

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE MEDICINA



FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C
POSTRASPLANTE: PAPEL PATOGENICO DEL TGF β

POR

LAURA ESTHELA CISNEROS GARZA

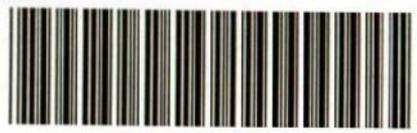
Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA con Especialidad en Hepatología

Octubre 2002

FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C
POSTRASPLANTE: PAPEL PATOGENICO DEL TGF β

TD
RD546
.C5
2002
c.1

2002



1080089558

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C POSTRASPLANTE: PAPEL
PROGENICO DEL TGF β**

Por

LAURA ESTHELA CISNEROS GARZA

Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA con Especialidad en Hepatología

Octubre 2002



TD
R0546
.C5
2002



FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C POSTRASPLANTE:

PAPEL PATOGENICO DEL TGF β

ACEPTADOS

Aprobación de la Tesis:



Director de la Tesis

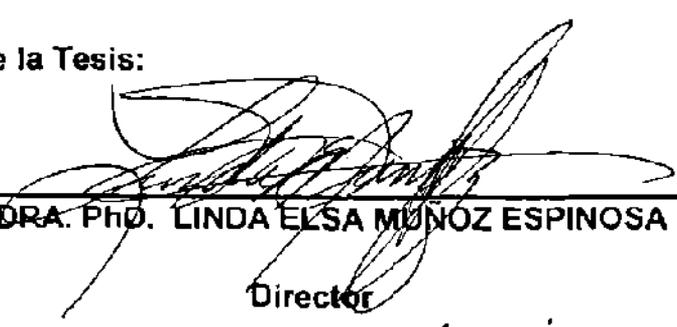


Co-director de la Tesis

FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C POSTRASPLANTE:

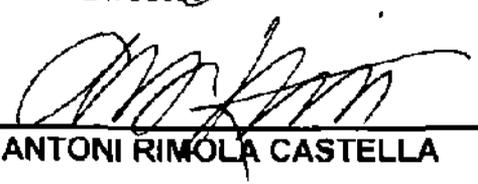
PAPEL PATOGENICO DEL TGF β

Aprobación de la Tesis:



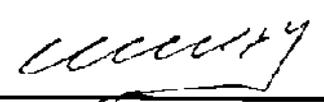
DRA. PhD. LINDA ELSA MUÑOZ ESPINOSA

Director



DR. ANTONI RIMOLA CASTELLA

Co-Director



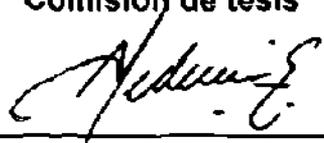
DR. MIGÚEL ESCOBEDO VILLARREAL

Comisión de tesis



DRA. PAULA CORDERO PEREZ

Comisión de tesis



DR. CARLOS E. MEDINA DE LA GARZA

Comisión de tesis



DR. DIONISIO ANGEL GALARZA DELGADO

Subdirector

De Investigación y Estudios de Postgrado

El desarrollo experimental del presente trabajo se llevó a cabo en la Unidad de Trasplante Hepático del Institut de Malalties Digestives del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y en el Laboratorio de Biología Molecular de la Fundación Clínic en Barcelona, España, bajo la asesoría de la Dra. PhD. Linda Elsa Muñoz Espinosa (Asesor Interno) y la co-asesoría del Dr. Antoni Rimola Castella (Asesor Externo)

DEDICATORIA

A Dios por darme la fuerza necesaria para seguir adelante y alcanzar una meta tan importante en mi vida.

A mi esposo: Francisco Javier, quien en todo momento, me ha dado el apoyo, amor, comprensión, cariño, fuerza y estímulo para seguir adelante, día a día, aún en mis momentos de flaqueza y el haberme permitido continuar y lograr mis metas, apoyándome sin recelo y aguantando mis ausencias en los períodos de capacitación y entrenamiento.

A mis hijos: Ana Laura y Alejandro, quienes han tenido que soportar las vicisitudes de una madre estudiante y trabajadora nata, quien no ha tenido la cantidad de tiempo suficiente para compartir con ellos. Sin embargo ellos han sido el principal motivo y la razón de mi lucha constante para seguir adelante.

A mis padres: Héctor y María Teresa, quienes gracias a sus enseñanzas, valores y al ejemplo de su constante estudio, trabajo arduo y realización, han sido la columna angular de mi crecimiento y desarrollo, quienes siempre han confiado y apoyado mis decisiones, contribuyendo siempre con su apoyo incondicional.

