

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

"ALTERACIONES HEPATICAS EN ENFERMOS RECEPTORES DE
TRANSPLANTE RENAL".

DIVISION DE ENSEÑANZA

HOSPITAL DE ENFERMEDADES DE LA NUTRICION

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

DR. FRANCISCO JAVIER DE LA CABADA CORTES

MEXICO, D.F.

1976.





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.

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA PARA
OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
QUE PRESENTA
EL MEDICO CIRUJANO
FRANCISCO JAVIER DE LA CABADA CORTES

ALTERACIONES HEPATICAS EN ENFERMOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL.

En la literatura mundial existen numerosos informes acerca de diferentes alteraciones hepáticas observadas en los sujetos receptores de transplante renal.

Inicialmente se pensó que estas alteraciones eran secundarias a la toxicidad inducida por la azatioprina, conocido agente hepatotóxico y colestático hepático.

En la actualidad ha sido posible identificar otros factores hepatotóxicos - capaces de simular el daño producido por la azatioprina sobre la célula hepática. Entre ellos, se han mencionado la hepatitis viral (fundamentalmente del tipo B), infecciones por citomegalovirus, toxicidad de otras drogas inmunosupresoras y de algunos medicamentos que se utilizan ocasionalmente en estos enfermos.

La frecuencia de dichos cambios hepáticos varían considerablemente de un estudio a otro y, asimismo, hay gran variación acerca de la gravedad de las lesiones hepáticas, la frecuencia de las mismas y de la posibilidad de que conduzcan a hepatitis fulminante, hepatopatías crónicas activas o cirrosis del hígado.

La variación probablemente depende de los diversos regímenes terapéuticos usados en cada programa de trasplantes.

En la actualidad los posibles infecciones por Hepatitis B han disminuído en forma considerable ya que es posible determinar con mucha exactitud la presencia de antígeno superficial de la Hepatitis B, tanto en la sangre que se utilizaba para los procedimientos de hemodiálisis como en la empleada durante la propia intervención quirúrgica. Además es relativamente fácil poner en evidencia la -

presencia de portadores de dicho antígeno entre los miembros del personal médico y paramédico encargado del manejo y tratamiento de los enfermos sometidos a transplante renal.

Sin embargo, se siguen presentando problemas hepáticos en este tipo de pacientes. En algunos de ellos, es evidente la participación del virus de la Hepatitis B, pero en otros, es posible que sean otros los agentes causales, tales como los ya mencionados citomegalovirus, otros virus no identificados y la toxicidad de los medicamentos utilizados para la inmunosupresión o para el tratamiento de padecimientos colaterales.

En este trabajo se presentan los resultados del estudio de las alteraciones hepáticas que se han presentado en los enfermos sometidos a transplante renal en el Instituto Nacional de la Nutrición entre los años de 1968 a 1975.

MATERIAL Y METODOS.

Se han realizado 38 transplantes renales, en 36 en el Instituto Nacional de la Nutrición entre julio de 1968 y noviembre de 1975.

Todos los pacientes contaban con funcionamiento hepático normal en el período pretransplante y las alteraciones en dicho órgano se detectaron por parámetros tanto clínicos como de laboratorio e histológicos. Dentro de los estudios practicados se emplearon determinaciones seriadas de transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxaloacética, bilirubinas y fosfatasa alcalina; así como detección de Ags HB por el método de fijación de complemento, anticuerpos antimitocóndriales y estudios gamagráficos. Los estudios histológicos incluyeron el empleo de la tinción de orseina ácida en la búsqueda del antígeno de superficie asociado a la Hepatitis B.

Los pacientes fueron hemodializados antes del trasplante, habiendo recibido entre 16 y 150 hemodiálisis.

La terapia inmunosupresora consistió en prednisona, azatioprina y ciclofosfamida a dosis habituales y radioterapia en relación a la presencia de rechazo.

Los criterios requeridos para el diagnóstico de alteración hepática fueron: elevación de las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxaloacética por arriba de 70UK; elevación de fosfatasa alcalina por arriba de 8 UB y elevaciones de bilirrubina total a más de 2 mg/100 cc. Todos estos hallazgos repetidos en más de dos ocasiones, con un intervalo no menor de 7 días, o uno de ellos significativamente alterado y representativo de disfunción hepática.

RESULTADOS.

De los 36 pacientes transplantados, 4 desarrollaron algún tipo de alteración hepática, lo que nos da un porcentaje de 11.1%.

Dos de los 4 pacientes murieron de insuficiencia hepática aguda, al final de una hepatitis viral de curso progresivo. Se hace notar que la rápida evolución de estos procesos no es lo que habitualmente estamos acostumbrados a observar.

A uno de ellos (tabla # 1), hubo de practicárséle, 14 meses después del trasplante, laparotomía exploradora y apendicectomía por un cuadro de apendicitis perforada de 48 horas de evolución y que por sus condiciones de gravedad requirió de transfusión sanguínea; 2 meses más tarde, desarrolló ictericia con bilirrubinemia hasta de 20 mg. por 100 ml., transaminasas de 110 a 150 unidades Karmen para la glutámico-pirúvica y glutámico-oxaloacética respectivamente, así como fosfatasa alcalina de 18 unidades Bodansky. La función renal no sufrió deterioro

a través de todo este tiempo. La determinación de Ag Au sérico y otros marcadores inmunológicos resultaron siempre negativos; se observó por otra parte, un defecto difuso muy importante en la captación del radiocoloide en el estudio gammagráfico.

El enfermo continuó intensamente icterico, con alteración severa en sus pruebas de funcionamiento hepático, evolucionando 3 meses después, hacia encefalopatía, hipertensión portal, coma profundo y muerte. El dato de hipertensión portal de instalación rápida sugirió daño importante en la arquitectura hepática.

El agente inmunosupresor empleado al detectarse la alteración hepática era la azatioprino, droga que se sustituyó por ciclofosfamida, que de igual forma se suspendió al persistir las manifestaciones de disfunción hepática.

