

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

ALTERACIONES HEPATICAS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Estudio de 50 Casos de Necropsia

TEMA DE TESIS RECEPCIONAL

Para el Curso de Posgrado de la U.N.A.M.

en la Especialidad de

ANATOMIA PATOLOGICA

Hospital General "Dr. Bernardo Sepúlveda G."
Centro Médico Nacional.
Instituto Mexicano del Seguro Social

P r e s e n t a :

DR. ARTURO VILLEGAS FOURNIER.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INTRODUCCION

Los pacientes sometidos a trasplante renal pueden presentar diversas alteraciones hepáticas que han despertado interés de numerosos investigadores; su frecuencia varía de 1-3
7 a 67% .En un estudio se refiere que el daño hepático asociado al trasplante fue la causa inmediata de la muerte -
en 31% de los casos ⁴ .

En la patogenia de las lesiones hepáticas participan las hemodiálisis, las transfusiones y el estado de inmunosupresión, factores que favorecen infecciones virales (hepatitis por virus A, B, no A no B, enfermedad por inclusión citomegálica, etc) ^{1, 2, 5, -7}, bacterianas (principalmente por gérmenes gram negativos) ^{3, 8} o por parásitos como ^{6, 9, 10} Pneumocystis carinii y Toxoplasma .

También pueden causar daño hepático numerosos medicamentos: azatioprina, alfa-metil-dopa, isoniacida, prednisona, furosemda, tiacidas, hidralacina, acetaminofén, sulfisoxazol ^{2, 6, 11} y cloropromacina .

OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio son conocer la frecuencia de daño hepático en pacientes sometidos a trasplante renal, -
detrminar los agentes etiológicos o mecanismos responsables de las lesiones y describir sus caracteres anatomopatológicos.

MATERIAL Y METODOS

En 11,104 necropsias efectuadas en el Hospital General del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, en el lapso comprendido del 1^o de marzo de 1963 al 1 de julio de 1982, se encontraron 70 casos de trasplante renal; de éstos se eliminaron 20 por carecer de expediente clínico o cortes histológicos del hígado; los 50 casos restantes forman el material de la revisión.

En cada caso se analizaron la edad, el sexo, la nefropatía que motivó el trasplante; los antecedentes de intervenciones quirúrgicas, diálisis peritoneales, hemodiálisis y transfusiones sanguíneas; el tipo de trasplante renal, el tratamiento médico relacionado con éste y el lapso transcurrido entre el alotrasplante y la muerte del paciente. Se investigaron, además, las pruebas de funcionamiento hepático, los marcadores serológicos de las hepatitis por virus A y B, la presencia de cuerpos de inclusión citomegálica en orina y la causa inmediata del fallecimiento.

Se revisaron las características macroscópicas del hígado. Los cortes histológicos de cada caso se tiñeron con hematoxilina-eosina, tricrómico de Mason y orceína ácida con pH 1 a 2; en algunos casos se utilizaron las tinciones de ácido peryódico-Schiff con diastasa y sin ella, Perls, Ziehl-Neelsen e inmunoperoxidasa para el antígeno superficial del virus B (AgSHB).

RESULTADOS

Datos Clínicos:

De los 50 casos estudiados 35 fueron hombres y 15 mujeres. La edad mínima fue 17 años y la máxima 57, con promedio de 32.7 años. La edad promedio de los hombres fue 34.9 años y de las mujeres 27.6.

Las enfermedades renales que motivaron el trasplante aparecen en el cuadro I.

Los antecedentes de transfusión sanguínea, cirugía, diálisis peritoneal y hemodiálisis se anotan en el cuadro II.

Los tipos de trasplante renal realizados fueron de cadáver en 31 casos (62%), de familiar vivo relacionado en 17 (34%) y de cadáver y familiar vivo relacionado en 2 (4%). Todos los pacientes recibieron azatioprina y prednisona; a 7 también se les administró radioterapia.

El tiempo de sobrevida postrasplante varió de 1 a 1700 días, promedio 241.8 días.

