

# Complicaciones hepáticas en pacientes con trasplante renal

M. BRUGUERA, S. SOLA \*, J. LLOVERAS \*\*, A. CARALPS, J. RODES y J. M. GIL VERNET.

Servicio de Hepatología y Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

## RESUMEN

Veintitrés (18 %) de 128 pacientes con insuficiencia renal crónica y pruebas hepáticas normales sometidos a un trasplante renal entre 1970 y 1979 desarrollaron signos de disfunción hepática en algún momento del período postrasplante. Tres presentaron una hepatitis aguda, que curó en dos y evolucionó hasta la cronicidad en otro. En 14 se estableció el diagnóstico de hepatitis crónica, que sólo se desarrolló después de un episodio agudo en un caso. El AgHBs fue positivo en 5 y negativo en 9. En otros 3 casos el diagnóstico fue de fibrosis sinusoidal, que se manifestó clínicamente como una hipertensión portal en 2 de ellos. Finalmente, 5 adquirieron el AgHBs sin manifestaciones clínicas o biológicas de enfermedad hepática. Un paciente con hepatitis crónica presentó un episodio de colestasis intrahepática que cedió al suprimir la azatioprina. La hepatopatía fue en general benigna, no modificó la tolerancia al injerto y no causó ningún fallecimiento durante el período de seguimiento de estos pacientes. En los casos de hepatitis crónica sometidos a varias biopsias hepáticas no se apreció progresividad de las lesiones.

Doce pacientes presentaban alteraciones hepáticas previas al trasplante, 7 eran portadores asintomáticos de AgHBs y 5 tenían una hepatitis crónica. Sólo uno de los pacientes AgHBs desarrolló una hepatopatía progresiva con aparición de ascitis después del trasplante.

**Palabras clave:** Disfunción hepática. AgHBs. Trasplante renal.

## SPECTRUM OF LIVER DISEASE IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

### SUMMARY

Twenty three (18 %) out of 128 patients in chronic renal insufficiency with normal hepatic tests transplanted between 1970 and 1979 showed signs of hepatic dysfunction after transplantation. Three presented an acute hepatitis, with favourable outcome in two and chronic evolution in the third. In 14 a diagnosis of chronic hepatitis was established including the case of acute onset. HBs Ag was positive in 5 and negative in 9. In another three cases the diagnosis was sinusoidal fibrosis clinically manifested in two as portal hypertension. Finally 5 became HBsAg positive without clinical or analytical signs of hepatic dysfunction. One patient with chronic hepatitis had an episode of intrahepatic cholestasis that disappeared after azathioprine withdrawal. Hepatic dysfunction was in general benign, showed no influence on graft tolerance and was not responsible for any death during the follow up of those patients. In the cases with chronic hepatitis in which several hepatic biopsies were performed no signs of progression were detected. Twelve patients presented hepatic dysfunction previous to transplantation, 7 were chronic carriers of HBsAg and 5 had a chronic hepatitis. Only one of the HBsAg positive patients developed a chronic progressive hepatitis with ascites after transplantation.

**Key words:** Hepatic dysfunction. HBsAg. Renal transplantation.

\* Dirección actual: Fundación Puigvert. Barcelona.

\*\* Dirección actual: Servicio de Nefrología. Hospital de Nuestra Señora de la Esperanza. Barcelona.

Recibido: 24 de febrero de 1982.  
En forma definitiva: 14 de abril de 1982.  
Aceptado: 21 de junio de 1982.  
Correspondencia: Dr. M. Bruguera.  
Servicio de Hepatología.  
Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.  
Casanova, 143.  
Barcelona-36.

## INTRODUCCION

Las enfermedades hepáticas constituyen una complicación frecuente de los receptores de un trasplante renal<sup>1-9</sup>. En la mayoría de pacientes se atribuyen a infecciones víricas, agudas o crónicas, y en algunas ocasiones se han atribuido a un efecto hepatotóxico de los fármacos empleados con finalidad inmunosupresora, particularmente la azatioprina<sup>2,3,10,11</sup>. En una proporción importante de pacientes no se consigue determinar con exactitud la etiología de la enfermedad hepática aparecida después del trasplante<sup>12</sup>.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar la frecuencia, características clínicas, etiología y pronóstico de las alteraciones hepáticas observadas en una serie consecutiva de receptores de un trasplante renal.