Al **Dr. Antoni Rimola**, quien ha sido mi gran maestro y asesor, quien no reparó en brindarme todos sus años de experiencia en el Trasplante Hepático, quien me apoyó desde el inicio para lograr la realización del presente trabajo, él es parte fundamental en la historia del trasplante logrando con sus experiencias y estudios contribuir a sentar las bases terapéuticas de la inmunosupresión.

A mis hermanas: **Alejandra y María Teresa**, quienes siempre han apoyado mi desarrollo profesional

A todos y cada uno de mis maestros, que contribuyeron a mi conocimiento actual.

A mi compañera y amiga **Carmen Blasco**, de la Fundación Clínic, quien con su conocimiento, paciencia y dedicación, me introdujo al fascinante mundo de la biología molecular y me apoyó en todo momento para el desarrollo del trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A la **Dra. Linda Muñoz**, quien sembró en mí el deseo de poder lograr realizar a la par de mi entrenamiento en Trasplante Hepático, el doctorado en Medicina.

Al **Dr. Rodolfo Gutiérrez Nava**, quien ha sido mi maestro desde la residencia médica, siempre estimuló en mí el continuar mi crecimiento académico y desarrollo profesional.

Al **Dr. Eleazar Hernández**, quien siempre ha sido un apoyo en el área de estadísticas, enseñanza e investigación.

Al **Instituto Mexicano del Seguro Social**, quien facilitó la realización del entrenamiento en el extranjero, lo cual fue base para la consecución de éste trabajo.

Al dirección del **Hospital Regional de Especialidades No. 25, IMSS** por el apoyo otorgado para continuar el desarrollo de mi entrenamiento e investigación.

Al grupo de **Radiólogos Intervencionistas y Cirujanos de Hígado** del Hospital Clinic quienes fueron parte fundamental para la obtención de las muestras de biopsia hepática dirigidas por ecografía.

A mi amiga **Carolina Graciela Zamudio** por brindarme siempre su amistad incondicional.

A todo el grupo de médicos que forman parte del Institut de Malalties Digestives en el Hospital Clínic de Barcelona, especialmente en el área de **Hepatología** y el área de **Trasplante Hepático** a quienes con sus enseñanzas diarias, comentarios o sugerencias contribuyeron a mi formación y al desarrollo de ésta meta.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo | Página |
|--|---------------|
| I.-INTRODUCCION | 1 |
| 1.1 Evolución del Trasplante Hepático | 1 |
| 1.2 Obtención de órganos para Trasplante | 7 |
| 1.3 Infraestructura de una Unidad de Trasplante | 8 |
| 1.4 Indicaciones de Trasplante Hepático | 9 |
| 1.4.1 Colestasis Crónicas | 11 |
| 1.4.2 Cirrosis de origen no Biliar o de origen hepatocelular | 13 |
| 1.4.3 Tumores Hepáticos | 15 |
| 1.4.4 Insuficiencia Hepática Aguda | 16 |
| 1.4.5 Otras Enfermedades | 16 |
| 1.5 Contraindicaciones del Trasplante Hepático | 19 |
| 1.6 Evaluación de los Candidatos a Trasplante Hepático | 23 |
| 1.7 Distribución de los órganos para el Trasplante | 26 |
| 1.7.1 Modelo Organizativo Español | 26 |
| 1.7.2 Modelo Organizativo Americano | 28 |
| 1.7.3 Otros modelos Organizativos | 30 |
| 1.8 Inmunosupresión | 31 |

