

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DR. ANTONIO FRAGA MOURET**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

**PREVALENCIA DE LITIASIS VESICULAR EN PACIENTES  
POSTOPERADOS DE TRASPLANTE RENAL QUE RECIBIERON  
CICLOSPORINA COMO INMUNOSUPRESOR**

**AUTOR:**

**DR ALBERTO TADEO AGUILAR**

**ASESORES:**

**DR. JOSÉ CRUZ SANTIAGO**

**DR. JESÚS ARENAS OSUNA**

**DR. AMARANTO JIMÉNEZ DOMÍNGUEZ**

2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

JESUS ARENAS OSUNA  
DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR JOSE ARTURO VELAZQUEZ GARCIA  
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
CIRUGIA GENERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR ALBERTO TADEO AGUILAR  
RESIDENTE DE CUARTO AÑO  
CIRUGIA GENERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INDICE  
Página

Summary	4
Resumen	5
Introducción	6
Material y métodos	8
Resultados	9
Discusión	10
Conclusiones	11
Tablas	12
Graficas	13
Bibliografía	15

## SUMMARY:

**Title:** Prevalencia of vesicular litiasis in patient postoperados of renal transplant that they received ciclosporina like inmunosupresor

**Objective:** To determine the prevalencia of vesicular litiasis in the patient postoperados of renal transplant that you/they received ciclosporina like inmunosupresor.

### **Material and methods:**

Design: I study retrospective, traverse, descriptive, observational, open.

In the department of Unit of Renal transplant of the I of April of the 2003 to the I of April of the 2004 the variables were studied of: age, sex, time of use and ciclosporina dose,

Statistical analysis: For the statistical analysis descriptive statistic was used with the program G - Stat.

**Results:** 41 patients were studied, 27 (65.85%) they used ciclosporina, 16 (59.25%) masculine and 11(40.75%) feminine; 14(34.2%) they formed vesicular litiasis of ellos 7(50%) they were masculine and 7(50%) feminine.

The age average was of 30 years (+ - 9.9), of 37(+10.9) for those that presented vesicular litiasis and of 27.1 (+7.1) for those that didn't present vesicular litiasis

The time average of ciclosporina use was of 31.36 months (+2.99).

The dose average of ciclosporina fué of 4.3mg (+1) in those that evolved with vesicular litiasis and of 3.9 (+0.8) for those that didn't present vesicular litiasis.

**Conclusions:** The age like demographic variable had an association with the formation of vesicular litiasis, with a statistical value of P 0.0010, not encoantrandp association with sex, time of use neither ciclosporina dose.

**Key words:** ciclosporina, litiasis vesicular,

## RESUMEN:

**Título:** Prevalencia de litiasis vesicular en pacientes postoperados de trasplante renal que recibieron ciclosporina como inmunosupresor

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de litiasis vesicular en los pacientes postoperados de trasplante renal que recibieron ciclosporina como inmunosupresor.

### **Material y métodos:**

Diseño: estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto.

En el departamento de Unidad de trasplante Renal del 1 de abril del 2003 al 1 de abril del 2004 se estudiaron las variables de: edad, sexo, tiempo de uso y dosis de ciclosporina,

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con el programa G- Stat.

**Resultados:** Se estudiaron 41 pacientes, 27 (65.85%) usaron ciclosporina , 16 (59.25%) masculinos y 11(40.75%) femeninos; 14(34.2%) formaron litiasis vesicular de ellos 7(50%) fueron masculino y 7(50%) femeninos.

El promedio de edad fue de 30 años (+- 9.9), de 37(+10.9) para los que presentaron litiasis vesicular y de 27.1 (+-7.1) para los que no presentaron litiasis vesicular

El tiempo promedio de uso de ciclosporina fue de 31.36 meses (+-2.99).

La dosis promedio de ciclosporina fué de 4.3mg (+-1) en los que evolucionaron con litiasis vesicular y de 3.9 (+-0.8) para los que no presentaron litiasis vesicular.

**Conclusiones:** La edad como variable demográfica tuvo una asociación con la formación de litiasis vesicular, con un valor estadístico de P 0.0010, no encontrando asociación con sexo, tiempo de uso ni dosis de ciclosporina.