## MATERIAL Y METODO

Se han incluido en este estudio 140 pacientes que fueron sometidos a un trasplante renal (TR) entre 1970 y 1979. Antes del TR se efectuó en todos ellos un examen biológico que incluía las siguientes pruebas hepáticas: bilirrubinemia, transaminasas, fosfatasa alcalinas, tasa de protrombina y proteinograma, y la determinación de AgHBs en el suero. Este fue determinado mediante contrainmunolectroforesis (Austragen, Lab. Landerlan) desde 1970 hasta 1976 y por radioinmunoanálisis en fase sólida (Ausria II, Lab. Abbott) a partir de 1976. Todos estos exámenes fueron repetidos en cada una de las visitas de control que se efectuaron durante el período de seguimiento después de TR, con una frecuencia que osciló entre 2 y 6 semanas.

Todos los pacientes recibieron dosis variables de prednisona y azatioprina.

Se estableció el diagnóstico de hepatitis aguda ante la aparición de una elevación de las transaminasas a por lo menos cuatro veces los valores normales, con normalización ulterior antes de los 3 meses de evolución. El diagnóstico de hepatitis crónica se estableció ante toda elevación de transaminasas mantenida durante más de 6 meses. La detección de AgHBs, en ausencia de alteración de las pruebas hepáticas, definió el estado de portador aparentemente sano. Únicamente en los pacientes trasplantados durante los dos últimos años de este estudio se efectuaron exámenes serológicos para el citomegalovirus (CMV).

En 17 pacientes se había efectuado punción biopsia hepática a ciegas. Los especímenes fueron reexaminados por uno de nosotros (M. B.) con desconocimiento de los datos clínicos y de la evolución de los pacientes.

La duración del seguimiento de los pacientes varía entre 12 meses y 10 años.

## RESULTADOS

Doce pacientes (8,5 %) presentaban signos de disfunción hepática antes del TR y otros 23 (18 %) la desarrollaron después (tablas I y II).

## Hepatopatías previas al TR

Antes de someterse al TR 7 pacientes eran portadores aparentemente sanos de AgHBs. Durante el período de seguimiento postrasplante todos continuaron siendo por-

## CUADRO I

## DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD HEPATICA EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Hepatopatía previa al TR .....	12
Portadores sanos de AgHBs .....	7
Hepatitis crónica .....	5
Hepatopatía posterior al TR .....	23
Hepatitis crónica .....	14 *
Hepatitis aguda .....	3
Fibrosis sinusoidal .....	3
Portador sano de AgHBs .....	4
Colestasis intrahepática (tóxica) .....	1 **

\* Un paciente está incluido también entre los que padecieron una hepatitis aguda.

\*\* Este paciente presentaba además una hepatitis crónica persistente.

tadores del virus de la hepatitis B (VHB). Cinco de ellos no presentaron en ningún momento alteraciones de las pruebas hepáticas, en uno se instauró una hipertransaminasemia moderada y asintomática a los 8 meses del TR, no precedida por ningún episodio de hepatitis aguda, que se mantuvo inmodificada, y en otro apareció una hepatitis aguda a los 11 meses del trasplante, que evolucionó a la cronicidad y se siguió de aparición precoz de ascitis.

Otros 5 pacientes presentaban una hipertransaminasemia moderada (menos de cuatro veces el límite superior de la normalidad) que persistió inmodificada después del TR. En 3 de ellos se efectuó una biopsia hepática, que demostró una hepatitis crónica moderadamente activa en 2 y una hepatitis crónica persistente en otro. Dos de los pacientes eran AgHBs positivo, por lo que se consideró que se trataban de hepatitis crónicas causadas por el VHB. En los 3 restantes no se pudo identificar el agente causal.