| | |
|---|-----------|
| 1.8.1 Ciclosporina | 31 |
| 1.8.2 Tacrolimus | 31 |
| 1.8.3 Nuevos Inmunosupresores | 33 |
| 1.8.3.1 Micofenoato Mofetil | 33 |
| 1.8.3.2 Sirolimus | 33 |
| 1.8.3.3 Anticuerpos Monoclonales | 34 |
| 1.9 Fibrogénesis Hepática y TGF β | 34 |
| 1.10 Virus C: Epidemiología | 41 |
| 1.10.1 Historia Natural VHC | 44 |
| 1.10.2 Pruebas diagnósticas VHC | 44 |
| 1.11 Trasplante Hepático y VHC | 49 |
| 1.11.1 Historia Natural de la Recidiva C Postrasplante | 49 |
| 1.11.2 Factor Trasformante de Crecimiento Beta y Trasplante Hepático | 55 |
| 1.12 Planteamiento de Problema | 58 |
| 1.13 Justificación | 58 |
| 1.14 Objetivo General | 59 |
| 1.14.1 Objetivos Específicos | 59 |
| 1.14.2 Objetivos Secundarios | 60 |
| 1.15 Hipótesis | 60 |
| II.- MATERIALY METODOS | 61 |
| 2.1 Equipo | 61 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2 Reactivos y Solventes | 62 |
| 2.3 Material Biológico | 63 |
| 2.3.1 Biopsia Hepática de pacientes Trasplantados con Recidiva de virus C | 63 |
| 2.3.2 Biopsia Hepática de pacientes No- Trasplantados | 63 |
| 2.3.3 Biopsia Hepática de pacientes controles | 64 |
| 2.4 Métodos | 64 |
| 2.4.1 Diseño del estudio | 64 |
| 2.4.1 Criterios de Inclusión | 64 |
| 2.4.4 Criterios de Exclusión | 65 |
| 2.4.5 Criterios de Eliminación | 65 |
| 2.4.6 Cálculo del Tamaño de la Muestra | 65 |
| 2.5 Muestras | 66 |
| 2.5.1 Extracción de RNA | 67 |
| 2.5.2 Precipitación de RNA | 68 |
| 2.5.3 RT-PCR | 70 |
| 2.5.4 PCR | 72 |
| 2.5.5 Documentación del Gel y Sistema de Imágenes | 74 |
| 2.6 Tipos de Variables | 75 |
| 2.7 Análisis Estadístico | 77 |
| 2.8 Aspectos Éticos | 78 |
| 2.9 Flujograma de Actividades | 79 |

| | |
|---|------------|
| III.- RESULTADOS | 80 |
| 3.1 Constitución de los Grupos de estudio | 80 |
| 3.2 Variables demográficas | 80 |
| 3.3 Rechazo | 81 |
| 3.4 Carga Viral | 81 |
| 3.5 Genotipos virales | 82 |
| 3.6 Exámenes de laboratorio | 83 |
| 3.7 Características del RNA | 85 |
| 3.8 Factor transformante de crecimiento β | 87 |
| 3.9 Fibrosis | 91 |
| 3.9.1 Velocidad de la progresión a fibrosis | 99 |
| 3.9.2 Índice de progresión a fibrosis | 101 |
| 3.10 Grado de inflamación | 103 |
| 3.11 Tipo de inmunosupresor usado | 105 |
| 3.12 Variables diversas | 110 |
| IV. DISCUSIÓN | 119 |
| V. CONCLUSIONES | 128 |
| VI. PERSPECTIVAS | 130 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 131 |

| | |
|--|------------|
| APENDICES | 150 |
| APÉNDICE A.-DECLARACION DE HELSINKY | 151 |
| APÉNDICE B.-CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO | 156 |

LISTA DE TABLAS

| Tabla | | Páginas |
|--------------|--|----------------|
| I. | Indicaciones de trasplante hepático | 10 |
| II. | Momento adecuado para el trasplante | 12 |
| III. | Contraindicaciones generales del trasplante hepático | 21 |
| IV. | Contraindicaciones específicas del trasplante hepático | 22 |
| V. | Ensayos moleculares más utilizados para la detección del RNA-VHC | 48 |
| VI. | Historia Natural de la Recidiva de hepatitis C postrasplante Hepático | 50 |
| VII. | Secuencia de parejas de oligonucleótidos y tamaño de los fragmentos amplificados por PCR | 72 |
| VIII. | Características de los diferentes grupos de pacientes | 82 |
| IX. | Genotipos virales | 83 |
| X. | Exámenes de laboratorio en los tres grupos de pacientes | 84 |
| XI. | Características del RNA obtenido en los diferentes grupos de pacientes | 86 |
| XII. | Resultados del RNAm TGF β en los diferentes grupos de estudio pacientes trasplantados | 87 |
| XIII. | Resultados del RNAmTGF β en los pacientes trasplantados de acuerdo al grado de fibrosis (leve, moderada o severa) en la biopsia hepática | 92 |
| XIV. | Resultados comparativos del RNAmTGF β entre los grupos de pacientes en relación al grado de fibrosis (leve, moderada a severa) | 95 |
| XV. | Resultados comparativos del RNAmTGF β entre los diferentes Grupos de pacientes de acuerdo al grado de fibrosis | 96 |

