



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LESIONES VASCULARES EN  
ALOINJERTOS RENALES**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DR. PEDRO GABRIEL DZUL EUAN**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECTORA DE TESIS  
DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO  
ASESOR  
DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS**



**MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

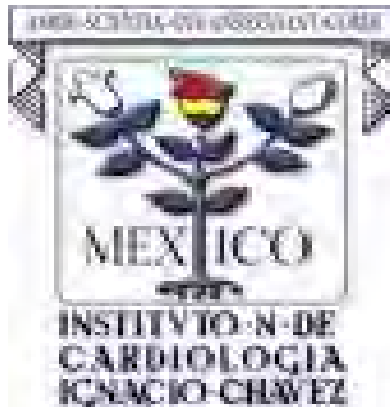
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**



**"ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LESIONES VASCULARES EN  
ALOINJERTOS RENALES".**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. PEDRO GABRIEL DZUL EUAN**

**MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2010**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "DR. IGNACIO CHÁVEZ"**

**"ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO PARA LESIONES VASCULARES EN  
ALOINJERTOS RENALES".**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA**

**PRESENTA**

**DR. PEDRO GABRIEL DZUL EUAN**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO**

**ASESOR**

**DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS**

**DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO**

**DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**

**DIRECTORA DE TESIS**

**DRA. MARIA DEL CARMEN AVILA CASADO**

**ASESOR**

**DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres: Por su particular forma de apoyarme en la vida, gracias a ellos he logrado lo que soy...**

**A mi Esposa: Por su amor, apoyo, comprensión y paciencia...**

**A mis hijos, Pedro, Mauricio y Gerardo: por ser mis motivos, razones y ejemplos de vida...**

**A la Dra. María Del Carmen Ávila Casado: por su amistad, paciencia y confianza para lograr este proyecto.**

**Al Dr. Francisco Rodríguez Castellanos, por sus consejos y por ser un ejemplo como persona y como médico.**

**Al Dr. Héctor Pérez-Grovas Garza, quien me enseñó a luchar con coraje por un motivo.**

**Al Dr. Jaime Herrera-Acosta, a quien con su confianza, cambio mi destino y me dió un camino de vida: el ser Nefrólogo...**

## INDICE

TEMA	PAG.
Abreviaturas.....	7
1. Antecedentes.....	8
2. Justificación.....	23
3. Planteamiento del problema.....	25
4. Hipótesis.....	25
5. Objetivo General.....	25
Objetivos Específicos.....	25
6. Material y métodos.....	26
Población.....	26
Unidad de observación.....	26
Criterios de inclusión.....	26
Criterios de exclusión.....	27
Muestra.....	27
Variables.....	27
Fuentes de información.....	28
Estudios histopatológicos.....	28
Análisis estadístico.....	29
7. Resultados.....	30
8. Discusión.....	37
9. Consideraciones éticas.....	40
10. Consideraciones de bioseguridad.....	40
11. Bibliografía.....	40

## ABREVIATURAS

IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
NCAR	Nefropatía crónica del aloinjerto renal
HLA	Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad
CsA	Ciclosporina
CPA	Celula presentadora de antígeno
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
RPA	Panel reactivo de anticuerpos
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento
CMV	Citomegalovirus
DCAR	Disfunción crónica del aloinjerto renal
HE	Hematoxilina y eosina
PAS	Ácido periódico de Schiff
USRDS	Sistema de Datos Renales de Estados Unidos.



## **1. ANTECEDENTES.**

El trasplante renal es la terapia de reemplazo renal de elección para los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), por lo que cada paciente con IRCT debería ser considerado para trasplante renal. Actualmente, la tasa de supervivencia de pacientes a 1 año para trasplantes de donador vivo y cadáver son de 98 % y 96 % respectivamente.(1) Desde 1988, ha habido un incremento sustancial en la supervivencia a corto- y a largo plazo de los injertos renales tanto de donadores vivos como de cadáver. De 1988 a 1996, la vida media para los injertos de donadores vivos se incrementó de 12.7 a 21.6 años, y para los injertos de donador cadáver se incrementó de 7.9 a 13.8 años.(2) Aún se está expandiendo la necesidad para el reemplazo renal. Los reportes del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (URSDS) indican que aproximadamente 300,000 pacientes están siendo tratados por la IRCT en los Estados Unidos.