## Hepatopatías aparecidas después del TR

En 14 pacientes se efectuó el diagnóstico de hepatitis crónica. Todos presentaban una hipertransaminasemia persistente, con niveles máximos inferiores a cuatro veces los valores normales. Excepto en 2, no se detectaron síntomas o signos de enfermedad hepática y sólo se detectó un episodio de hepatitis aguda previo al diagnóstico de hepatitis crónica en uno de ellos. El AgHBs fue positivo en 5 y negativo en los demás. Ninguno de ellos tomaba medicación potencialmente hepatotóxica, excepto azatioprina. En 10 se efectuó biopsia hepática, que mostró cambios de hepatitis crónica persistente en 6, de hepatitis crónica activa en 3 y de cambios mínimos en uno.

La hipertransaminasemia se detectó varios meses después del TR (entre 6 y 24 meses), y se mantuvo durante todo el período de seguimiento. La supresión del tratamiento con azatioprina, y su sustitución por ciclofosfamida, no modificó la intensidad de las alteraciones bioquímicas.

Cinco pacientes fueron sometidos a más de una biopsia hepática. En 2 pacientes con hepatitis crónica activa las biopsias ulteriores mostraban idénticos cambios que

TABLA II

## CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE DESARROLLARON UNA HEPATOPATIA DESPUES DEL TRASPLANTE RENAL

Paciente sexo edad	Enfermedad hepática	Meses entre TR y hepatopatía	Biopsia hepática	HBsAg	Evolución de la hepatopatía
1/F/15	HCA	8	Sí	Positivo	Asintomática. 2.ª biopsia a los 19 meses HCA
2/M/24	HCP	13	Sí	Positivo	Asintomática e inmodificada
3/M/26	Hepatitis crónica	24	No	Positivo	Asintomática e inmodificada
4/M/28	HCP	12	Sí	Positivo	Asintomática e inmodificada
5/M/48	Hepatitis crónica	11	No	Negativo	Asintomática e inmodificada
6/M/46	HCP	14	Sí	Negativo	Asintomática e inmodificada
7/M/32	HCP	7	Sí	Negativo	Asintomática. 2.ª biopsia a los 12 meses HCA
8/M/27	HCP	6	Sí	Negativo	2.ª biopsia a los 4 meses y 3.ª a los 24 meses HCP
9/M/31	Hepatitis crónica	9	No	Negativo	Asintomática
10/M/—	HCA	15	Sí	Negativo	Asintomática e inmodificada
11/M/32	HCP	—	Sí	Negativo	Asintomática. 2.ª biopsia a los 13 meses HCP
12/M/—	HCP	—	Sí	Negativo	Colestasis intrahepática por azatioprina a los 10 meses del TR. Persistencia de hipertransaminasemia, asintomática al interrumpir la azatioprina
13/M/14	HCA	—	Sí	Negativo	Episodios recurrentes de colestasis intrahepática febril. 2.ª biopsia a los 14 meses HCA
14/F/27	HVA	16	Sí	Positivo	Evolución a la cronicidad y persistencia de HBsAg
15/F/31	HVA	1	Sí	Negativo	Curación
16/M/—	HVA	3	No	Negativo	Curación
17/M/30	Hipertensión portal	—	Sí	Negativo	Episodio de ascitis. Asintomático con hipertransaminasemia persistente
18/M/32	Fibrosis hepática	39	Sí	Negativo	Hipertransaminasemia mantenida y asintomática
19/M/28	Hipertensión portal	6	Sí	Negativo	Ascitis
20/F/24	Portador HBsAg	26	No	Positivo	Asintomática. Pruebas hepáticas normales
21/M/—	Portador HBsAg	15	Sí	Positivo	Asintomática. Pruebas hepáticas normales
22/M/16	Portador HBsAg	2	Sí	Positivo	Asintomática. Pruebas hepáticas normales
23/M/19	Portador HBsAg	—	No	Positivo	Asintomática. Pruebas hepáticas normales

TR = Trasplante renal. HCA = Hepatitis crónica activa. HCP = Hepatitis crónica persistente. HVA = Hepatitis vírica aguda. Hepatitis crónica = hipertransaminasemia prolongada sin biopsia hepática. F = Femenino. M = Masculino.

en la biopsia inicial. En otro paciente, cuya primera biopsia hepática se interpretó como una hepatitis crónica persistente, dos biopsias posteriores mostraron cambios de hepatitis crónica moderadamente activa.