| | | |
|--------|--|-----|
| XVI. | Resultados del RNAmTGF β en relación a la rapidez de progresión de la fibrosis | 99 |
| XVII | Índice de progresión de fibrosis en los pacientes trasplantados con recidiva C | 102 |
| XVIII | Resultados comparativos del RNAmTGF β entre los diferentes grupos de pacientes en relación al grado de Inflamación | 104 |
| XIX | Resultados comparativos del RNAmTGF β en los pacientes trasplantados en relación al tipo de inmunosupresor usado | 106 |
| XX | Resultado de RNAmTGF β en relación de la dosis acumulada el inmunosupresor usado, clasificado de acuerdo a los años de uso | 108 |
| XXI | Correlación entre el RNAmTGF β y la dosis acumulada de corticoesteroides | 110 |
| XXII | Correlación del RNAmTGF β con variables diversas | 111 |
| XXIII | Correlación entre el RNAmTGF β y el sexo del receptor | 112 |
| XXIV | Comparación entre el RNAmTGF β de acuerdo al sexo y al tiempo transcurrido desde el trasplante | 114 |
| XXV | Velocidad de progresión de la fibrosis en relación al sexo del receptor | 115 |
| XXVI. | Correlación entre la edad del donante categorizado por grupos De edad y la velocidad de progresión de la fibrosis en el receptor | 116 |
| XXVII. | Correlación entre la edad del donante y la velocidad de progresión de la fibrosis | 118 |

LISTA DE FIGURAS

| Figuras | Página |
|---|---------------|
| 1. Características fenotípicas de la activación de la célula estrellada durante una lesión hepática y su resolución | 36 |
| 2. Prevalencia de Virus de Hepatitis C a nivel Mundial | 42 |
| 3. Genoma del virus de la Hepatitis C | 43 |
| 4. Péptidos usados para la detección serológica de la infección por VHC por el método de ELISA | 45 |
| 5. Historia Natural de la recidiva de virus de hepatitis C postrasplante hepático | 55 |
| 6. Fórmula para calcular el tamaño de la muestra | 66 |
| 7. Diagrama de la estrategia para la Extracción del RNA total a partir de tejido hepático | 68 |
| 8. Estrategia para la precipitación del RNA y medición de su concentración y pureza por espectrofotometría | 69 |
| 9. Determinación de los niveles de RNAmTGF β por medio de la Reacción de Transcriptasa Reversa (RT-PCR) | 71 |
| 10. Diagrama de la estrategia para la obtención de DNA de doble cadena por PCR | 73 |
| 11. Documentación del gel y sistema de imágenes | 75 |
| 12. Tipos de variables (a) | 76 |
| 13. Tipos de variables (b) | 77 |
| 14. Flujograma de actividades realizadas | 79 |
| 15. Fotografía de geles dónde se muestra la expresión del RNAmTGF β en los diferentes grupos de pacientes, así como la determinación semicuantitativa del mismo | 91 |

| | |
|--|-----|
| 16. Relación entre el RNAmTGF β y el grado de fibrosis en el grupo de pacientes trasplantados con recidiva del VHC | 93 |
| 17. Correlación entre el RNAmTGF β y el grado de fibrosis | 94 |
| 18. Expresión de RNAm de TGF β en función del grado de fibrosis en pacientes con trasplante hepático y recidiva de hepatitis C y pacientes no trasplantados con hepatitis C, clasificados según el grado de fibrosis histológica (0,1,2,3,4) | 97 |
| 19. Expresión del RNAmTGF β en función del grado de fibrosis en pacientes trasplantados y no trasplantados con hepatitis C según el grado de fibrosis histológica | 98 |
| 20. Demostración de la mayor expresión del RNAmTGF β en fotografía de gel de agarosa en los pacientes con progresión rápida de la fibrosis versus pacientes que tuvieron progresión lenta | 100 |
| 21. Relación del grado de inflamación, el nivel del RNAmTGF β y el tipo de inmunosupresor usado | 105 |
| 22. Relación del RNAmTGF β y el tipo de Inmunosupresor usado | 106 |
| 23. Correlación entre el RNAmTGF β y el tipo de Inmunosupresor usado | 107 |
| 24. Relación del RNAmTGF β de acuerdo al grado de fibrosis y al tipo de inmunosupresor usado | 109 |
| 25. Relación entre el RNAmTGF β y el sexo del receptor | 113 |
| 26. Correlación entre la edad del donante categorizado por grupos de edad y la velocidad de progresión de la fibrosis en el receptor | 117 |
| 27. Correlación entre la edad del donante y la velocidad de progresión de la fibrosis en el receptor | 118 |

ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| ABO | Correspondencia del grupo sanguíneo |
| AcNa | Acetato Sódico |
| AceHB | Anticuerpo contra el antígeno e de la hepatitis B |
| AgeHB | Antígeno e de la hepatitis B |
| Anti-CMV | Anticuerpo contra el Citomegalovirus |
| Anti-EBV | Anticuerpo contra el virus del epstein-barr |
| Anti-HIV | Anticuerpo contra el virus de la inmunodeficiencia humana |
| AgsVHB | Antígeno de superficie del virus de hepatitis B |
| AcsHB | Anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B |
| Anti-VHC | Anticuerpo contra el virus de Hepatitis C |
| Anti-VHD | Anticuerpo contra el virus de Hepatitis D |
| Alb | Albúmina |
| ALT | Alanin Aminotrasferasa |
| AML | Anticuerpos antimúsculo liso |
| AMA | Anticuerpos antimitocondriales |
| ANOVA | Análisis de variancia (prueba estadística) |
| AST | Aspartatoaminotrasferasa |
| AZA | Azatioprina |
| BH | Biometría Hemática |
| BD | Bilirrubina directa |
| BI | Bilirrubina indirecta |
| BT | Bilirrubina total |

| | |
|----------------|--|
| CBP | Cirrosis Biliar Primaria |
| CEP | Colangitis Esclerosante Primaria |
| Creat | Creatinina |
| CsA | Ciclosporina |
| CsCl | Cloruro de Cesio |
| COETRA | Consejo estatal de trasplantes |
| CONATRA | Consejo nacional de trasplantes |
| DNA | Ácido Desoxiribonucleico |
| DNA-VHB | DNA del virus de hepatitis B |
| cDNA | DNA complementario |
| DE | Desviación estándar |
| DEPC | Diethylpirocarbonato |
| ECO | Ecografía |
| ECG | Electrocardiograma |
| EEUU | Estados Unidos de Norteamérica |
| ELISA | Ensayo inmunoabsorbente vinculado con enzimas |
| ET-1 | Endotelina 1 |
| EW | Enfermedad de Wilson |
| F | Femenino |
| FA | Fosfatasa Alcalina |
| FK | Tacrolimus |
| g/L | Gramos por Litro |
| GADPH | Gliceraldehidil fosfato deshidrogenasa |

| | |
|----------------------------|--|
| GC | Grupo control |
| Glob | Globulinas |
| GGT | Gamaglutamintraspeptidasa |
| GTC | Guanidin tiocianato |
| Hb | Hemoglobina |
| HH | Hemocromatosis Hereditaria |
| Hto | Hematocrito |
| HLA | Complejo mayor de histocompatibilidad |
| IgG anti-HBc | Anticuerpo contra el core, IgG del virus de hepatitis B |
| IgM anti-HBc | Anticuerpo contra el core, IgM de virus de hepatitis B |
| IL-1 | Interleucina 1 |
| IL-2 | Interleucina 2 |
| IL-4 | Interleucina 4 |
| IMP | Inosinmonofosfatodeshidrogenasa |
| K/μL | Por microlitro |
| Leu | Leucocitos |
| M | Masculino |
| min | Minuto |
| mL | Mililitro |
| MMP-2 | Metaloproteinasa (gelatinasa) |
| μL | Microlitro |
| ME | Mercaptoetanol |

| | |
|----------------|---|
| mg | Miligramos |
| MPD | Metilprednisolona |
| mm | Milímetro |
| n | Número de pacientes |
| ng/ μ L | Nanogramos por microlitro |
| NA | No aplica |
| NF-AT | Factor nuclear de las células T activadas |
| N ₂ | Nitrógeno líquido |
| ONT | Organización Nacional de Trasplantes |
| p | Significancia estadística |
| PBH | Punción biopsia hepática |
| PFH | Pruebas de Función Hepática |
| Plaq | Plaquetas |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| PDGF | Factor de crecimiento derivado de las plaquetas |
| RIBA | Ensayo de inmunoblot recombinante |
| ROS | Radicales superóxido |
| Rh | Antígeno Rhesus |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| RNA | Acido ribonucleico |
| RNAasa | Enzima RNAasa |
| RNAm | RNA mensajero |

| | |
|--------------|--|
| rpm | Revoluciones por minuto |
| RT-PCR | Reacción de Transcriptasa Reversa |
| t | Comparación de dos medias (prueba estadística) |
| TAC | Tomografía axial computarizada |
| TGF β | Factor Trasformante de Crecimiento β |
| TIPS | Comunicación intrahepática portosistémica |
| TNF α | Factor de Necrosis tumoral alfa |
| TH | Trasplante Hepático |
| UI/L | Unidades Internacionales por litro |
| VHC | Virus de la Hepatitis C |
| VHB | Virus de Hepatitis B |
| SKT | Organización de trasplantes de países escandinavos |
| X | Media |