Sin embargo, a pesar de recientes avances en la terapia inmunosupresora, las mejoras en la supervivencia del injerto a largo plazo, no han sido proporcionales con aquellas observadas en la supervivencia del injerto a 1 año. Claramente, existe la necesidad para desarrollar estrategias más específicas y mejores, para prevenir o interrumpir este “desgaste” crónico de los aloinjertos. Debido a que el proceso de destrucción crónica del aloinjerto es una característica común para todos los trasplantes de órganos sólidos, incluyendo Riñón, Corazón, Pulmón, y a un menor grado, Hígado, las estrategias encaminadas a la prevención de la pérdida crónica podría tener implicaciones mayores para los receptores de trasplantes de órganos sólidos.(3)

Los hallazgos morfológicos asociados con disfunción crónica del aloinjerto, incluyen estrechamiento progresivo de estructuras huecas en el injerto, a pesar de si son vasos, conductos biliares o bronquiolos. En el riñón, la nefropatía crónica del aloinjerto (NCA), está caracterizada histopatológicamente por vasculopatía obliterante extensa, glomérulo-esclerosis y fibrosis intersticial con atrofia tubular.(4) Raramente, la glomerulopatía del trasplante, es observada con ruptura

de la membrana basal. La incidencia de estos datos histopatológicos en la era moderna del trasplante renal es aproximadamente 67% como se determinó por las biopsias de protocolo a los 2 años post-trasplante en una serie reciente de 96 receptores de trasplantes renales de cadáver.(5) Clínicamente, los receptores de trasplante renal quienes desarrollan esta condición experimentan proteinuria progresiva, hipertensión y uremia.

## MECANISMOS DE DISFUNCIÓN CRÓNICA DEL ALOINJERTO.

A pesar de extensas investigaciones en el área de la disfunción crónica del aloinjerto, los mecanismos precisos responsables para los cambios patológicos característicos permanecen poco claros. Una opinión que ha ayudado ampliamente es una variación de la “respuesta al daño” hipótesis propuesta por Ross (6) para explicar el desarrollo de aterosclerosis. Según esta hipótesis, el daño vascular inicial, da lugar a una cascada inflamatoria que finalmente lleva a la enfermedad vascular del aloinjerto y a la fibrosis parenquimatosa. Aunque la respuesta aloimmune ha sido considerada clásicamente la “lesión” inicial y mayor, otras formas de daño podrían estar sobrepuestas en esta respuesta. En 1995, Tullius y cols.(7) sugirieron que factores tanto independientes como dependientes del aloantígeno influyen el desarrollo del rechazo crónico. (Fig. 1)

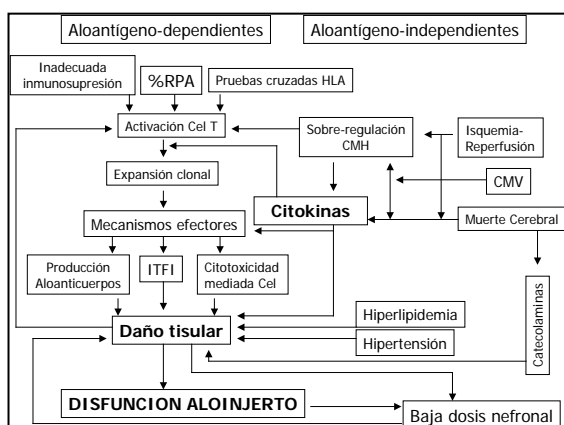


Fig 1. Revisión de los factores, tanto independientes, como dependientes del aloantígeno, que conducen a disfunción crónica del aloinjerto.