Los 2 pacientes con hepatitis crónica y manifestaciones clínicas de enfermedad hepática presentaron cursos diferentes. En uno de ellos apareció una ictericia colestática a los 8 meses de haberse detectado una elevación de las transaminasas séricas y de haberse efectuado una biopsia hepática que demostró una hepatitis crónica persistente. La ictericia desapareció a los pocos días de haber interrumpido la administración de azatioprina, pero las transaminasas permanecieron en los mismos niveles elevados que antes de aparecer la ictericia. En el otro paciente se detectó una hipertransaminasemia asociada a ictericia con signos de colestasis y fiebre, que persistió varias semanas. La ictericia y la fiebre desaparecieron espontáneamente, persistiendo en cambio la elevación de las transaminasas. En los años siguientes el paciente ha presentado brotes recortados y autolimitados de ictericia febril de varias semanas de duración, cuya naturaleza no ha podido ser aclarada. Dos biopsias hepáticas demostraron cambios de hepatitis crónica activa. Los exámenes serológicos permitieron excluir una infección por CMV. El AgHBs fue repetidamente negativo.

Tres pacientes presentaron una hepatitis aguda anictérica al mes, 3 meses y 16 meses después del TR. El AgHBs fue negativo en 2, que presentaron una evolución

a la curación, y positivo en otro. En este paciente se normalizaron las transaminasas y se negativizó el AgHBs al mes de haberse iniciado la enfermedad hepática, pero reapareció la antigenemia asociada a una moderada elevación de las transaminasas 17 meses después.

En 3 pacientes se estableció el diagnóstico de fibrosis sinusoidal después del examen de la biopsia hepática. En 2 de ellos ésta se indicó para el diagnóstico de una moderada hipertransaminasemia y en el otro después de la aparición de ascitis. En uno de los pacientes con hipertransaminasemia se apreció la aparición de ascitis, lo que sugeriría el establecimiento de una hipertensión portal, varios meses después de la observación en la biopsia hepática de depósitos de colágena en los espacios de Disse, pero no se pudo efectuar una segunda biopsia hepática en el momento en que desarrolló la ascitis.

Finalmente, en 4 pacientes se detectó AgHBs en el suero sin acompañarse de alteraciones de las pruebas hepáticas, a los 2, 15, 18 y 26 meses después del TR. En dos de ellos se efectuó una biopsia hepática, que demostró únicamente la presencia de algunos hepatocitos con citoplasma esmerilado, que se tiñeron con la coloración de orceína.

## DISCUSION

En esta serie de pacientes trasplantados la frecuencia de enfermedad hepática aparecida con posterioridad al

trasplante fue del 18 %, ligeramente superior a la observada en las series de BERNE y cols.<sup>3</sup> (12,6 %), ANURAS y cols.<sup>5</sup> (9 %), MATESANZ y cols.<sup>7</sup> (10 %), IRELAND y cols.<sup>13</sup> (12,8 %), ARONOFF y cols.<sup>8</sup> (14 %), MALEKZADEH y cols.<sup>10</sup> (14 %) y SOARES OLIVEIRA y cols.<sup>9</sup> (15 %), pero inferior a la de WARE y cols.<sup>4</sup> (38 %). Las diferencias constatadas pueden atribuirse a los distintos criterios aplicados por los distintos autores para el reconocimiento de enfermedad hepática en los pacientes trasplantados. Esta suele ser en la mayoría de los casos asintomática, y sólo es detectada cuando se efectúan determinaciones seriadas de pruebas hepáticas durante el período de seguimiento postrasplante. En la presente serie únicamente se habrían descubierto como hepatópatas, sin el concurso de los exámenes bioquímicos, 2 pacientes (casos 17 y 19) que desarrollaron ascitis atribuida a la hipertensión portal causada por fibrosis sinusoidal, un paciente que desarrolló un episodio de colestasis intrahepática que regresó al interrumpir la azatioprina (caso 12) y el paciente con hepatitis crónica activa que presentó episodios recurrentes de ictericia febril (caso 13).