**Palabras Claves:** ciclosporina, litiasis vesicular,

## INTRODUCCION

La patógenia de los cálculos biliares en los pacientes trasplantados es multifactorial y, aunque existen ciertos elementos comunes a los cálculos de colesterol y de pigmento, hay diferencias etiológicas importantes entre estas dos entidades clínicas. (1, 2,3)

Tradicionalmente, la etiología de la formación de cálculos de colesterol era resultado de alteraciones específicas en el metabolismo hepático y que la vesícula era un "espectador inocente"; estudios recientes sugieren que el hígado o la vesícula aislados desempeñan un papel etiológico exclusivo en la formación de los cálculos. (2) Además, parece que los cálculos de colesterol se forman como resultado de una interacción dinámica entre el hígado y la vesícula, donde los factores presentes en la bilis saturada con colesterol inducen una serie de alteraciones en la función vesicular que promueven la nucleación y el crecimiento de los cálculos.

La solubilidad del colesterol es fundamental para la formación de los cálculos de colesterol y el conocimiento de los factores que regulan este proceso ha permitido nuevos conceptos acerca de la enfermedad litiásica. (3)

El hígado metaboliza ampliamente la ciclosporina, y genera más de 30 metabolitos, aunque se advierte enorme variación interindividual en este fenómeno. La estructura peptídica cíclica de la ciclosporina es relativamente resistente al metabolismo, pero el sistema 3A del citocromo P450 metaboliza en forma extensa las cadenas laterales.

El metabolismo ocasiona inactivación de las propiedades inmunosupresoras de la ciclosporina; pero tal vez, algunos de los metabolitos del fármaco pudieran contribuir a la inmunosupresión o la toxicidad. (2)

La ciclosporina y sus metabolitos se excretan más bien por la bilis, y de ahí a las heces; solo el 6% se elimina por la orina; en presencia de disfunción hepática pueden requerirse ajustes en las dosis. (3, 4, 8,9)

Existe un incremento del riesgo de colélitiasis en pacientes trasplantados, el alto índice de cálculos biliares en pacientes que reciben ciclosporina, puede deberse al aumento de la bilis litogénica y también puede producir colestasis inhibiendo la ATP-dependiente para el transporte de sales biliares. Estudios han demostrado un incremento en litiasis biliar en pacientes postrasplantados de riñón que reciben ciclosporina por 2 años. (11, 13, 14,15)

La prevalencia en la población general de litiasis vesicular es de un 15-20% de los cuales solo el 5% presenta sintomatología.

Existen factores de riesgo, como edad, obesidad, multiparidad, ingesta de hormonas que pueden incrementarla hasta en un 40%.

En los pacientes trasplantados con ingesta de Ciclosporina se ha visto un incremento de hasta 70-80%, la mayoría cursa asintomático.

Varios estudios han avalado a los pacientes demostrando una mayor incidencia de colelitiasis después de 2 años de haber estado ingiriendo inhibidores de la calcineurina. (Ciclosporina).

El tratamiento inmunosupresor con ciclosporina requiere de su medición en sangre, así como la presencia de colestasis; el incremento en la absorción de ciclosporina puede elevar los niveles sanguíneos de la droga. (10,12)

La colelitiasis y la coledocolitiasis exponen al paciente a un riesgo mayor de complicaciones incluyendo colecistitis, colangitis, ictericia obstructiva y pancreatitis.

Algunos Autores recomiendan la colecistectomía profiláctica en pacientes asintomáticos que no responden a la terapia médica. (5, 6,7)

La cirugía está indicada en pacientes con síntomas frecuentes, con complicaciones previas por cálculos biliares, o con alto riesgo de complicaciones.

La esfinterotomía endoscópica seguida de extracción del cálculo es una alternativa en paciente con colédocolitiasis. (8,3)



## MATERIAL Y METODOS

Con el propósito de determinar la frecuencia de colélitiasis en los pacientes postrasplantados de riñón que recibieron inmunosupresión con ciclosporina se decidió efectuar un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional, abierto en pacientes postoperados de trasplante renal que recibieron ciclosporina como inmunosupresor en Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades de la Unidad Médica de Alta Especialidad (Centro Médico Nacional) La Raza del 1 de abril del 2003 al 1 de abril del 2004.

Del expediente clínico se analizaron las variables de: edad, sexo, tiempo de uso y dosis de ciclosporina,

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con el programa G- Stat.