En 13 pacientes se estudiaron los marcadores serológicos de la hepatitis viral; en 10 el AgsHB resultó positivo, 2 tuvieron anticuerpo contra el virus A (ACHA) y uno presentó AgsHB, ACHA y anticuerpo central contra el virus de la hepatitis B (AccHB). Solamente un enfermo mostró cuerpos de inclusión citomegálica en orina.

Las causas de muerte se enlistan en el cuadro III; en algunos casos se observó más de un padecimiento como causa de muerte.

CUADRO I
ENFERMEDAD RENAL MOTIVO DEL TRASPLANTE

ENFERMEDAD	No. CASOS	PORCENTAJE
GLOMERULONEFRITIS CRONICA TERMINAL	37	74
PIELONEFRITIS CRONICA	6	12
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA	2	4
GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA INTRACAPILAR	1	2
GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA EXTRACAPILAR	1	2
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA	1	2
HIPOPLASIA DE RIÑON DERECHO Y PIELONEFRITIS CRONICA IZQUIERDA	1	2
HIDRONEFROSIS IZQUIERDA Y TROMBOSIS DE ARTERIA RENAL DERECHA	1	2
TOTAL	50	100

CUADRO II
ANTECEDENTES CLINICOS

ANTECEDENTE	No. CASOS	PORCENTAJE
TRANSFUSION SANGUINEA	10	20
INTERVENCION QUIRURGICA	9	18
DIALISIS PERITONEAL Y HEMODIALISIS	34	68
HEMODIALISIS	14	28
DIALISIS PERITONEAL	2	4

CUADRO III
CAUSA DE MUERTE

CAUSA	No. CASOS	PORCENTAJE
SEPTICEMIA	9	18
BRONCONEUMONIA	6	12
CHOQUE HIPOVOLEMICO	6	12
COAGULACION INTRAVASCULAR	4	8
NECROSIS TUBULAR	3	6
COMA HEPATICO	2	4
CRIPCOCOCOSIS SISTEMICA	2	4
INFARTO DEL RIÑON TRASPLANTADO	2	4
HEMORRAGIA PULMONAR	2	4
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	1	2
COCCIDIOIDOMICOSIS SISTEMICA	1	2
ASPERGILOSIS PULMONAR	1	2
LEPTOMENINGITIS PIOGENA Y PANCREATITIS HEMORRAGICA	1	2
HEMORRAGIA CEREBRAL	1	2
ENCEFALOPATIA UREMICA	1	2
PERITONITIS AGUDA	1	2
TROMBOEMBOLIAS PULMONARES	1	2
PIELONEFRITIS AGUDA EN RIÑON TRASPLANTADO	1	2
TUBERCULOSIS MILIAR	1	2
PARO CARDIACO POR TRASTORNOS DEL RITMO	1	2
NO DETERMINADA	3	6

Datos Anatomopatológicos:

El peso del hígado varió de 950 a 2920 g, con promedio de 1751 g.

Las alteraciones histológicas se dividieron en 5 grupos de acuerdo a la etiopatogenia: I. Lesiones producidas por el virus de la hepatitis B; II. Lesiones por bacterias u hongos; III. Lesiones por medicamentos; IV. Hepatitis reactiva inespecífica y V. Lesiones no relacionadas con el trasplante (cuadro IV). Estos resultados se mencionan en forma independiente.

I. Lesiones por Virus de la Hepatitis B (16 casos).

La infección por virus B fue la lesión más frecuente (cuadro IV). Todos los pacientes tuvieron el antecedente de hemodiálisis. Los casos se subdividieron en 3 grupos según el tipo de daño hepático.

a) "Vidrio esmerilado" (figura 1). Fueron 12 casos, 6 presentaron AgsHB sérico antes de realizar el trasplante; en los 6 restantes no se practicó este examen. En todos los casos las tinciones de orceína e inmunoperoxidasa para AgsHB fueron positivas.