El estudio histopatológico de la biopsia hepática practicada un mes antes del fallecimiento reveló datos compatibles con hepatitis aguda por virus, pudiéndose apreciar un cuerpo hialino extracelular, redondeado, típico, vecino a células de Küpper (Figura 1), observándose también tumefacción de las células hepáticas (Figura 2). La tinción de orseña ácida resultó positiva.

En contraste, el estudio post-mortem reveló la presencia de necrosis hepática submasiva, con áreas de colapso en la arquitectura (Figura 3). Otro hallazgo necropsico fue el de una pancreatitis hemorrágica, subrayando el hallazgo de la normalidad tanto macroscópica como microscópica del riñón transplantado.

El segundo caso (Tabla # 2), recibió azatioprino a la dosis promedio de 50 mg, diarios hasta el 45 día post-injerto, en que, por intensa alteración en las pruebas de funcionamiento hepático, tales como hiperbilirrubinemia marcada, ---

transaminasemia y gran elevación de fosfatasa alcalina; hubo de modificarse el esquema inmunosupresor. Se cambió la azatioprina por ciclofosfamida a dosis de 50 mg. diarios, misma que hubo de abandonarse al cabo de tres meses por no desa parecer las alteraciones hepáticas. A pesar de dichas medidas, el paciente con tinuó con datos de severa insuficiencia hepática progresiva, falleciendo dos meses después con un cuadro de encefalopatía, trastornos de la coagulación y sangrado de tubo digestivo.

Igualmente, la función renal se mantuvo dentro de límites normales hasta el momento del fallecimiento.

El informe histopatológico de la biopsia hepática practicada dos meses an tes de la muerte, fue de hepatitis viral y se demostró la presencia del antígeno con la tinción de orseína ácida, a pesar de que en suero, la investigación del antígeno fue negativa.

No se pudo obtener autorización para la práctica del estudio necrópsico, sin embargo, el caso tuvo una evolución muy similar al primer caso, lo que aunado al hallazgo de la biopsia tomada en vida, nos hace suponer que también la causa de la lesión fue hepatitis viral.

El tercer caso (Tabla # 3), presentó alteraciones en las pruebas de funciona-
miento hepático, ocho meses después de haber recibido el injerto renal. Este pa-
ciente estuvo recibiendo desde diez meses antes, isoniazida, por haberséle encon-
trado baciloscopias positivas en orina. Las bilirubinas alcanzaron cifras de 5.2
mg. por 100 ml., las transaminasas fueron hasta de 110 y 80 unidades para la glu-
támica-pirúvica y la glutámico-oxaloacética respectivamente y la fosfatasa alcali-
na alcanzó niveles de 9.4 unidades. Para este tiempo, la paciente recibía inmu-

nosupresión a dosis bajas (azatioprina 25 mg. en días alternos por su gran sensibilidad y leucopenia, combinada con ciclofosfamida a iguales dosis, hasta sustituirse completamente con 25 mg. de éste último, también en días alternos).

A pesar de continuar con el esquema inmunosupresor, las alteraciones hepáticas revirtieron al suspender el medicamento antifímico, permaneciendo con función hepática normal hasta la actualidad. La biopsia hepática reveló datos de hepatitis inespecífica (Figura 4) y la detección del antígeno sérico de la hepatitis B fue negativo.

En el último caso. (Tabla # 4), se observó elevación de la bilirrubina total, a 1.3 mg. por 100 ml., transaminasas (TGP y TGO), 110 y 80 unidades respectivamente y fosfatasa alcalina a 8 UB, coincidentalmente con un incremento en la inmunosupresión. El paciente recibía 50 mg. de azatioprina, dosis que fue aumentada a 75 mg. por considerarse la primera inmunosupresión deficiente, 18 meses — después del trasplante (prueba de rosetas, inhibición y cuenta leucocitaria). Al igual que los casos anteriores su función renal no sufrió modificación alguna y las alteraciones descritas desaparecieron al regresar al esquema inmunosupresor previo y desde entonces ha permanecido asintomático al respecto.

DISCUSION.

La frecuencia con la que se presentan alteraciones hepáticas en receptores de trasplante renal, varía ampliamente según las diferentes publicaciones (1,2,3,4). Nielsen y Starzl^(16,17) observaron que en un 50% de estos pacientes se presentaron alteraciones en hígado, en algún momento después del trasplante. Ware⁽¹⁾ señala una frecuencia del 38% y Evans⁽³⁾ informa este hecho en un 10% de sus casos.

Dentro de las causas que se han invocado para el desarrollo de estas alteraciones, es la Hepatitis B, la que en orden de frecuencia, ocupa el primer lugar⁽⁶⁾. El grupo de Merrill⁽⁹⁾ encontró el antígeno superficial de la Hepatitis B en el -- 53% de sus pacientes transplantados que presentaron hepatitis viral. Ware refiere la presencia del antígeno en el 9% de sus pacientes. Nielsen observó una frecuencia del 29% y Starzl señala que el 28% de 89 pacientes transplantados fueron positivos para el antígeno asociado a la Hepatitis B.

El porque de estos porcentajes tan disímiles, podría explicarse en base a la diferencia en la antigüedad de las unidades de hemodiálisis, al número variable de transfusiones practicadas en los pacientes y al peligro potencial de portadores asintomáticos entre el personal⁽⁴⁾.

Además de las hepatitis atribuidas al virus B, otros virus se han estudiado como agentes causales de dichas alteraciones. Entre ellos, los citomegalovirus han ocupado un lugar importante en las investigaciones recientes^(7,8,11). Ware y colaboradores^(8,11) han llevado a cabo interesantes estudios de detección del citomegalovirus, por métodos de fijación de complemento y mediante cultivo, siendo sus hallazgos impresionantes en cuanto a la positividad en la detección del citado micro-organismo.

La causa de la hepatopatía en el resto de pacientes negativos para el Ag de superficie Hepatitis B⁽¹⁰⁾ y en quienes no se puede corroborar la presencia de citomegalovirus o afección por drogas, podría corresponder a otros agentes virales. La vulnerabilidad de estos pacientes inmunosuprimidos para distintas infecciones de frecuencia de entidades patológicas causadas por Herpes Virus.