## **FACTORES DEPENDIENTES DEL ALOANTÍGENO.**

Algunas de las mejores evidencias que apoyan el papel de los factores del alo-antígeno en el desarrollo de la disfunción crónica del aloinjerto son las observaciones de que la incidencia se incrementa: (1) Después de episodios de rechazo agudo, (2) con inadecuada inmunosupresión, (3) y con pruebas cruzadas para HLA (Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad) incrementadas.

En efecto, los aloinjertos HLA idénticos podrían sobrevivir indefinidamente en la ausencia de otros insultos que intervienen. Tanto las vías celular como humoral de la respuesta inmune actúen probablemente en común para causar los cambios característicos del rechazo crónico.

### **El impacto del rechazo agudo.**

Confirmado por numerosos estudios clínicos, el rechazo agudo es uno de los predictores más fuertes para el desarrollo de disfunción crónica del aloinjerto. (8-12) Cecka y cols; reportaron que los receptores quienes estuvieron libres de rechazo en el primer mes post-trasplante tuvieron una tasa de supervivencia del injerto a 1 año de 86 % versus 62 % para aquellos quienes tuvieron al menos un episodio de rechazo durante el mismo periodo de tiempo. (8) Además, Gulnaker y cols; demostraron que el riesgo de pérdida del injerto por rechazo crónico estaba directamente relacionado al número de episodios de rechazo agudo.(9)

Para eliminar la pérdida temprana del injerto causada por rechazo agudo, no-función primaria, falla técnica y enfermedad recurrente, Matas y cols; estudiaron el período de tiempo hasta que una mitad de los injertos que sobreviven la falla del primer año ( $t_{1/2}$ ). (12) Los resultados mostraron que un  $t_{1/2}$  de 46 años para aquellos sin ningún episodio de rechazo ( $n=375$ ), pero un  $t_{1/2}$  de 25 años para aquellos que tuvieron un único episodio de rechazo en el primer año ( $n=144$ ). Los receptores con más de 1 episodio de rechazo agudo tuvieron un descenso marcado, estadísticamente significativo en  $t_{1/2}$  (5 años). Cuando los datos fueron reanalizados después de eliminar a los pacientes quienes perdieron la función del injerto por defunción, surgió el mismo patrón. (11)

Usando el rechazo crónico comprobado por biopsia como el punto final, Basadonna y cols; también estudiaron el impacto del rechazo agudo sobre el pronóstico del aloinjerto a largo plazo. (13) Además para confirmar el impacto de múltiples episodios de rechazo agudo sobre el desarrollo de rechazo crónico como en otras series, este estudio también demostró una incidencia estadísticamente elevada de rechazo crónico en aquellos pacientes con un único episodio de rechazo agudo que ocurrió en el post-trasplante tardío (mayor a 60 días) versus temprano (menor a 60 días).

Otros estudios dirigidos a correlacionar los resultados histológicos con el desarrollo de rechazo crónico han demostrado tasas de supervivencia a 5 años disminuidas en aquellos pacientes con un infiltrado severo o con un componente vascular.(14,15)

#### **El impacto de inmunosupresión inadecuada.**

Identificado largamente como un factor de riesgo para rechazo agudo, la inmunosupresión inadecuada también se ha demostrado que es un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción crónica del aloinjerto, tanto de pacientes no obedientes, o por los intentos para reducir la dosis de la ciclosporina A (CsA) o para retirar los esteroides. La dosis de CsA a menos de 5 mg/kg/día a 1 año se identificó como un factor de riesgo en dos grandes series de receptores de aloinjertos renales adultos y pediátricos. (16,17) Ratcliffe y cols. Aleatorizaron 100 pacientes para recibir ya sea el tratamiento con prednisona en reducción a cero durante 4 meses o mantener su triple esquema inmunosupresión sin cambios. Aunque los pacientes con el retiro del esteroide no experimentaron episodios de rechazo agudo definidos, incrementos insidiosos en la creatinina era observado más frecuentemente en este grupo que en los controles.(18)