b) Hepatitis crónica activa (figura 2). Se encontraron 3 casos, en uno la presencia del AgsHB en suero precedió al trasplante, en otro ocurrió después del mismo; en el caso restante se desconoce la relación entre la aparición de la antigenemia y la fecha del trasplante. Dos pacientes mostraron, 5 y 6 meses antes de su muerte, alteraciones clínicas y

bioquímicas de hepatitis crónica activa, evolucionaron a - insuficiencia hepática y fallecieron en coma. Dos casos pre sentaron fibrosis intensa del parénquima hepático, que se - catalogó como cirrosis incipiente; dos casos mostraron hepa- tocitos con aspecto de "vidrio esmerilado"; en los tres las - tinciones de orceína e inmunoperoxidasa para AgsHB resulta- ron positivas.

c) Hepatitis viral aguda. Se encontró un caso, el paciente tuvo el antecedente de haber cursado con manifestaciones cli nicas de hepatitis viral aguda por virus B en octubre de - 1977; hasta esa fecha había recibido 38 sesiones de hemodiá- lisis. En enero de 1978 se efectuó el trasplante, evolucio nó con rechazo hiperagudo y falleció 8 horas después por in- suficiencias renal aguda y cardíaca.

Los cambios histológicos correspondieron a hepatitis - viral aguda en fase de resolución; no se observaron hepa- tocitos con imagen en "vidrio esmerilado" y las tinciones de - orceína e inmunoperoxidasa para AgsHB fueron negativas.

II. Lesiones por Bacterias u Hongos (7 casos).

La hepatitis producida por bacterias u hongos ocupó el segundo lugar (cuadro IV).

a) Abscesos piógenos. Se observaron en 3 casos, los pacien- tes habían tenido sobrevida postrasplante mayor de 2 años. - En 2 casos se identificaron abscesos piógenos múltiples y - los tres tuvieron hepatocitos con citoplasma en "vidrio esme

rilado", orceña e inmunoperoxidasa positivos.

b) Tuberculosis (figura 3). Se encontraron 2 casos; en ambos la infección fue de tipo miliar y afectaba varios órganos; se demostraron bacilos con la tinción del Ziehl-Neelsen. c) y d) Coccidioidomicosis y criptococosis (figura 4). Se presentaron en un caso, respectivamente. En ambos la infección fue diseminada, involucró varios órganos, entre ellos - el hígado. En los 2 casos se identificaron hepatocitos con imagen en "vidrio esmerilado", orceña e inmunoperoxidasa - positivos.

III. Lesiones por Medicamentos (2 casos).

Los pacientes de este grupo mostraron ictericia, elevación moderada de transaminasas y bilirrubina directa 60 y 700 días después del trasplante, respectivamente; clínicamente, - se sospechó que las alteraciones fueran secundarias al tratamiento con azatioprina, medicamento que se suspendió y los síntomas y signos desaparecieron. En la necropsia el hígado fue de tamaño y peso normales; el estudio histológico reveló colestasis moderada y no se demostraron hepatocitos en "vidrio esmerilado" ni AgsHB en las células hepáticas (cuadro IV).

IV. Hepatitis Reactiva Inespecífica (1 caso).

Se observó un caso secundario a criptococosis sistémica; no se identificó el hongo en los cortes histológicos de hígado; éste mostró infiltración de leucocitos polimorfonu--

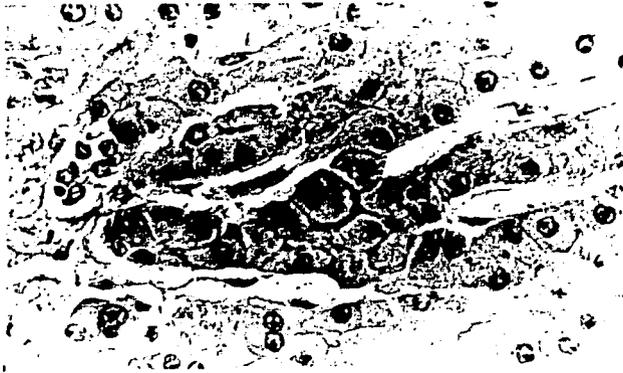


FIGURA 1.-Aspecto característico de los hepatocitos con citoplasma en "vidrio esmerilado".(Hematoxilina-eosina,160 X).

