

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE MEDICINA



FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C  
POSTRASPLANTE: PAPEL PATOGENICO DEL TGF  $\beta$

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  $\beta$

TD  
RD546  
.C5  
2002  
c.1

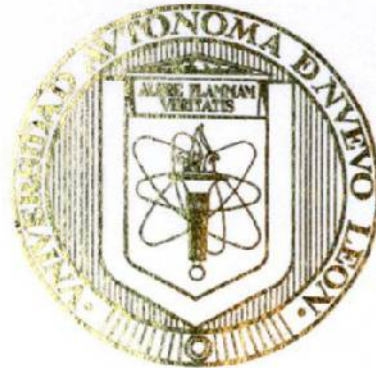
2002



1080089558

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**FIBROGENESIS HEPATICA EN LA RECIDIVA C POSTRASPLANTE: PAPEL  
FISIOLÓGICO DEL TGF $\beta$**

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 $\beta$**

**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 $\beta$**

**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

<b>Capítulo</b>	<b>Página</b>
<b>I.-INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
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 $\beta$	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
<b>II.-</b>	<b>MATERIALY METODOS</b>	<b>61</b>
2.1	Equipo	61

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

<b>III.- RESULTADOS</b>	<b>80</b>
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 $\beta$	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
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>119</b>
<b>V. CONCLUSIONES</b>	<b>128</b>
<b>VI. PERSPECTIVAS</b>	<b>130</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>131</b>



<b>APENDICES</b>	<b>150</b>
<b>APÉNDICE A.-DECLARACION DE HELSINKY</b>	<b>151</b>
<b>APÉNDICE B.-CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>156</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla</b>		<b>Páginas</b>
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 $\beta$ en los diferentes grupos de estudio pacientes trasplantados	87
XIII.	Resultados del RNAmTGF $\beta$ en los pacientes trasplantados de acuerdo al grado de fibrosis ( leve, moderada o severa ) en la biopsia hepática	92
XIV.	Resultados comparativos del RNAmTGF $\beta$ entre los grupos de pacientes en relación al grado de fibrosis (leve, moderada a severa)	95
XV.	Resultados comparativos del RNAmTGF $\beta$ entre los diferentes Grupos de pacientes de acuerdo al grado de fibrosis	96

XVI.	Resultados del RNAmTGF $\beta$ 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 $\beta$ entre los diferentes grupos de pacientes en relación al grado de Inflamación	104
XIX	Resultados comparativos del RNAmTGF $\beta$ en los pacientes trasplantados en relación al tipo de inmunosupresor usado	106
XX	Resultado de RNAmTGF $\beta$ en relación de la dosis acumulada el inmunosupresor usado, clasificado de acuerdo a los años de uso	108
XXI	Correlación entre el RNAmTGF $\beta$ y la dosis acumulada de corticoesteroides	110
XXII	Correlación del RNAmTGF $\beta$ con variables diversas	111
XXIII	Correlación entre el RNAmTGF $\beta$ y el sexo del receptor	112
XXIV	Comparación entre el RNAmTGF $\beta$ 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

<b>Figuras</b>	<b>Página</b>
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 $\beta$ 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 $\beta$ en los diferentes grupos de pacientes, así como la determinación semicuantitativa del mismo	91

16. Relación entre el RNAmTGFβ y el grado de fibrosis en el grupo de pacientes trasplantados con recidiva del VHC	93
17. Correlación entre el RNAmTGFβ y el grado de fibrosis	94
18. Expresión de RNAm de TGFβ 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 RNAmTGFβ 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 RNAmTGFβ 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 RNAmTGFβ y el tipo de inmunosupresor usado	105
22. Relación del RNAmTGFβ y el tipo de Inmunosupresor usado	106
23. Correlación entre el RNAmTGFβ y el tipo de Inmunosupresor usado	107
24. Relación del RNAmTGFβ de acuerdo al grado de fibrosis y al tipo de inmunosupresor usado	109
25. Relación entre el RNAmTGFβ 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**

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

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

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



mg	Miligramos
MPD	Metilprednisolona
mm	Milímetro
n	Número de pacientes
ng/μL	Nanogramos por microlitro
NA	No aplica
NF-AT	Factor nuclear de las células T activadas
N <sub>2</sub>	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 $\beta$	Factor Trasformante de Crecimiento $\beta$
TIPS	Comunicación intrahepática portosistémica
TNF $\alpha$	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 $\beta$**

**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 $\beta$  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 $\beta$  y Tacrolimus inhibiéndolo. Este posible efecto regulador de los inmunosupresores sobre el TGF $\beta$  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 $\beta$  y el grado de fibrosis en la recidiva del VHC postrasplante, y como objetivos específicos fueron. Determinar los niveles del RNAmTGF $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  ,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 $\beta$  y el grado de fibrosis en la biopsia

hepática. El RNAmTGF $\beta$  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 $\beta$  en relación al tipo de inmunosupresor usado. Así mismo se encontró mayor intensidad de expresión del RNAmTGF $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$  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 $\beta$ , 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**