RESUMEN

Laura Esthela Cisneros Garza Fecha de Graduación: Octubre, 2002

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio: FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C

POSTRASPLANTE: PAPEL PATOGENICO DEL TGF β

**Número de páginas: Candidato para el grado de Doctor en
Medicina con especialidad en
Hepatología**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito y Método de Estudio: Los pacientes que son sometidos a trasplante Hepático por cirrosis por virus de Hepatitis C, presentan de manera universal recidiva de la infección por el VHC, con una característica fundamental, fibrosis acelerada con rápida progresión a hepatopatía grave e irreversible. Sin embargo los factores involucrados en la fibrosis acelerada del injerto en éstos pacientes nunca habían sido investigados. El TGF β es la citoquina más importante en el desarrollo del proceso fibrogénico, al favorecer la fibrogénesis a través de su efecto estimulador sobre las células estrelladas, aumentando los niveles del RNAm del procolágeno tipo 1, además de inhibir los procesos colagenolíticos.

Distintos estudios *in vitro* han sugerido que los dos inmunosupresores fundamentales en el trasplante hepático. La Ciclosporina y el Tacrolimus , tienen efectos contrapuestos, Ciclosporina estimulando la producción de TGF β y Tacrolimus inhibiéndolo. Este posible efecto regulador de los inmunosupresores sobre el TGF β no había sido investigado en el trasplante hepático. Por lo que el objetivo general del presente estudio fue: Investigar la correlación de los niveles del RNAmTGF β y el grado de fibrosis en la recidiva del VHC postrasplante, y como objetivos específicos fueron. Determinar los niveles del RNAmTGF β en tejido hepático en pacientes con trasplante hepático con recidiva de la hepatitis C y determinar el grado de fibrosis en los mismos pacientes estableciendo su correlación, así como investigar si el tipo de fármaco inmunosupresor fundamental: Ciclosporina o Tacrolimus, y sus dosis acumulativas determinan los niveles del RNAmTGF β en éstos pacientes, por lo que se realizó un estudio observacional analítico, transversal comparativo incluyéndose tres poblaciones de pacientes, pacientes trasplantados y con recidiva de la hepatitis C, pacientes no trasplantados tanto portadores de cirrosis hepática por virus C, como de hepatitis crónica secundaria a virus C y pacientes controles determinándoseles en muestras de tejido el RNAmTGF β ,por RT-PCR y realizando una PCR semicuantitativa para la obtención de los resultados.

Contribuciones y Conclusiones: Se encontró relación estadísticamente significativa entre el nivel del RNAmTGF β y el grado de fibrosis en la biopsia

hepática. El RNAmTGF β se expresa más a mayor grado de fibrosis. El grado de expresión no depende del tipo de inmunosupresor empleado, ya que no existió diferencia significativa en la expresión del RNAmTGF β en relación al tipo de inmunosupresor usado. Así mismo se encontró mayor intensidad de expresión del RNAmTGF β en pacientes trasplantados con recidiva C y fibrosis rápida que en los que tenían fibrosis lenta, lo cual nos dice que la expresión del RNAmTGF β es más intensa a mayor rapidez de progresión de la fibrosis. El índice de progresión de la fibrosis en los pacientes trasplantados con recidiva de hepatitis C fue de 12 años en comparación de los 30 años que se han reportado en la literatura por Poynard el cual se encuentra en pacientes con hepatitis crónica C no inmunosuprimidos. EL TGF β juega un papel en la fibrosis del injerto en pacientes con trasplante hepático y recidiva C, no obstante ya que la intensidad de la expresión del TGF β en los pacientes trasplantados no difiere significativamente de la observada en los pacientes no trasplantados con hepatitis C, por lo que la gran rapidez de progresión de la fibrosis en los pacientes trasplantados con recidiva C, ha de ser debida a mecanismos no reflejados por el grado de expresión del TGF β , cabe sugerir que otros mecanismos profibrogénicos están también activados y/o que los mecanismos colagenolíticos están disminuidos para poder justificar la progresión acelerada del depósito de colágena en el injerto hepático en los pacientes con recidiva C postrasplante.

Firma del Asesor