## RESULTADOS

Se realizó trasplante renal a 70 pacientes durante el período de estudio, se excluyeron 29 pacientes, 28 fue por ausencia de expediente clínico completo y 1 por defunción.

Se estudiaron 41 pacientes, en 27 (65.85%) el manejo de inmunosupresión incluyó a la ciclosporina, de ellos 16 (59.25%) fueron masculinos y 11(40.75%) femeninos.

14(34.2%) presentaron litiasis vesicular, 7(50%) fueron masculino y 7(50%) femeninos, solo 1(7.4%) presento sintomatología

La edad promedio fue de 30 años (+- 9.9). con media de 37(+10.9), rango de 23 a 57 años para los que presentaron litiasis vesicular y una media de 27.1(+7.1) con rango mínimo de 19 y una máximo de 49 para lo que no presentaron litiasis vesicular. Con un valor de Chi 2, de 0.0010 estadísticamente significativo.

La media de tiempo de uso de ciclosporina fue de 31.36 meses (+2.99). Para ambos sexos. Con una Chi 2 de 0.5875, estadísticamente no significativo.

La dosis promedio de ciclosporina fue de 4.3 mg (+1) en los que si presentaron litiasis vesicular, con un mínimo de 2 mg y un máximo de 5 mg y promedia de 3.9(+0.8). En los sujetos quienes no desarrollaron litiasis vesicular, la dosis mínima fue de 2.3 mg y máximo de 5mg, con un valor de Chi 2, de 0.3102, el cual no es estadísticamente significativo.

## DISCUSION

La literatura mundial reporta que la litiasis vesicular se presenta en el 20% y cuando existen factores de riesgo se incrementa hasta el 30% o 40%, en este estudio se revela una prevalencia de litiasis vesicular del 34%, en ambos sexos, En este estudio no encontramos asociación con sexo, tiempo de administración de la inmunosupresión con ciclosporina y la dosis.

Varios autores (4) (5) (6) (8) (9) (10) comunicaron que la litiasis vesicular en los pacientes con ciclosporina se puede incrementar al doble en la población de alto riesgo, este hecho difiere a lo encontrado en nuestro estudio, ya que la presentación fue mayor en la población general, pero no fue superior a la población con alto riesgo.

En relación a la edad, se encontró que los pacientes que desarrollaron litiasis vesicular fueron mayores que los que no desarrollaron la enfermedad, lo cual es similar a lo encontrado en otros estudios realizados.

El tiempo de evolución para considerarse como factor asociado al tiempo de uso de ciclosporina es más de 2 años, en este estudio la muestra cumplió el mínimo de dos años, consideramos que éste podría ser un factor limitante para analizar la asociación de litiasis vesicular y el uso de ciclosporina, será conveniente continuar el seguimiento para determinar quienes de ellos desarrollan en un futuro litiasis vesicular.

Por lo que se refiere a la dosis de ciclosporina, encontramos una mayor asociación entre dosis y presentación de litiasis, lo que no habla de una asociación entre dosis de ciclosporina y presencia de litiasis vesicular, aunque el valor de  $\chi^2$  estadísticamente no es significativo, consideramos que si asociamos el tiempo de administración del inmunosupresor, la dosis se incrementa el riesgo de formación de litiasis vesicular.

## CONCLUSIONES

El riesgo a formar litiasis en nuestro estudio fue similar al de la población con alto riesgo de litiasis y mayor al de la población general.

No encontramos asociación entre el sexo, dosis de ciclosporina y su tiempo de administración en la formación de litiasis vesicular-

Dentro de las variables de alto riesgo la edad, si tuvo una asociación con la presencia de litiasis vesicular.

No determinamos el límite de tiempo en el cual se relaciona el uso de ciclosporina con la formación de litiasis vesicular, por lo que estos pacientes deberán continuar bajo observación y seguimiento por otros dos años.

