (si/no)
Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático	Anormalidad en la cifra de bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, alanina aminotrasferasa, aspartato aminotrasferasa, fosfatasa alcalina y/o γ -glutamiltanspeptidasa respecto a los rangos aceptados como adecuados	.Colestásis .Daño hepatocelular .Patrón de daño mixto .Alteración de parámetro aislado	Nominal	Nominal

Variable	Definición	Definición operacional	Escala	Tipo
Toma de biopsia hepática	Procedimiento invasivo para obtener una muestra de tejido hepático por vía transyugular o percutánea	Se realizó No se realizó	Nominal	Nominal Dicotómica
Causa de alteración en las PFH	Infección, efecto tóxico de fármacos u enfermedad que originó anomalía en la función hepática	.Causa única .Dos o más causas del mismo episodio de alt. PFH .No se identificó .No se estudió .Sin alteración en las PFH	Nombre de la causa específica	Nominal
Modificación del esquema de tratamiento IS*	Cambio en la dosis o suspensión de un fármaco IS	Suspender AZA, disminuir dosis de AZA, suspender CyA, disminuir dosis de CyA, suspender PDN, disminuir dosis de PDN, disminuir dosis de MMF, suspender dosis de MMF o combinaciones de las anteriores. O sin modificación en el tratamiento IS	Modificación Sin modificación	Nominal
Evolución en la función renal	Cambio en la cifra de creatinina sérica durante el seguimiento	Sin modificación. Deterioro. Rechazo agudo del injerto renal. Rechazo crónico del injerto renal. Muerte con injerto funcional. Recidiva de la nefropatía primaria. Deterioro y recuperación	Nominal	Nominal

✠ IRCT: Insuficiencia renal crónica terminal. ✦ TR: Transplante renal. * TRDVR: Transplante renal de donador vivo relacionado, TRDVNR: Transplante renal de donador vivo no relacionado, TRDC: Transplante renal de donador cadavérico. * IS: inmunosupresor. † PDN: prednisona, CyA: ciclosporina-A, AZA: azatioprina, MMF: mofetilmicofenolato, FK506: tacrolimus, Anti-IL2r: anticuerpos anti-receptor de interleucina 2. © CMV: citomegalovirus. AgsHB: antígeno de superficie del VHB. † EBV: Virus de Epstein-Barr.

c) Cronograma.

Documentación bibliográfica: Diciembre/2001 hasta el final del estudio.

Revisión y aprobación del protocolo: Enero/2002.

Recolección de datos: Enero/2002 a julio/2002.

Análisis de resultados: Julio-septiembre/2002.

Presentación del trabajo terminado: septiembre/2002.

X. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Sopko J. & Anuras S., Liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1978; 64: 139-44.
- ² Hamburger J., Crosnier J. & Dormont J. Experience with 45 renal homotransplantations in man. *Lancet* 1965; 1: 985.
- ³ Evans D. B., Millard P. R. & Herbertson B.M. Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. *Lancet* 1968; 2:929.
- ⁴ Moore T. C. & Hume D. M. The period and nature of hazard in clinical renal transplantation. The hazard to patient survival. *Ann Surg* 1969; 170:1.
- ⁵ Penn I., Hammond W., Bell P., et al. Hepatic disorders in renal homograft recipients. *Curr Top Surg Res* 1969; 1: 67.
- ⁶ Reeve C. E., Martin D. C., Gonick H. C et al. Kidney transplantation. *Am J Med* 1969; 47:410.
- ⁷ Anuras S., Piros J., Bonney W., Forker L., Colville D., et al. Liver disease in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 1977; 137: 42-7.
- ⁸ Frey F. J., Schaad H. J., Renner E. L., Horber F. F., Frey B. M., et al. Impaired Liver function in stable renal allograft recipients. *Hepatology* 1989; 9(4): 606-13.
- ⁹ Zacks S. L. & Fried M. Hepatitis B and C and renal failure. *Infectious Disease Clinics of North America* 2001; 15(3): 877-99.
- ¹⁰ Simsek H. Interferon-alpha treatment of haemodialysis patients with chronic viral hepatitis and its impact on kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:912.
- ¹¹ Rostaing L., Izopet J., et al. Impact of hepatitis C virus duration and hepatitis C virus genotypes on renal transplant patients: correlation with clinicopathological features. *Transplantation* 1998; 65: 930-36.
- ¹² Simsek H. Interferon-alpha treatment of haemodialysis patients with chronic viral hepatitis and its impact on kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:91
- ¹³ Schweitzer E. J. Bartlett S. et al. Impact of hepatitis B or C infection on the practice of kidney transplantation in the United States. *Transplant Proc* 1993; 25: 1456.
- ¹⁴ David-Neto E., Abadía K. A., et al. Anti-HCV antibody is sensitive but not sufficient to detect HCV active infection in renal transplanted patients. The role of PCR for HCV-RNA. *Transplant Proc* 1997; 29:781.