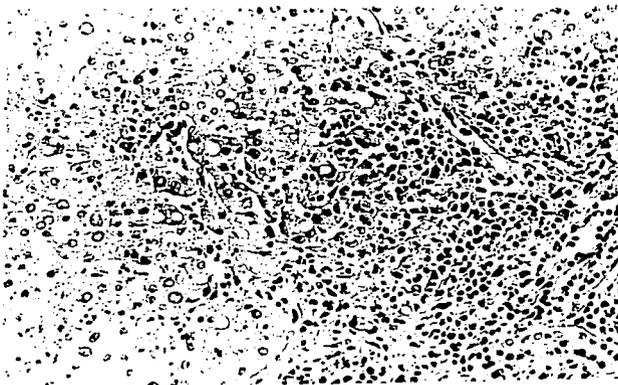


FIGURA 2.-Imagen de hepatitis crónica activa.Nótese el infiltrado inflamatorio de mononucleares en el espacio porta, que produce necrosis de la placa limitante.(Hematoxilina-eosina, 63 X).

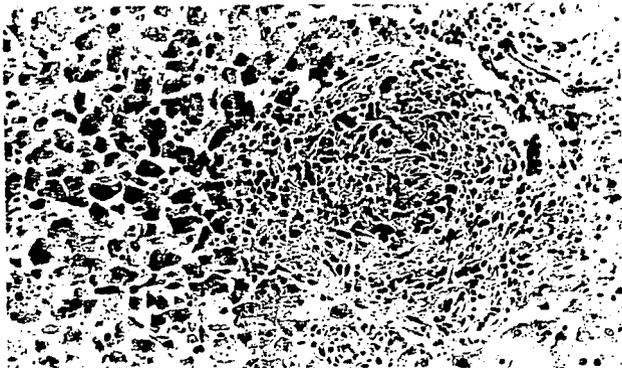


FIGURA 3.--Granuloma tuberculoso compuesto por abundantes células epitelioides y escasos linfocitos. (Hematoxilina-eosina 63 X).

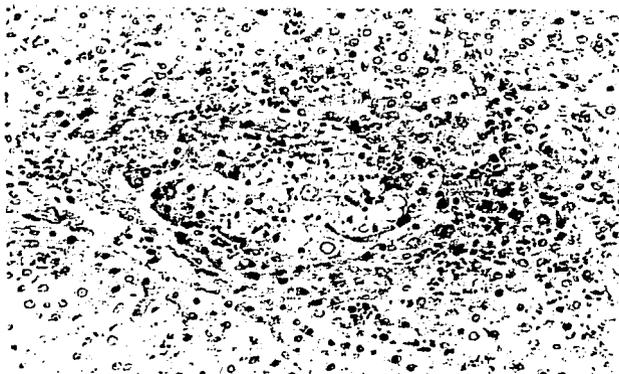


FIGURA 4.--Detalle de un acúmulo de Cryptococcus en el parénquima hepático. (Hematoxilina-eosina, 63 X).

cleares en los espacios porta y en el parénquima, colestasis moderada de predominio centrolobulillar y algunos hepatocitos con aspecto de "vidrio esmerilado"; el AgsHB se demostró histoquímicamente (cuadro IV).

V. Lesiones hepáticas no Relacionadas con el Trasplante. (30 casos).

En estos casos se encontró una amplia gama de lesiones histológicas que se consideraron secundarias a insuficiencia renal crónica, septicemia, insuficiencia cardíaca, anemia o estado de choque (cuadro IV).

CUADRO IV

ALTERACIONES HEPATICAS EN TRASPLANTE RENAL

ETIOPATOGENIA	TIPO DE ALTERACION	No. DE CASOS	PORCENTAJE
I. LESION POR VIRUS B n = 16	"VIDRIO ESMERILADO"	12 *	24
	HEPATITIS CRONICA ACTIVA	3	6
	HEPATITIS VIRAL AGUDA	1	2
II. LESION POR BACTERIAS U HONGOS n = 7	ABSCESOS PIOGENOS	3	6
	TUBERCULOSIS	2	4
	COCCIDIOIDOMICOSIS	1	2
	CRIPTOCOCOSIS	1	2
III. LESION POR MEDICAMENTOS n = 2	AZATIOPRINA	2	4
IV. LESION INESPECIFICA n = 1	HEPATITIS REACTIVA SECUNDARIA		
	A CRIPTOCOCOSIS SISTEMICA	1	2
V. LESIONES NO RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE n = 30	ESTEATOSIS, COLESTASIS, CONGESTION, HEMOSIDEROSIS, FIBROSIS, ETC.	30	60

* Seis casos presentaban, además, alguna de estas lesiones: abscesos piógenos, coccidioidomicosis, criptococosis y hepatitis reactiva inespecífica.