Por otra parte, se ha mencionado que los agentes inmunosupresores han sido

responsables de las alteraciones hepáticas, tanto por su efecto hepatotóxico directo como por la consiguiente disminución de la respuesta inmunológica del paciente (12).

El papel que juega la azatioprina en la patogenia de la disfunción hepática, en el paciente transplantado, ha sido motivo de opiniones divergentes, la mayoría de los autores sostienen que esta droga causa, en el hombre, cambios colestáticos en el hígado (13,14). Por ello, en ausencia de claras evidencias que orienten hacia alguna etiología viral, debe pensarse en la toxicidad de la azatioprina y de su posible cambio a otro tipo de inmunosupresor del tipo de la ciclofosfamida.

Starzl ha estudiado un número considerable de casos y ha caracterizado la dosificación y margen de seguridad en trasplantes renales y hepáticos; sin embargo, cabe mencionar que la toxicidad de la ciclofosfamida se manifiesta en otros territorios tales como vejiga, gonadas, miocardio y médula ósea.

Es necesario mencionar que deben tenerse en mente otros medicamentos que causan daño hepático (18). Sabemos que las reacciones hepáticas asociadas con la ingestión de drogas pueden ser clasificadas en dos tipos:

- I. Respuesta Predecible y
- II. Respuesta No Predecible (15).

I. REACCIONES PREDECIBLES A DROGAS:

HEPATITIS TOXICA.

Las alteraciones de la función y la estructura del hígado humano que son regularmente causadas por drogas pueden ser reproducidos en animales de experimentación. Los cambios son dosis dependientes aunque algunos factores

como mala nutrición, embarazo, lactancia, alcohol, pueden aumentar el efecto de una dosis; edad y sexo usualmente tiene poca influencia. Como regla, estas reacciones son reconocidas en estudios toxicológicos en animales, aunque a una extensión variable en diferentes especies. El daño aparece después de un período latente corto, tales reacciones en el hombre - pueden ocurrir como resultado de exposición a venenos, en accidentes o por riesgo ocupacional. El uso deliberado de agentes hepatotóxicos puede dañar el hígado. Esto puede ocurrir en inhaladores de solventes (21), en intentos suicidas o en el tratamiento para el cáncer (Mitramicina). Este tipo de reacción es reconocido por causa de que tanto la transaminasa glutámico oxaloacética como la pirúvica se eleva sin ictericia y no por causa de síntomas específicos. La droga puede producir una alteración localizada en una zona del lóbulo hepático usualmente en la zona central, o puede afectar difusamente un lóbulo entero. La droga puede tener un órgano efector intracelular bien definido, específicamente aquellos agentes usados en el tratamiento del cáncer y también para inmunosupresión, los cuales interfieren tanto en la división celular como con la síntesis de proteínas. Mientras que drogas tales como la Mitramicina (28) generalmente producen necrosis centro lobular, esta toxicidad es aceptada como causa del efecto benéfico en el tratamiento del cáncer. Algunas drogas tales como agentes alquilantes (Metotrexate) (22), causan fibrosis hepática, especialmente en niños leucémicos. También se ha usado recientemente como tratamiento a largo plazo en pacientes con Psoriasis. Este medicamento produce alteraciones hepatocelulares difusas, tan pronto como su administración empieza. El daño

hepatocelular puede ser acentuado en la zona central así que se desarrollan, zonas francas de necrosis centro lobular. La extensión o intensidad del daño hepático crónico se correlaciona bien, la duración del tratamiento, después de tres años, el 50% de los pacientes tienen cirrosis o fibrosis avanzada. La fibrosis es periportal y la cirrosis ha sido reportada principalmente en pacientes tratados por más de cinco años. Esta cirrosis es usualmente uniforme o monolobular y está asociada con esteatosis y necrosis focal. Los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático no necesariamente indican el desarrollo o extensión de la anomalía hepática. Sin embargo, unas pruebas de funcionamiento hepático anormal, nos deben hacer valorar cuidadosamente el llevar a cabo biopsia hepática. Cuando el tratamiento con Metrotexate está indicado debe llevarse a cabo una vigilancia estrecha por medio de pruebas de funcionamiento hepático y tal como se ha mencionado, antes aún de que exista la mínima sospecha de daño, debe llevarse a cabo biopsia hepática para valorar la suspensión del medicamento.

HEPATOMEGALIA ASINTOMÁTICA.

Otra reacción predecible pero menos dramática, es la hepatomegalia asintomática sin deterioro funcional o alteración intensa en la microscopía de luz. La actividad de las transaminasas usualmente se eleva ligeramente después de la administración de medicamentos tales como los salicilatos, esteroides anabólicos y fenobarbital. El metabolismo de dichos medicamentos - particularmente los solubles en lípidos ocurre en la fracción lisa del retículo endoplásmico (19). Este organelo es un sitio preferencial de diversos proce

sos bioquímicos que incluyen oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación. La hidroxilación parece ser uno de los más importantes, puesto que ésta hace a la molécula más polar. La enzima terminal de la cadena de transferencia de electrones hidroxilantes es el citocromo P 450, el cual consiste de un heme que contiene hierro y lipoproteína. El característico pico de absorción a 450 nanomicras en una atmósfera de monóxido de carbono permite su medición, y de ahí su nombre. Los sustratos naturales del citocromo P 450, se piensa que son las hormonas esteroideas y los ácidos grasos. Las actividades de las enzimas que metabolizan los medicamentos aumentan después de la exposición a éstos. Tal inducción es acompañada por hepatomegalia en la cual hay aumento del retículo endoplásmico hepatocelular con otros organelos que también participan de dicha inducción.

ALTERACION EN EL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS.

La ictericia que se induce por medicamentos puede ocurrir sin otras anomalías de la función hepática y sin alteraciones avanzadas estructurales a la microscopía de luz o electrónica del hígado. Medicamentos tales como las sulfonamidas y los salicilatos, pueden competir con la bilirrubina por los sitios de unión en la albúmina y conducir a un exceso de depósito tisular. Este depósito como el flavasplídico y los materiales de contraste, pueden competir para la captación de bilirrubina por la célula hepática. El trastorno en la captación puede estar relacionado con la unión en las proteínas de transporte hepatocelulares (YZ). La proteína Y es inducible por drogas. La conjugación de bilirrubina con glucorónido puede también ser bloqueada por

medicamentos siendo un ejemplo de esto la Nobioviocina.