### TABLAS

Sexo	No.	%
Masculino	7	50
Femenino	7	50
Total	14	100

**Tabla 1.** Frecuencia de litiasis vesicular en pacientes que recibieron ciclosporina por sexo

Ciclosporina	No.	%
Sí	27	65.8
No	14	34.1
Total	41	100.0

**Tabla 2.-**Frecuencia de uso de ciclosporina

Litiasis vesicular	No	%
Si	14	51.8
No	13	48.2
Total	27	100.0

**Tabla 3.-**Frecuencia de litiasis vesicular en pacientes que recibieron ciclosporina

Litiasis vesicular	Numero de pacientes	Media	Mediana	D.E	Minimo	Maximo
SI	14	4.3000	4.8000	1.0236	2.0000	5.0000
NO	14	3.9500	4.0000	0.8244	2.3000	5.0000

**Tabla 4.-** estadística de litiasis vesicular con dosis en mg /Kg. /día de ciclosporina

EDAD		
Numero de pacientes	Con litiasis vesicular	Sin litiasis vesicular
Numero de pacientes	14	27
Media	37.7143	27.1481
Mediana	35.0000	24.0000
D.E	10.9012	7.1988
Mínimo	23.0000	19.0000
Máximo	57.0000	49.0000
Rango	34.0000	30.0000

**Tabla 5.-** estadística en relación a la edad y la presentación de litiasis vesicular.

## BIBLIOGRAFIA

1. Barry D Kahan, Claudio Ponticelli . Principles and practice of renal transplantation Novartis 2001; 660-61
2. Goodman y Gilman .Las Bases farmacológicas de la terapéutica 9ª edición México: Mcgraw-Hill interamericana, 1996; 2:: 1371-79
3. Sterseng, Fordfran. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas 6ª edición Vol. 2 editorial médica panamericana 1999; 199:212,214-234,342-43,562-70.
4. Le Thai B, Dumont A, Erlinger S *et al.* Cyclosporin induced cholestasis: Inhibition of bile acid secretion is caused by the parenteral molecule. *Transplant Proc* 1987; 19: 4149-51
5. Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, Williams C, Kahan BD. Hapatobiliary and pancreatic complications of cyclosporin therapy in 466 renal transplant patients. *Transplantation* 1987; 43: 35-40
6. Schade RR, Guglielmi A, Van Thiel DH, Thomson ME, Warty V, Griffith B, Sanghvi A, Bahnson H, Hardesty R. Cholestasis in heart transplant recipients treated with cyclosporin. *Transplant Proc* 1983; 15:2757-2760,
7. Ito T, Kimura T, Yamaguchi H, Kinjo M, Sumii T, Nakato I, Nawata H. Acute pancreatitis induced by cyclosporin A under stimulation of pancreas by caerulein. *Pancreas* 1993; 8:693-699,
8. Michielsen PP, Fierens H, Van Maercke YM: Drug induced gallbladder disease. Incidence, etiology and management. *Drug Safety* 1992; 7:32-45,
9. Bohme M, Muller M, Leier I, Jedlitschky G, Keppler D. Cholestasis caused by inhibition of the adenosine triphosphate-dependent bile salt transport in rat liver. *Gastroenterology* 1994; 107:255-265,

10. Vessey DA, Kelley M. Inhibition of bile acid conjugation by cyclosporin A. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1272:49-52,
11. Dahlback-Sjoberg H, Bjorkkhem I, Princen HMG: Selective inhibition of mitochondrial 27-hydroxylation of bile acid intermediates and 25-hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub> by cyclosporin A. *Biochem J* 1993; 293:203-206,
12. Takeguchi N, Ichimura K, Koike M, Matsui W, Kashiwagura T, Kawahara K: Inhibition of the multidrug efflux pump in isolated hepatocyte couplets by immunosuppressants FK506 and cyclosporine. *Transplantation* 1993; 55:646-650,
13. McCashland TM, Donovan JP, Amelsberg A, Rossi SS, Hofmann AF, Shaw Jr BW, Quigley EMM: Bile acid metabolism and biliary secretion in patients receiving orthotopic liver transplants: differing effects of cyclosporine and FK506. *Hepatology* 1994; 19:1381-1389,
14. Princen HMG, Meijer P, Wolthers BG, Vonk RJ, Kuipers F: Cyclosporin A blocks bile acid synthesis in cultures hepatocytes by specific inhibition of chenodeoxycholic acid synthesis. *Biochem J* 1991; 275:501-505,
15. Queneau PE, Bertault-Peres P, Mesdjian E, Durand E, Montet JC: Diminution of an acute cyclosporin-induced cholestasis by tauroursodeoxycholate in the rat. *Transplantation* 1993; 56:530-534,