DISCUSION

Estudios realizados en diferentes centros hospitalarios señalan que aproximadamente 50% de los pacientes con trasplante renal presentan alteraciones transitorias de las pruebas de funcionamiento hepático y que 15 a 20% desarrollan diversos tipos de lesiones en el hígado¹². Los primeros informes sobre estas alteraciones datan de 1965 y 1968^{13, 14}.

La infección por virus de la hepatitis B es la causa principal de lesión hepática en trasplantados renales^{1, 5}, hecho también observado en 32% de los pacientes de esta serie (cuadro IV). Se considera que los factores que predisponen a la infección son las hemodiálisis y transfusiones sanguíneas repetidas, ésto condiciona que gran número de pacientes sean portadores del virus^{1, 6}; otro factor predisponente es el tratamiento inmunosupresor, que favorece la viremia⁶.

Como ha sido informado, la mayoría de los pacientes son portadores asintomáticos del virus B; generalmente las manifestaciones clínicas producidas por el virus B son leves, los pacientes cursan con elevación mínima o moderada de las transaminasas y sin ictericia¹⁵; sin embargo, aproximadamente 15% de ellos presentan cuadro clínico de hepatitis viral aguda⁷. En esta revisión solamente un caso (6.2%) tuvo datos clínicos de hepatitis viral aguda, tres meses antes del trasplante.

En el paciente trasplantado la evolución de la infec-

ción por virus B es variable; algunos autores han informado un curso benigno^{6, 16}, en tanto que otros han señalado que es desfavorable^{4, 6}. Se ha descrito que 6 a 16% de los pacientes evoluciona a hepatitis crónica activa^{1, 11}, cifra semejante a la observada en este estudio, 3 casos (11.7%); dos de estos pacientes evolucionaron a insuficiencia hepática que los condujo a la muerte. La imagen histológica de hepatitis crónica activa no es exclusiva de la infección por virus B, puede ser secundaria al empleo de diversos medicamentos¹² utilizados en pacientes trasplantados o al virus de la hepatitis no A no B⁶; en esta serie se descartó la acción de los medicamentos como causa de hepatitis crónica activa.

La infección por bacterias es una complicación que ocurre en 11 a 26%^{19, 20} de los pacientes con trasplante renal y causa la muerte en 25 a 60% de ellos²⁰. El padecimiento puede estar localizado al sitio operatorio o ser sistémico. Los gérmenes involucrados son comúnmente gram negativos - - (Pseudomonas, E. coli, Klebsiella), gram positivos (Staphylococcus aureus) y micobacterias²⁰. En este estudio, 11 pacientes tuvieron infección por gram negativos y dos por micobacterias. La septicemia ocasionó la muerte en 9 pacientes; tres de ellos desarrollaron abscesos hepáticos piógenos por bacterias gram negativas (2 E. coli y 1 Protus vulgaris), complicación no descrita en la literatura revisada.

La incidencia de tuberculosis en los pacientes trasplantados es un reflejo de lo que ocurre en la población general; en países anglosajones la frecuencia de la infección por micobacterias en trasplantados varía de 0.6 a 1.7%^{21,22}, en tanto que en la presente serie fue 4%; la incidencia de tuberculosis en México en 1971 fue 40 por 100 000 habitantes, en Estados Unidos y Gran Bretaña de 18 a 22 por 100 000 habitantes respectivamente²³.

La infección por Mycobacterium tuberculosis generalmente se presenta en la forma miliar y causa la muerte en 25% de los pacientes²⁴. Se ha observado infección por micobacterias atípicas, cuyo pronóstico es comúnmente favorable²⁴.

La primera revisión de infecciones por hongos en pacientes sometidos a trasplante renal fue realizada por Rifkind y col.²⁵ en 1967; desde entonces se ha notado aumento en su incidencia en pacientes con trasplantes renal, cardíaco y hepático^{8, 26, 27}.