DAÑO INADVERTIDO.

Alteraciones en otros órganos tales como el riñón, pueden conducir a elevaciones en el nivel sanguíneo de medicamentos que pueden a través de este mecanismo ser hepatotóxicos. Un ejemplo de esto es la Tetraciclina, la cual puede producir una esteatosis leve en pequeñas dosis pero puede producir esteatosis hepática fatal con ictericia si es administrada intravenosamente en dosis mayores de 2 gr. por día (23). La esteatosis fatal que sigue al uso de Tetraciclina ocurre más frecuente en el embarazo y recuerda al hígado graso del embarazo mismo. La grasa está presente en pequeñas y numerosas gotas que no desplazan el núcleo localizadas especialmente en células centro lobulares. Casos similares, sin embargo, han sido ahora informados siguiendo el tratamiento con Tetraciclina en mujeres no embarazadas (24) y en varones. Un hecho bien conocido es que la función renal deber ser deficiente con una filtración glomerular disminuida para que se produzca el desarrollo de esta reacción. El cuadro clínico de la toxicidad por Tetraciclina es de rápido desarrollo de disfunción hepática, renal y cerebral con ictericia, azotemia y coma hepático.

METABOLISMO HEPATICO ALTERADO.

Otro mecanismo de reacción a medicamentos predecible es cuando se produce el daño no necesariamente por dosis tóxicas de un medicamento sino por que el sistema de biotransformación microsomal esta alterado como un resultado de factores coincidentales de un ejemplo de esto, es el de los recién

nacidos cuando su sistema está aún en proceso de maduración y que son sometidos a la ingesta de cloranfenicol, el cual es conjugado con ácido glucurónico y puede producir enfermedad grave y en ocasiones fatal.

II. REACCIONES NO PREDECIBLES.

En contraste con el grupo previo de reacciones, es en este capítulo en el cual el médico se enfrenta a un problema mucho mayor, ya que debe reconocer o tratar de establecer si hay relación entre el medicamento que está usando y la alteración en las pruebas de funcionamiento hepático observadas. Este grupo de reacciones en el hombre ocurren poco frecuentemente, habitualmente en la dosis dañosa es vaga, las reacciones usualmente aparecen después de un período latente de una a tres semanas, pero en ocasiones se desarrollan después de períodos largos de la administración del medicamento. La prevención de individuos en riesgo, es con mucho poco probable, puesto que ningún signo físico premonitorio o de anomalía en el laboratorio es conocido.

HEPATITIS POR MEDICAMENTOS INESPECÍFICA.

Esta entidad está caracterizada por áreas circunscritas de necrosis hepática, por activación focal de macrófagos sinusoidales, así como por inflamación portal. Clínicamente las manifestaciones hepáticas son también inespecíficas. La hepatomegalia en ocasiones está presente, y los niveles de transaminasas y de gammaglobulina pueden estar ligeramente elevados. Muchas drogas producen esta lesión. Cambios hepáticos durante las reacciones alérgicas a la penicilina, por ejemplo han sido observadas. La incidencia exacta de esta anomalía es desconocida en realidad, ya que la detección

de dicho padecimiento depende del que se lleve a cabo una biopsia hepática, procedimiento que las menos de las veces se lleva a cabo.

COLESTASIS INDUCIDA POR DROGAS.

Esta reacción está caracterizada por colestasis centro lobular con poco o ninguna inflamación portal. Se presenta por ejemplo en 1-2% de pacientes que reciben esteroides anabólicos. Esta asociada con retención de la bromosulfaleína y aumento en los niveles de transaminasas. Lesiones similares se han descrito con mucha menor incidencia después de la administración de esteroides contraceptivos orales. Los cambios bioquímicos son similares a los observados con la administración de esteroides anabólicos, es decir, hiperbilirrubinemia, fosfatasa alcalina aumentada, hipercolesterolemia e ictericia. Cabe mencionar que algunos esteroides anabólicos han sido asociados en el desarrollo de peliosis hepática después de ser administrados durante largos períodos de tiempo.

HEPATITIS COLESTATICA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.

Histologicamente esta entidad esta caracterizada por una combinación de colestasis simple y de hepatitis por medicamentos inespecifica. Esta enfermedad probablemente la más común a reuccion hepática o medicamentos, puede estar asociada con ictericia y no parece ser dependiente de dosis. La lista de medicamentos que causan dicha alteración es muy amplia, dentro de éstos esta la Azatioprina, además de Fenotiazinas, Tolbutamida, Cloropropamidas, Metimazole, Oxifenizatina que es un componente de algunos laxantes (27), Propoxifeno, Cloranfenicol, Amitriptilina entre otros.

La patogénesis de la hepatitis colestática inducida por medicamentos no está establecida. Una reacción inmunológica posiblemente agravando colestasis subclínica persistente ha sido considerada, en vista de los signos de hipersensibilidad sistémica y de anticuerpos antimitocondriales séricos encontrados en algunos casos de ictericia inducida por Clorpropamida, sin embargo, cabe mencionar que ésto es lo menos frecuente y aún falta de demostrar en la mayoría de los casos, el mecanismo etiopatogénico.

HEPATITIS POR MEDICAMENTOS SIMILAR A LA HEPATITIS VIRAL.

Se pueden distinguir dos grupos: uno en el cual un curso fatal es común y otro, en el cual es poco frecuente la mortalidad.

HEPATITIS CON ALTA MORTALIDAD.