El tipo de enfermedad hepática aparecida después del TR más frecuentemente observada en ésta, y en otras series, fue la hepatitis crónica, que afectó a 14 de los 23 pacientes con hepatopatía. Habitualmente la enfermedad se instauró sin ningún episodio agudo inicial y presentó un curso silencioso y estable. Si bien algunos autores han comprobado una evolución silente a la cirrosis hepática en una proporción elevada de casos<sup>4,5</sup> a pesar del tratamiento esteroideo, en sólo uno de nuestros pacientes (caso 14) se pudo sospechar esta evolución debido a la aparición de ascitis. Por otra parte, de los 5 pacientes que fueron sometidos a más de una biopsia hepática, únicamente en uno se apreció la transición de una hepatitis crónica persistente a una hepatitis crónica moderadamente activa, permaneciendo las lesiones estables en los otros 4. Similar benignidad del cuadro de disfunción hepática postrasplante ha sido observado por SOARES OLIVEIRA y cols.<sup>9</sup>.

La etiología de la hepatitis crónica en los receptores de TR no está claramente establecida<sup>12</sup>, y probablemente sea heterogénea. En un tercio de nuestros pacientes la positividad del AgHBs permitió responsabilizar al VHB como agente causal, pero en los restantes no se pudo identificar la causa. WARE y cols.<sup>4</sup> sugirieron que el CMV podría ser el agente causal en una proporción importante de pacientes con hepatitis crónica AgHBs negativo, en base al frecuente hallazgo de seroconversión para este virus en los pacientes trasplantados, así como la frecuencia con que se identifica el CMV en la orina. Sin embargo, hallazgos similares se observan en una proporción importante de receptores de un trasplante que no desarrollan enfermedad hepática, lo que hace dudar de su importancia patogénica<sup>12</sup>.

El elevado número de casos con hepatitis crónica atribuida al virus de la hepatitis no A no B en pacientes hemodializados<sup>14</sup> hace plausible que este agente sea

también responsable de una proporción importante de casos de hepatitis crónica aparecida después del TR, tal como sugirieron recientemente WARE y cols.<sup>12</sup>. Tampoco puede excluirse que, en algunos pacientes en quienes no se detecta AgHBs en el suero, el agente causal de la enfermedad hepática sea el propio virus de la hepatitis B. En realidad anti-HBc, considerado como un indicador de la replicación viral activa cuando se detecta en ausencia de anti-HBs<sup>15</sup>, ha sido hallado en el suero en el 40 % de pacientes no trasplantados con hepatitis crónica<sup>16</sup> AgHBs negativo, y BRECHOT y cols.<sup>17</sup> han demostrado, mediante inmunofluorescencia con suero anti-HBc conjugado con fluoresceína en biopsias hepáticas de estos pacientes, la presencia de core del VHB en el núcleo de células hepáticas. En el presente estudio no se han efectuado investigaciones con el objetivo de detectar la presencia en el suero o en tejido hepático de marcadores de replicación del VHB, y por consiguiente no podemos excluir ni afirmar la responsabilidad exacta de este virus en la génesis de las hepatitis crónicas que quedaron sin filiación etiológica.

En algunos estudios se atribuyó a la azatioprina un papel etiológico en las hepatopatías crónicas aparecidas después de un TR<sup>2,3,10,11</sup>, pero estudios ulteriores<sup>6</sup>, así como la presente serie, han mostrado que, a diferencia de lo que sucede en la mayoría de hepatitis crónicas inducidas por fármacos<sup>18</sup>, la supresión de la administración de azatioprina no ejerció ningún efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad.

Únicamente en uno de nuestros pacientes (caso 12), que presentó una colestasis intrahepática, se apreció la desaparición de la ictericia al suprimir la medicación y la posterior reelevación de la bilirrubinemia al readministrarla, lo que sugeriría un efecto tóxico del fármaco. En este mismo paciente, diagnosticado con anterioridad de hepatitis crónica mediante biopsia hepática, la despigmentación no se acompañó de la normalización de las transaminasas, lo que parece indicar que la medicación no intervino en el desarrollo de su hepatitis crónica. WARE y cols.<sup>12</sup> observaron igualmente episodios de colestasis intrahepática sobrepuesta a una hepatitis crónica en 4 pacientes después de incrementar las dosis de azatioprina, que remitieron al interrumpir esta medicación. SPARBERG y cols.<sup>19</sup> habían ya señalado con anterioridad la aparición de colestasis atribuida a la azatioprina en un paciente trasplantado renal.