Los factores que predisponen a este tipo de infección son el empleo de altas dosis de corticosteroides, episodios repetidos de rechazo, hiperglucemia, insuficiencia del órgano trasplantado, leucopenia y edad avanzada^{8, 26, 27}. Aparentemente los hombres son más susceptibles de adquirir micosis²⁵. La principal vía de entrada de las micosis profundas es la respiratoria; sin embargo, también se ha descrito la urinaria²⁶.

La infección puede ser causada por gérmenes oportunistas o patógenos; entre los primeros destacan Candida, Aspergillus, Torulopsis y Criptococcus; entre los segundos Histoplasma, Blastomyces y Coccidioides⁸. En esta revisión 18 pacientes presentaron micosis (Candida 12, Aspergillus 3, Cryptococcus 2, Coccidioides 1), de ellos sólo 2 tuvieron compromiso hepático (cuadro IV). Por lo general las micosis se asocian con otros agentes infecciosos (bacterias, virus o parásitos)²⁸.

Desde 1953 se conoce la hepatotoxicidad de la azatioprina en el hombre²⁹; este medicamento se ha implicado en la aparición de colestasis³ y aspecto en "vidrio esmerilado" de los hepatocitos³⁰.

Se ha informado que los efectos adversos de la azatioprina se inician 30 a 900 días después del trasplante y que disminuyen cuando se suspende el medicamento⁶. Los dos casos de esta serie catalogados como colestasis por azatioprina tuvieron manifestaciones clínicas y datos histopatológicos similares a los descritos.

CONCLUSIONES

1. Treinta y seis por ciento de los enfermos de este estudio presentó alteraciones hepáticas consideradas como relacionadas con el trasplante (cuadro IV).
2. Lesiones producidas por virus, bacterias u hongos se observaron en 30% de los casos.
3. La infección por el virus B de la hepatitis fue la lesión más frecuente (28%), principalmente en la forma de portador asintomático (22%).
4. Todos los pacientes con infección por el virus B de la hepatitis tuvieron el antecedente de hemodiálisis.
5. Las bacterias y los hongos ocasionaron lesión hepática en 14% de los casos.
6. Solamente en 2 casos (4%) las alteraciones hepáticas fueron atribuidas al empleo de medicamentos (azatioprina).
7. En dos pacientes (4%) la alteración hepática fue la causa inmediata de la muerte.

REFERENCIAS

1. ARONOFF, A.; GAULT, M.H.; HAUNG, S.N., y col.: Hepatitis with Australia antigenemia following renal transplantation. Can. Med. Assoc. J., 1973; 108: 43.
2. BERNE, T.V.; CHATTERJEE, S.N.; CRAIG, J.R.; PAYNE, J.E.: Hepatic dysfunction in recipients of renal allografts. Surg. Gynecol. Obstet., 1975; 141: 171.
3. IRELAND, P.; RASHID, A.; VON LICHTENBERG, F., y col.: - Liver disease in kidney transplant patients receiving azathioprine. Arch. Intern. Med., 1973; 132: 29.
4. GAULT, M.H.: Liver disorders in kidney transplant recipients. Citado en 3.
5. BRIGGS, W.A.; LAZARUS, J.M.; BIRTCH, A.G.: Hepatitis affecting hemodialysis and transplant patients. Its considerations and consequences. Arch. Intern. Med., 1973; 132: 21.
6. SOPKO, J.; ANURAS, S.: Liver disease in renal transplant recipients. Am. J. Med., 1978; 64: 139.
7. CHATTERJEE, S.N.; PAYNE, J.E.; BISCHEL, M.D., y col.: - Successful renal transplantation in patients positive for hepatitis B antigen. N. Engl. J. Med., 1974; 291: 62.
8. HOWARD, R.J.; SIMMONS, R.L.; NAJARIAN, J.S.: Fungal infections in renal transplant recipients. Ann. Surg., 1978; 188: 598.