Este grupo de reacciones representa el efecto adverso de medicamentos más importante en el hígado, y aunque su incidencia es extremadamente baja, el pronóstico potencialmente fatal seriamente limita la administración de dichos medicamentos que de otra manera son útiles. Un ejemplo de estos medicamentos es el Clincofeno, la Iproniazida, Metahexamida, las cuales han sido retiradas del mercado por sus efectos colaterales. Otro medicamento que ejemplifica esta reacción es la exposición al excelente agente anestésico no inflamable Halotano, el cual al igual que otros anestésicos por inhalación fue considerado originalmente como metabólicamente inerte. Sin embargo, estudios en el hombre indican que cuando menos una cuarta parte de la dosis administrada es metabolizada y el Trifluoroacetato no tóxico es el principal metabolito. Sin embargo, otros metabolitos pueden enconu

trarse en diferentes personas, incluso ser transportados en suero. Este medicamento es un inductor del sistema enzimático microsomal y causa hipertrofia del retículo endoplásmico en hígados de animales en experimentación. El Halotano tiene efectos adversos sobre el metabolismo mitocondrial, así como también sobre el retículo endoplásmico, aunque cabe mencionar que la síntesis de proteína no se altera. La administración repetida de Halotano a los animales causa cambios estructurales en mitocondrias, así como necrosis centro lobular. El stress aumenta los efectos hepatotóxicos del Halotano. La frecuencia con la cual se produce hepatitis por Halotano varía según los diferentes reportes y va desde un caso por 800 anestésias, mientras que en otros estudios, el riesgo se dice que es entre 1 a 6,000 y de 1 a 22,000, en aquellos que reciben 2 ó más anestésicos dentro de 4 semanas. En la actualidad parece claro que la hepatitis por Halotano es una entidad específica, aunque rara, sin embargo, debe tenerse en mente cuando va a usarse este medicamento sobre todo si su administración es repetida. Algunos investigadores han afirmado que la hepatitis por Halotano difiere de la hepatitis viral histológicamente, sin embargo, en la mayor parte de los informes, este hecho no se ha confirmado, ya que se ha mencionado que la eosinofilia tisular puede ser notable, pero dicho otra vez, este hallazgo es poco frecuente y no es exclusivo de la hepatitis por Halotano, otra de las diferencias que se ha mencionado, que hay cambios en la membrana interna y externa de las mitocondrias de los hepatocitos, los cuales no son vistos en hepatitis viral, sin embargo, este hecho también no se ha confirmado. La reacción en este caso parece ser de hipersensibilidad inmunológica ⁽²⁰⁾, ya que la lesión es más probable

que se desarrolle después de repetir la anestesia con Halotano, lo que indica que una sensibilización previa es requerida. Es difícil predecir que paciente tendrá esta reacción de hipersensibilidad al Halotano a excepción de que relata que en alguna exposición previa una o dos semanas después de ésta haya cursado con fiebre, leucocitosis, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático especialmente hiperbilirrubinemia, ya que siendo este el caso, el paciente no debe someterse a la exposición de dicho anestésico por el alto riesgo que esto implicaría (26).

HEPATITIS CON MORTALIDAD BAJA.

La administración de varios medicamentos puede ser seguida por una reacción parecida a la hepatitis viral tanto clínicamente como histológicamente. La incidencia de las reacciones es baja y la enfermedad usualmente desaparece después de haber suspendido el tratamiento, pero por ejemplo con el uso de Isoniacida, esto puede ser tardío, es decir, aparecer muchos meses después que se ha iniciado el tratamiento. El amplio uso de la Isoniacida como medicamento único quimioproléctico han establecido claramente que esta droga causa hepatitis (25). Los reportes anteriores de la ictericia por Isoniacida, descritos en pacientes que recibían otras drogas, quienes también podían haber tenido daño hepático por algún otro medicamento, ponían en tela de juicio la acción hepatotóxica de este medicamento, sin embargo, desde que se usa como agente único, este hecho ha quedado bien establecido. Sin embargo, habitualmente el daño tanto bioquímico como histológico desaparece al suspender el tratamiento. Cabe mencionar aquí que una combinación particu

larmente hepatotóxica lo es la asociación isoniazida y rifamicina, la cual se pensó que era una combinación deseable antifúngica.

El consenso general es de que la hepatitis desarrollada en pacientes inmunosuprimidos es de moderada intensidad, autolimitada aunque frecuentemente puede evolucionar a formas crónicas activas o a hepatitis fulminante.

Sobre esta base, nosotros sugerimos la suspensión de fármacos inmunodepresores aún a expensas de perder el riñón transplantado, pues el riesgo de hepatitis fulminante es de mayor peligro y frecuencia de lo que anteriormente se había descrito. Finalmente de gran importancia, para los programas de trasplante, es la revisión periódica de los protocolos de estudio de donadores y receptores, el estudio del personal técnico, médico y quirúrgico y el control restrictivo de las transfusiones en estos pacientes. A este respecto posiblemente nuestra baja frecuencia de hepatitis se relaciona a la cobertura de todos estos factores. Agregando, por último que la búsqueda del antígeno de superficie de la Hepatitis B, efectuada entre el personal de nuestra Unidad de Trasplantes, resultó negativa en el 100% de los casos.

I.N.N.
F.Z.D.

ALTERACIONES HEPATICAS EN LOS ENFERMOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL.

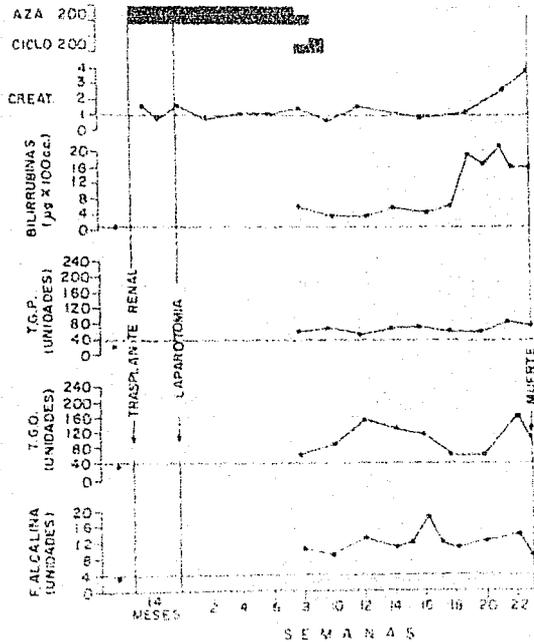


Tabla # 1

I.N.N.
A.E.I.I.