En 3 pacientes de esta serie (casos 17, 18 y 19) se constató en la biopsia hepática una fibrosis sinusoidal y centrolobulillar, que por lo menos en 2 pacientes se acompañó de hipertensión portal, manifestada clínicamente por la aparición de ascitis. Un cuadro de hipertensión portal con fibrosis sinusoidal fue también observado por NATAF y cols.<sup>20</sup>, después de un trasplante renal en otros 2 pacientes. Se desconoce cuál puede ser el factor que estimuló la deposición de colágena en el espacio de Disse en estos pacientes en quienes se excluyeron las demás causas conocidas de fibrosis sinusoidal, tales co-

mo el alcohol<sup>21</sup>, la intoxicación por vitamina A<sup>22</sup> y los tratamientos prolongados con metrotexato<sup>23</sup>. La hipertensión portal podría explicarse por el aumento de las resistencias que la fibrosis ejerce al flujo sanguíneo sinusoidal, como han demostrado ORREGO y cols.<sup>21</sup> en los pacientes alcohólicos.

En ningún paciente de este estudio se observaron episodios de hepatitis aguda con necrosis hepática masiva como han observado en otras series y que se ha atribuido al efecto favorecedor del tratamiento inmunosupresor<sup>4,5,8</sup>. Tres pacientes presentaron un episodio de hepatitis aguda, en un caso atribuida al VHB por la positividad del AgHBs en el suero, y en otros 2 de etiología no determinada. Estos 2 últimos evolucionaron a la curación, mientras que la enfermedad siguió un curso crónico en el paciente AgHBs positivo, tal como se observa en una elevada proporción de pacientes inmunodeprimidos, especialmente pacientes con insuficiencia renal en programa de hemodiálisis<sup>24</sup> y en pacientes con lepra lepromatosa<sup>25</sup>.

La frecuencia con que se detectó en el suero AgHBs sin evidencias clínicas o bioquímicas de enfermedad hepática en esta serie fue relativamente elevada (11 de 140 pacientes). Ninguno de los 4 pacientes en quienes se detectó por primera vez la antigenemia después del TR desarrolló durante el período de seguimiento evidencias de enfermedad hepática, y en los 2 en quienes se efectuó una biopsia hepática se descubrieron únicamente hepatocitos esmerilados, indicativos de la presencia del antígeno en el citoplasma celular<sup>26</sup>. La aparición tardía del AgHBs podría interpretarse como una infección adquirida con posterioridad al TR o más probablemente, como sugirieron NAGINGTON y cols.<sup>27</sup>, como una reactivación del VHB. Estos autores demostraron la aparición de AgHBs en el suero después del TR en pacientes que eran portadores de anti-HBc en el momento del trasplante, lo que atribuyeron a una reactivación de una infección latente por el VHB, favorecida por la inmunosupresión y el trasplante<sup>27</sup>. La aparición de antigenemia a los 2 meses del TR en uno de nuestros pacientes (caso 22) pudo ser debida a la infección por el VHB del riñón trasplantado, como sucedió en dos receptores de un TR estudiados por WOLL y cols.<sup>28</sup>.

El curso postrasplante de los pacientes que eran portadores aparentemente sanos antes del TR varió ligeramente de unos a otros. Cinco de los 7 continuaron con la positividad del AgHBs sin desarrollar signos de enfermedad hepática, en uno se detectó una moderada hipertransaminasemia sin episodio inicial agudo que se mantuvo persistentemente a lo largo de su evolución y otro presentó una hepatitis aguda que evolucionó a la cronicidad. Tanto en los portadores sanos como en los que tenían una hepatitis crónica AgHBs positivo, la antigenemia se mantuvo durante todo el período de seguimiento, como ha sido observado en los receptores de un TR<sup>29,30</sup>.