-
- ¹⁵ Lau J. Y. Davis G. L., et al. Hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Hepatology* 1993; 18:1027.
- ¹⁶ Pereira B. J. Hepatitis C infection and post-transplantation liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (supl.): 58-67.
- ¹⁷ Pereira B. J. Natov S. N., et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1374.
- ¹⁸ Cisterne J. M. Rostaing L., et al. Epidemiology of HCV infection: disease and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl. 4): 46.
- ¹⁹ Berthoux F. Hepatitis C virus infection and disease in renal transplantation. *Nephron* 1995; 71: 386.
- ²⁰ Kliem V., Van den Hoff U. et al. The long term course of hepatitis C after kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1417-21.
- ²¹ Askari H., Abidi S., et al. Early experience of renal transplantation in hepatitis C patients. *Transplant Proc* 1995; 27: 2600.
- ²² Morales J. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2221-24.
- ²³ Venkateskawara R. & Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejections in renal trasnplant recipients. *Transplantation* 1996; 62 (2): 1765-69.
- ²⁴ Gentil M., Rocha J. et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2455-60.
- ²⁵ Hestin D., Guillemin F., et al. Pretransplant hepatitis C virus infection: a predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998. 65: 741-44.
- ²⁶ Mathurin P., Mouquet C., et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999. 29: 257.
- ²⁷ Knoll G. Tankersley M. et al. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J. Kidney Dis* 1997. 29: 608-14.
- ²⁸ Ponz E., Campistol J., et al. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1991. 40:748.
- ²⁹ Roth D. Hepatitis C virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995. 25:3.
- ³⁰ Mathurin P., Mouquet C., et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29:257.
- ³¹ Hanafusa T., Ichikawa Y., et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66:471.

-
- ³² Cruzado J., Gil-Vernet S., et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J. Am Soc Nephrol* 1996; 7:2469-75.
- ³³ Morales J., Campistol J., et al. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hyperten* 1997; 6:511-15.
- ³⁴ Mancini C., Gaeta A., et al. Alpha interferon therapy in patients with hepatitis infection undergoing organ transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21(1, pte 2): 2429.
- ³⁵ Chan T., Lok A., et al. Chronic hepatitis C after renal transplantation: treatment with α -interferon. *Transplantation* 1993; 56: 1095.
- ³⁶ Rostaing L., Modesto A., et al. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74: 512.
- ³⁷ David-Neto E., Americo da Fonseca J., et al. The impact of azathioprine on chronic viral hepatitis in renal transplantation: a long-term, single-center, prospective study on azathioprine withdrawal. *Transplantation* 1999; 68:976-80.
- ³⁸ Sia I., Patel R., New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:83-121.
- ³⁹ Yagisawa T., Toma H., et al. Long-term outcome of renal transplantation in hepatitis B surface antigen-positive patients in cyclosporine era. *Am J Nephrol* 1997; 17:440-44.
- ⁴⁰ Davis C., Gretch D., Hepatitis B and transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:925-941.
- ⁴¹ Jung Y., Lee Y., et al. Treatment of chronic hepatitis B with lamivudine in renal transplant recipients. *Transplantation* 1998; 66:733.
- ⁴² Peters M., Singer G., et al. Fulminant hepatic failure resulting from lamivudine-resistant hepatitis B virus in a renal transplant recipient. *Transplantation* 1999; 68(12):1912-14.
- ⁴³ Zylberberg H., Carnot F., et al. Hepatitis C virus-related fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1997; 63 (1): 158-60.
- ⁴⁴ Muñoz de Bustillo E., Benito A., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like síndrome in hepatitis B virus-negative and hepatitis C virus-negative renal transplant recipients. *Am J Kid Dis* 2001; 38 (3): 640-45.
- ⁴⁵ Chien-Hung C., Pei-Jer C., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in a Hepatitis B surface antigen carrier after renal transplantation. *Gastroenterology*. 1994. 107:1514-18.
- ⁴⁶ Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infectious diseases clinics of north America* 2001; 15 (3):901-952.
- ⁴⁷ Muñoz de Bustillo E., Benito A., et al. Fibrosing cholestatic hepatitis-like síndrome in hepatitis B virus-negative and hepatitis C-virus negative renal transplant recipients. *Am J Kid Dis* 2001; 38 (3): 640-45.