ALTERACIONES HEPATICAS EN LOS ENFERMOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

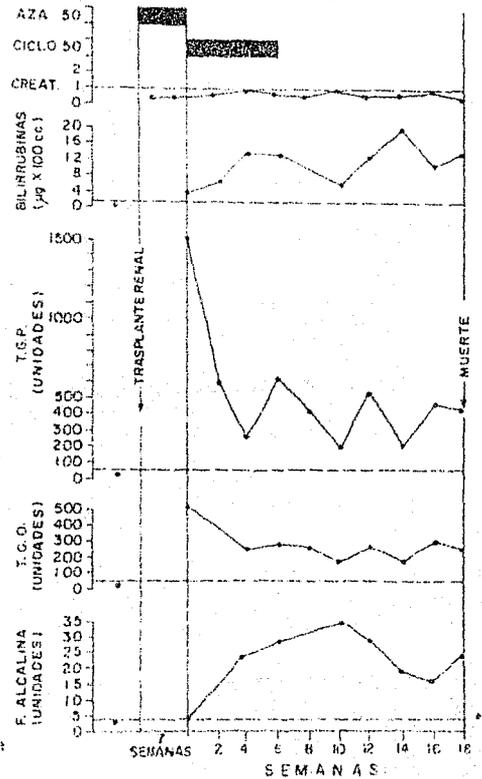


Tabla # 2

I.N.N.
M.C.R.

ALTERACIONES HEPATICAS EN LOS ENFERMOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

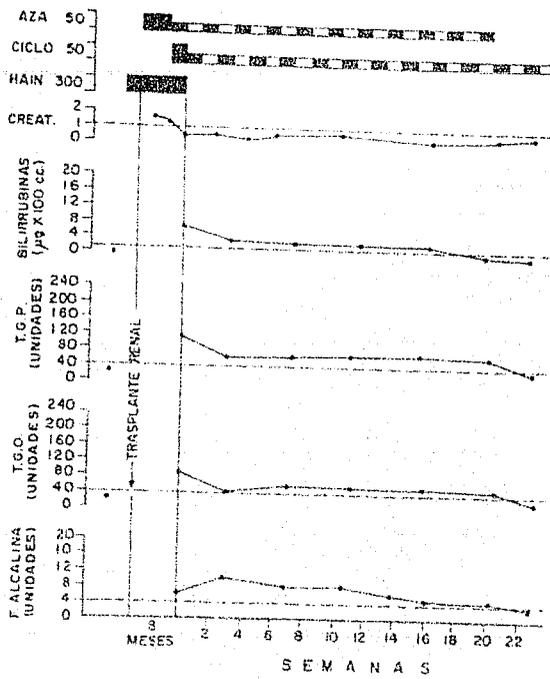


Tabla # 3

I.N.N.
M.P.G.