El riesgo que los pacientes con AgHBs que deban ser trasplantados poseen de infectar al personal que los

asiste y a sus contactos domésticos una vez abandonan el hospital obliga a extremar las precauciones higiénicas, con la adopción de medidas especiales en el manejo de los fluidos corporales incluida la orina<sup>31,32</sup>. Sería además recomendable que en las unidades de TR se informara minuciosamente a este grupo de pacientes de su potencial infecciosidad y de las medidas que permiten minimizar los riesgos de infección en sus contactos<sup>33</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. EVANS, D. B.; MILLARD, P. R., y HERBERTSON, B. M.: «Hepatic dysfunction associated with renal transplantation». *Lancet*, 2: 929-933, 1968.
2. BACARDI, R.; CARALPS, A.; VIDAL, M. T.; BRUILLES, A.; GILVERNET, J. M., y MAGRINA, N.: «Hepatopatías después de la trasplantación renal». *Med. Clín.* (Barcelona), 53: 355, 1969.
3. BERNE, T. V.; CHATTERJEE, S. N.; CRAIG, J. R., y PAYNE, J. E.: «Hepatic dysfunction in recipients of renal allografts». *Surg. Gynec. Obstet.*, 141: 171-175, 1975.
4. WARE, A. J.; LUBY, J. P.; EIGENBRODT, E. H.; LONG, D. L., y HULL, A. R.: «Spectrum of liver disease in renal transplant recipients». *Gastroenterology*, 68: 755-764, 1975.
5. ANURAS, S.; PIROS, J.; BONNEY, W. W.; FORKER, E. L.; COLVILLE, D. S., y CORRY, R. J.: «Liver disease in renal transplant recipients». *Arch. Intern. Med.*, 137: 42-48, 1977.
6. SOPKO, J., y ANURAS, S.: «Liver disease in renal transplant recipients». *Am. J. Med.*, 64: 139-146, 1978.
7. MATESANZ, R.; FRUTOS, A.; MORENO, A.; NAVARRO, A.; LIANO, F.; CASADO, S.; EGIDO, J., y HERNANDO, L.: «Hepatopatías en trasplantados renales». *Rev. Clin. Esp.*, 147: 239-244, 1977.
8. ARONOFF, A.; GAULT, M. H.; HUANG, S. N.; LAL, S.; WU, K. T.; MOINUDDIN, M. D.; SPENTE, L., y MACLEAN, L. D.: «Hepatitis with Australia Antigenemia following renal transplantation». *Can. Med. Assoc. J.*, 108: 43-49, 1973.
9. SOARES OLIVEIRA, O.; MASSOLA, V. C.; IANHEZ, L. E.; SALDANHA, L. B., y SABBAGA, E.: «Hepatopatías en pacientes con insuficiencia renal crónica y postrasplante renal». *Rev. Ass. Med. Brasil*, 22: 424-428, 1972.
10. MALEKZADEK, M. H.; GRUSHKIN, C. M.; WRIGHT, H. T., y FINE, R. N.: «Hepatic dysfunction after renal transplantation in children». *J. Pediatrics*, 81: 279-285, 1972.
11. BRIGGS, W. A.; LAZARUS, J. M.; BRITCH, A. G.; HAMPERS, C.; HAGER, E. B., y MERRILL, J. P.: «Hepatitis affecting hemodialysis and transplant patients». *Arch. Intern. Med.*, 132: 21-28, 1973.
12. WARE, A. J.; LUBY, J. P.; HOLLINGER, B.; EIGENBRODT, E. H.; CUTHBERT, J. A.; ATKINS, C. R.; SHOREY, J.; HULL, A. R., y COMBES, B.: «Etiology of liver disease in renal transplant patients». *Ann. Int. Med.*, 91: 364-371, 1979.
13. IRELAND, P.; RASHID, A.; VON LICHTENBERG, F.; CAVALLO, T., y MERRILL, J. P.: «Liver disease in kidney transplant patients receiving azathioprine». *Arch. Intern. Med.*, 123: 29-37, 1973.
14. GALBRAITH, R. M.; PORTMANN, B.; EDDLESTON, A. L. W. F.; WILLIAMS, R., y GOWER, P. E.: «Chronic liver disease developing after outbreak of HBsAg negative hepatitis in haemodialysis unit». *Lancet*, 2: 886-889, 1975.
15. HOOFNAGLE, J. H.; GERETY, J. L., y BARKER, L. F.: «Antibody to hepatitis B core in man». *Lancet*, 2: 869-873.
16. BORIES, P.; COURSAGET, P.; GOUDEAU, A.; DEGOTT, A.; MAUPAS, P., y BENHAMOU, J. P.: «Antibody to hepatitis B core antigen in chronic active hepatitis». *Br. Med. J.*, 1: 396-397, 1978.
17. BRECHOT, C.; TREPO, C.; NINOVA-BRADISTILOVA, D.; GOUDEAU, A.; DEGOTT, C.; MAUPAS, P.; POTET, F., y BENHAMOU, J. P.: «Hepatitis B core antigen in hepatocytes of patients and chronic active hepatitis». *Dig. Dis. Sci.*, 25: 593-596, 1980.
18. MADDREY, W. C., y BOITNOTT, J. K.: «Drug-induced chronic liver disease». *Gastroenterology*, 72: 1348-1353, 1977.
19. SPARBERG, M.; SIMON, N., y DEL GRECO, F.: «Intrahepatic cholestasis due to azathioprine». *Gastroenterology*, 57: 439-441, 1969.
20. NATAF, C.; FELDMAN, G.; LEBREC, D.; DEGOTT, C.; DESCAMPS, J. M.; RUEFF, B., y BENHAMOU, J. P.: «Idiopathic portal hypertension (perisinusoidal fibrosis) after renal transplantation». *GUT*, 20: 531-537, 1979.
21. ORREGO, H.; BLENDIS, L. M., y CROSSLEY, I. R.: «Correlation of intrahepatic pressure with collagen in the Disse space and hepatomegaly in humans and in the rat». *Gastroenterology*, 80: 546-556, 1980.
22. RUSSELL, R. M.; BOYER, J. L.; ZAGHERI, S. A., y HRUBAN, Z.: «Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites». *New England J. Med.*, 291: 435-440, 1974.
23. NYFORS, A., y POULSEN, H.: «Morphogenesis of fibrosis and cirr-