-
- ⁴⁸ Lau J. Y., Bain V. G. et al. High-level expression of hepatitis B viral antigens in fibrosing cholestatic hepatitis. *Gastroenterology* 1992; 102:956.
- ⁴⁹ Lim H. L., Lau G. K. et al. Cholestatic hepatitis leading to hepatic failure in a patient with organ transmitted hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1994; 106: 248.
- ⁵⁰ Al Faraidy K, Yoshida E. M. Et al. Alteration of the dismal natural history of fibrosing cholestatic hepatitis secondary to hepatitis B virus with the use of lamivudine. *Transplantation* 1997; 64:926.
- ⁵¹ Venkateswara K. Posttransplant medical complications. *Surgical Clinics of North America* 1998; 78 (1): 113-30.
- ⁵² Roth D., Fernandez J., et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1991; 51: 396.
- ⁵³ Zuckerman A. J & Thomas H. C. Viral Hepatitis. Scientific basis and clinical Evans D. B., Millard P. R., et al. management. Churchill Livingstone Ed. 1993: 551-53.
- ⁵⁴ Pol S., Cavalcanti R., et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996; 61: 1774-76.
- ⁵⁵ Ramalho H. J., Terra E., et al. Hepatotoxicity of azathioprine in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21(1): 1716-17.
- ⁵⁶ Lee A. y Farrell G. Mechanism of azathioprine-induced injury to hepatocytes: roles of glutathione depletion and mitochondrial injury. *Journal of Hepatology* 2001; 35: 756-64.
- ⁵⁷ Marubbio A. y Danielson B. Hepatic veno-occlusive disease in a renal transplant patient receiving azathioprine. *Gastroenterology* 1975; 69: 739-43.
- ⁵⁸ Degott C., Rueff B., et al. Peliosis hepatitis in recipients of renal transplants. *Gut*. 1978.19:748-53.
- ⁵⁹ Katzka D., Jorkasky H., et al. Azathioprine and hepatic venocclusive disease in renal transplant patients. *Gastroenterology* 1986; 90:446-54.
- ⁶⁰ Calne R. Y., White D. J. et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 1978; 2: 1323.
- ⁶¹ Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1986; 314: 1219.
- ⁶² European Multicentre Trial Group. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation:one year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 1983; 2: 986.
- ⁶³ Lorber M. I., Van Buren C., et al. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43(1): 35-40.
- ⁶⁴ Ryffel B., Donatsch P., et al. Toxicological evaluation of cyclosporine A. *Arch Toxicol* 1983; 53:107.

⁶⁵Rotolo F. S., Branum G. D., et al. Effect of cyclosporine A on bile secretion in rats. *Am J Surg* 1986; 151: 35.

⁶⁶Nicchitta C. V., Kanom M., et al. Cyclosporine augment receptor mediated-cellular calcium fluxes in isolated hepatocytes. *J Biol Chem* 1985; 260: 13613.

⁶⁷Alberú J., Gatica M., et al. Asymptomatic gallstones and duration of cyclosporine use in kidney transplant recipients. *Rev Invest Clin* 2001; 53 (5): 369-400.

⁶⁸Yuan Q. S., Zheng Y. et al. Rescue therapy with tacrolimus in renal graft patients with cyclosporine A-induced hepatotoxicity: A preliminary study. *Transpl Proc* 2000; 32: 1694-95.

⁶⁹Lauritsen K., Havelund T. Ranitidine and hepatotoxicity. *Lancet* 1984; 2: 1471.

⁷⁰Hiesse C., Cantarovich M., et al. Ranitidine hepatotoxicity in renal transplant patient. *Lancet* 1985; 1 (8440):1280.

⁷¹Scharer L., Smith J. P., et al. Serum transaminase elevations and other hepatic abnormalities in patients receiving isoniazid. *Ann Intern Med* 1969; 71: 1113-20.

⁷²Garibaldi R. A., Drusin R. E., et al. Isoniazid-associated hepatitis: report of an outbreak. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 357-65.

⁷³Black M., Jollows D. J., et al. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975; 69: 289-302.

⁷⁴Thomas P. A., Martin F. M., et al. Hepatic dysfunction during isoniazid chemoprophylaxis in renal allografts recipients. *Arch Surg* 1979; 114: 597-99.

⁷⁵Patterson S., Cohn V. Hepatic drug metabolism in rats with experimental chronic renal failure. *Biochem Pharmacol* 1984; 33: 711-16.

⁷⁶González Michaca L., Mercado A. & Gamba G. Hepatitis viral C en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. I Prevalencia. *Rev Invest Clin* 2000; 52 (3): 246-254.

⁷⁷Kaplan B., Meier-Kriesche J. & Jacobs M. G. Prevalence of cytomegalovirus in the gastrointestinal tract of renal transplant recipients with persistent abdominal pain. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 65-68.