9. EICKHOFF, T.C.: Infectious complications in renal transplant recipients. Transplant. Proc., 1973; 5: 1233.
10. PENN, I.; HAMMOND, W.; BELL, P., y col.: Hepatic disorders in renal homograft recipients. Curr. Top. Surg. - Res., 1969; 1: 67.
11. ZIMMERMAN, H.J.; ISHAK, K.G.: Hepatic injury due to drugs and toxins. En: Mac Sween, R.N.M.; Anthony, P.P.; Scheuer, P.J. (eds.): Pathology of the liver. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York, 1979. Pág. 335.
12. MAC SWEEN, R.N.M.: Liver pathology associated with diseases of other organs. En: Mac Sween, R.N.M.; Anthony, P.P.; Scheuer, P.J. (eds.): Pathology of the liver. Churchill Livingstone, Edinburgh, London and New York, 1979. Pág. 433.
13. HAMBERGER, J.; CROSNIER, J.; DORMONT, J.: Experience with 45 renal homotransplantations in man. Lancet, 1965; 1: 985.
14. EVANS, D.B.; MILLARD, P.R.; HERBERTSON, B.M.: Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. Lancet, 1968; 2: 929.
15. LONDON, W.T.; DIFIGLIA, M.; STUNICH, A.I., y col.: An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit. N. Engl. J. Med., 1969; 281: 571.

16. NAGINGTON, J.: Chronic carriage of Australia antigen without symptoms after renal transplantation. Br. Med. J., 1970; 4: 409.
17. WARE, A.J.; LUBY, J.P.; EIGENBRODT, E.H., y col.: Spectrum of liver disease in renal transplant recipients. - Gastroenterology, 1975; 68: 755.
18. ZIMMERMAN, H.J.: Drug-induced chronic hepatic disease. Med. Clin. North Am., 1979; 63: 567.
19. HARRIS, J.A.: Infection complicating renal homotransplantation: A prospective study. Ala. J. Med. Sci., - 1971; 8: 107.
20. ANDERSON, R.J.; SCHAFFER, L.A.; OLIN, B.D.; EICKHOFF, T. C.: Septicemia in renal transplant recipients. Arch. - Surg., 1973; 106: 692.
21. COUTTS, I.I.; JEGARAJAH, S.; STARK, J.E.: Tuberculosis in renal transplant recipients. Br. J. Dis. Chest., - 1979; 73: 141.
22. NEFF, T.A.; HUDGEL, D.W.: Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. Am. Rev. Respir. Dis., 1973; 108: 677.
23. HERSHFELD, E.S.: Tuberculosis in the world. Chest, - 1979; 76 S: 805.
24. LLOVERAS, J.; PETERSON, P.K.; SIMMONS, R.L.; NAJARIAN, J.S.: Mycobacterial infections in renal transplant recipients. Seven cases and a review of the literature. - Arch. Intern. Med., 1982; 142: 888.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

25. RIFKIND, D.; MARCHIORO, T.L.; SCHNECK, S.A.; HILL, R.B.: Systemic fungal infections complicating renal homotransplantation and immunosuppressive therapy: Clinical, microbiological, neurologic and pathologic features. Am. J. Med., 1967; 43: 28.
26. SCHROTER, G.P.J.; HOELSCHER, M.; PUTNAM, C.W., y col.: Fungus infections after liver transplantation. Ann. - Surg., 1977; 186: 115.
27. STINSON, E.B.; BIEBER, C.P.; GRIEPP, R.B., y col.: Infectious complications after cardiac transplantation in man. Ann. Intern. Med., 1971; 74: 22.
28. SIMMONS, R.L.; TALLENT M.B.; KJELLSTRAND, C.M.; NAJARIAN, J.S.: Prevention of death after renal transplantation. I. Recognizable patterns leading to death in long-term survivors. Am. J. Surg., 1970; 119: 553.
29. BURCHENAL, J.H.: Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-mercaptopurine in the treatment of leukemia and allied disease. Blood, 1953; 8: 965.
30. WINCKLER, K.; JUNGE, U.; CREUTZFELDT, W.: Ground-glass hepatocytes in unselected liver biopsies. Ultrastructure and relationship to hepatitis B surface antigen. - Scand. J. Gastroenterol., 1976; 11: 167.