- hosis in methotrexate-treated patients with psoriasis». *Am. J. Surg., Path.*, 1: 235-242, 1977.
24. RIBOT, S.; ROTHSTEIN, M.; GOLDBLAT, M., y GASSO, M.: «Duration of hepatitis B surface antigenemia (HBsAg) in hemodialysis patients». *Arch. Int. Med.*, 139: 178-180, 1979.
  25. SERJEANTSON, S., y WOODFIELD, D. G.: «Immune response of leprosy patients to hepatitis B virus». *Am. J. Epidemiol.*, 107: 321-327, 1978.
  26. GERBER, M. A.; HADZIYANNIS, S.; VERNACE, S., y VISSOULIS, C.: «Incidence and nature of cytoplasmatic hepatitis B antigen in hepatocytes». *Lab. Invest.*, 32: 251-256, 1975.
  27. NAGINGTON, J.; COSSART, V., y COHEN, B. J.: «Reactivation of hepatitis B after transplantation operation». *Lancet*, 1: 559-560, 1977.
  28. WOLL, I. I.; PERKINS, H. E., y SCHREEDER, M. L.: «The transplanted kidney as a source of hepatitis B infection». *Ann. Intern. Med.*, 91: 412-413, 1979.
  29. NAGINGTON, J.: «Chronic carriage of Australia antigen without symptoms after renal transplantation». *Br. Med. J.*, 4: 409-1970.
  30. FINE, R. N.; MALEKZADEH, M. H.; PENNISI, A. J.; VITTENBOGART, C. H.; ETENGER, R. B.; LANDING, B. H., y WRIGHT, H. T.: «HBsAntigenemia in renal allograft recipients». *Ann. Surg.*, 185: 411-416, 1977.
  31. KAYSER, L.; KELLY, T. J.; PATTERSON, M. J.; SANCHEZ, T. V.; SHAPIRO, R. S., y MAYOR, G. H.: «Hepatitis B surface antigen in urine of renal transplant recipients». *Ann. Int. Med.*, 94: 783-784, 1981.
  32. MAYOR, G. H.; KELLY, T. J.; HOURANI, M. R., y PATTERSON, M. J.: «Intermittent hepatitis B surface antigenuria in a renal transplant recipient». *Am. J. Med.*, 68: 305-307, 1980.