ALTERACIONES HEPATICAS EN LOS ENFERMOS RECEPTORES DE TRASPLANTE RENAL

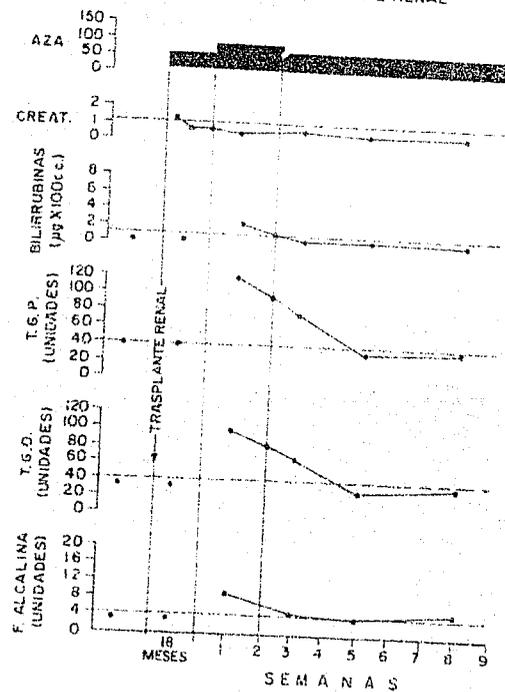


Tabla # 4

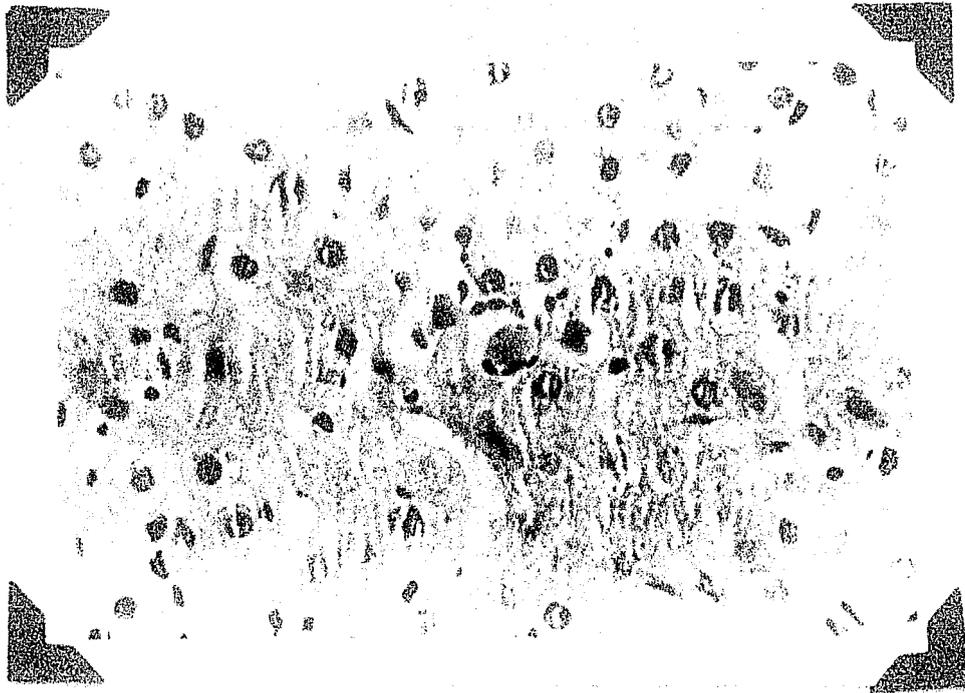


Figura 1

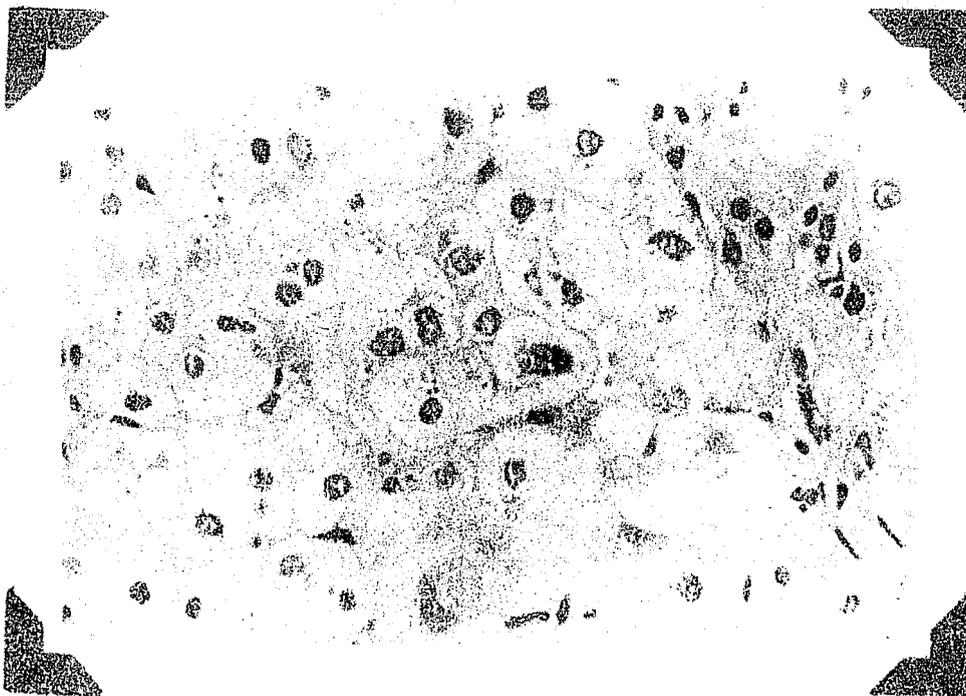


Figura 2

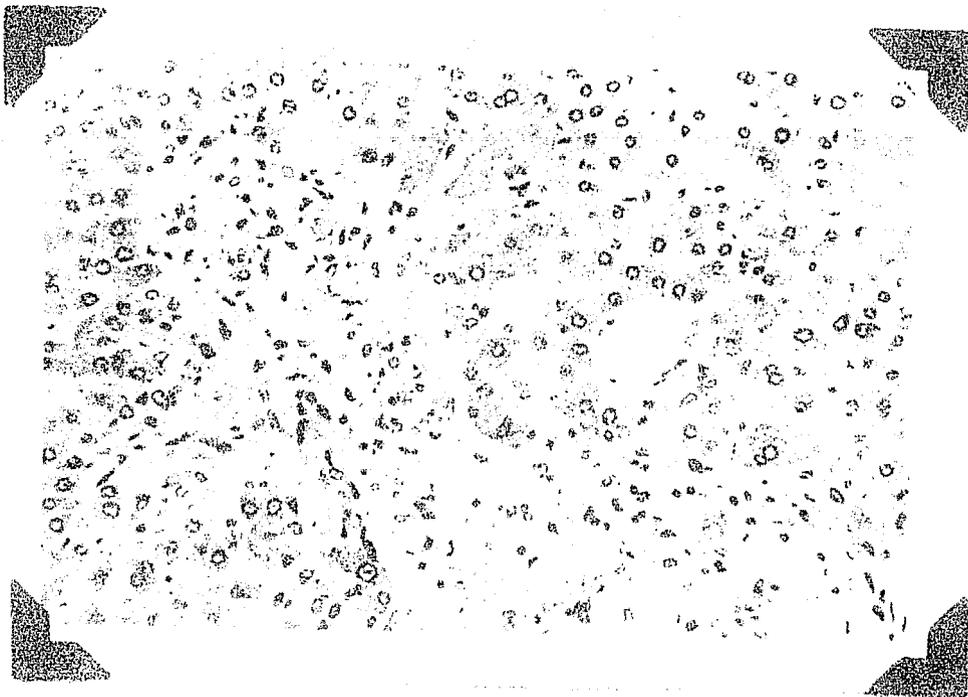


Figure 3

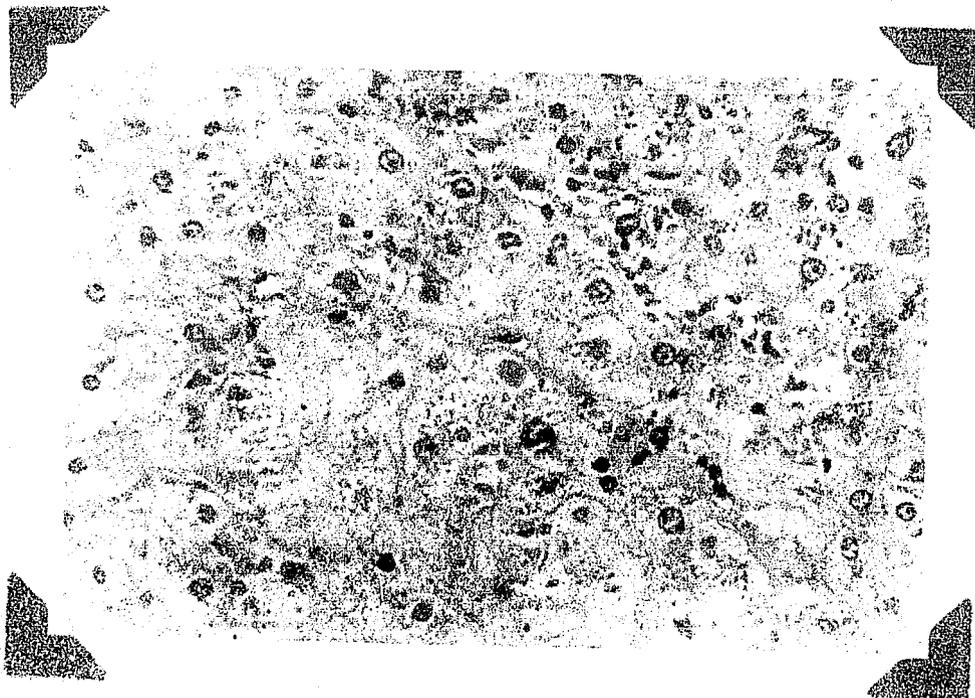


Figure 4

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A.J. Ware; M.B.B.S., M.R.A.C.P. Luby, M.D.; A.R. Hull, M.D. y Cols.: Spectrum of Liver Disease in Renal Transplant Recipients. *Gastroenterology* 68: 755-764, 1975.
2. Hamberger, J.; Crosnier, J.; Dormont, J.: Experience with 45 renal homotransplantations in man. *Lancet* 1: 985-992, 1965.
3. Evans, D.B.; Millard, P.R.; Herbertson, B.M.: Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. *Lancet* 2: 929-933, 1968.
4. Franksson, C.: Hepatitis and Liver damage among patients and staff in a transplantation unit. *Transplant Proc.* 1: 209-211, 1969.
5. Moore, T.C.; Hume, D.M.: The period and nature of hazard in clinical renal transplantation. I. The hazard to patient survival. *Ann. Surg.* 170: 1-11, 1969.
6. Torisu, M.; Yokoyama, T.; Amemiya, H., et al: Immunosuppression, liver injury, and hepatitis in renal, hepatic, and cardiac homograft recipients: with particular reference to the Australia antigen. *Ann Surg.* 174: 620-639, 1971.
7. Fine, R.N.; Grushkin, C.M.; Malekzadeh, M. et al: Cytomegalovirus syndrome following renal transplantation. *Arch. Surg.* 105: 564-570, 1972.
8. Millard, P.R.; Herbertson, B.M.; Nagington, J.: The morphological consequence and the significance of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *QJ Med.* 42: 585-596, 1973.
9. Briggs W.A., Lazarus, J.M.; Birtch, A.G. et al: Hepatitis affecting hemodialysis and transplant patients. *Arch. Intern. Med.* 132: 21-28, 1973.
10. Prince, A.M.; Jass, D.; Brotman, B. y Cols.: Specificity of the direct solid-phase radioimmunoassay for detection of hepatitis B antigen. *Lancet* 1: 1346-1350, 1973.
11. Rifkind, D.; Goodman, N.; Hill, R.B.: The clinical significance of cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Ann. Intern. Med.* 66: 1116-1128, 1967.

12. Millard, P.R.; Herbertson, B.M., Evans, D.B. y Cols.: Azathioprine hepatotoxicity in renal transplantation. *Transplantation* 16: 527-530, 1973.
13. Ireland, P.; Rashid, A.; VonLichtenberg, F. y Cols.: Liver disease in kidney transplant patients receiving azathioprine. *Arch. Intern. Med.* 132: 29-37, 1973.
14. Sparber, M.; Simon, N.; Greco, F.: Intrahepatic Cholestasis due to azathioprine. *Gastroenterology* 57: 439-441, 1969.
15. Victor Pérez, Fentor, Schaffner, Popper, H.: Hepatic Drug Reactions. Edited by Hans Popper-Fenton Schaffner: *Progress in Liver Diseases*. Vol. IV. New York-London, Grune & Stratton, Inc., 1972, pp. 597-614.
16. Starzl, T.E. y Cols.: Factors determining short and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* 58: 131-155, 1965.
17. Nielsen, V.; Clausen, E.; Ranek, L.: Liver impairment during chronic hemodialysis and after renal transplantation. *Acta Med. Scand.* Vol. 197: pp. 229-234, 1975.
18. Schaffner, F.; Raisfield, I.H.: Drugs and Liver: A review of metabolism and adverse reactions. Edited by GH Stollerman. *Advances in Internal Medicine*, Vol. 5, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1969, pp. 221-251.
19. Remmer, H.: The role of the liver in drug metabolism. *Amer. J. Med.* 49: 617-629, 1970.
20. Paronetto, F.; Popper, H.: Lymphocyte stimulation induced by Halothane in patients with hepatitis following exposure to Halothane. *New Eng. J. Med.* 283: 277-280, 1970.
21. Baerg, R.D.; Kimberg, D.V.: Centrolobular hepatic necrosis and acute renal failure in solvent sniffers. *Ann. Intern. Med.* 73: 713-720, 1970.
22. Dahl, M.G.C.; Gregory, M.M.; Schever, P.J.: Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Brit. Med. J.* 1: 625-629, 1971.
23. Wruble, L.D.; Ladman, A.J.; Britt, L.A.; Armmins, A.J.: Hepatotoxicity produced by tetracycline overdose. *J.A.M.A.* 192: 92-94, 1965.

24. Peters, R.L.; Edmondson, H.A.; Mikkelsen, W.P.; Tatter, D.: Tetracycline-induced fatty liver in non-pregnant patients: A report of six patients. *Amer. J. Surg.* 113: 622-632, 1967.
25. Martin, E.C.; Arthaud, J.B.: Hepatitis after isoniazid administration. *New Eng. J. Med.* 282: 433-434, 1970.
26. Mushin, W.W.; Rosen, M.; Jones, B.V.: Post-halothane jaundice in relation to previous administration of halothane. *Brit. Med. J.* 3: 18-21, 1971.
27. McHardy, A.; Balart, L.A.: Jaundice and oxyphenisatin. *J.A.M.A.* 211: 83-85, 1970.
28. Ream, N.W.; Perlia, Walter J.; Taylor, S.G.: Mithramycin therapy in disseminated germinal testicular cancer. *J.A.M.A.* 204: 1030-1036, 1968.