#### **El impacto de las compatibilidad HLA (Antígeno Leucocitario de Histocompatibilidad).**

Aún más evidencia que la disfunción crónica del aloinjerto es, al menos en parte, mediada por el aloantígeno se origina de observaciones de que la vida media de aloinjertos renales cadavéricos de donadores con compatibilidad-HLA es

más larga que las correspondientes a donadores con pruebas cruzadas HLA.(19) Sin embargo, las biopsias del aloinjerto renal de protocolo realizada en pacientes a los 2 años post-trasplante quienes no experimentaron rechazo agudo ni falla renal aguda revelaron nefropatía crónica del aloinjerto histológica de grados variables en receptores de pruebas cruzadas HLA pero no de riñones con compatibilidad HLA.(7) Experimentalmente, los isoinjertos raramente, inclusive jamás, desarrollan los mismo cambios observados en aloinjertos con rechazo crónico.

### **El papel de la respuesta inmune celular.**

El reconocimiento por las células-T del aloantígeno en la presencia de la señal co-estimuladora apropiada es el evento primario y central que inicia el componente aloinmunológico del proceso de rechazo, conduciendo finalmente a la pérdida crónica del aloinjerto. Existen al menos dos distintas, aunque no exclusivas mutuamente, vías de aloreconocimiento, cada una de las cuales genera diferentes grupos de clones de células-T. La vía directa esta caracterizada por el reconocimiento por las células-T del alo-Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA) del donador. Los péptidos derivados de proteínas endógenas, incluyendo otras moléculas del CMH unidas en la forma de los alo-CMH, juegan un papel importante en este modo de aloreconocimiento.

La vía indirecta está caracterizada por el reconocimiento por las células-T de aloantígenos procesados del CMH derivados del donador, presentados como péptidos por las mismas CPA. (20) Ello ha sugerido que el aloreconocimiento directo podría mediar el rechazo agudo temprano, debido a que el tejido injertado recientemente típicamente contiene una elevada densidad de leucocitos transportados, en su mayor parte células dendríticas, que son capaces de presentar antígenos por esta vía. La hipótesis colarario, es que el aloreconocimiento directo llega a ser menos importante conforme los leucocitos transportados son depletados con el tiempo post-trasplante.

### **El papel de la co-estimulación de las células-T.**

Es claro ahora que las células T requieren dos señales distintas para activación completa. La primera señal es proporcionada por el acoplamiento del receptor de las células-T con el complejo peptídico CMH+ sobre las CPA, y la segunda señal co-estimuladora es proporcionada por acoplamiento de uno o más receptores de superficie de las células-T con sus ligandos específicos sobre las CPA. Aunque varias interacciones receptor:ligando han sugerido que proporcionan señales co-estimuladoras para las células-T (CD:LFA-3, LFA-1:ICAM-1), la mejor vía co-estimuladora caracterizada involucra la unión de la molécula CD28 de la superficie de las células T a cualquiera de sus ligandos, B7-1 o B7-2, expresados sobre la superficie de CPA profesionales derivadas de la médula ósea.(21)

### **El papel de la respuesta inmune humoral.**

Uno de los procesos patológicos que se piensa sean instrumentos en la producción del daño al endotelio vascular es el anticuerpo anti-donador estimulado por las diferencias de histocompatibilidad donador-receptor. En efecto, el complemento, las inmunoglobulinas, los complejos antígeno-anticuerpo, y los anticuerpos anti-endotelio han sido identificados en algunos, pero no todas, las áreas de engrosamiento de la íntima y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares.(22,23)

Hess y cols; estuvieron entre los primeros que hicieron una asociación entre la aparición de anticuerpos para el tejido del donador y la aparición de arteriosclerosis del injerto en injertos de larga sobrevivencia.(24) Otros han confirmado estos hallazgos, incluyendo reportes de asociaciones positivas entre los pacientes con anticuerpos para tejido del donador y pérdida definitiva del injerto.(25) Los niveles circulantes de anticuerpos anti-donador son observados comúnmente después del trasplante, y aunque los anticuerpos podrían o no contribuir a los episodios de rechazo celular agudo, las asociaciones positivas que han sido establecidas entre anticuerpos y rechazo crónico sugieren que a niveles bajos, el daño vascular persistente de estos anticuerpos podrían ser de significancia clínica.

### **El impacto del panel reactivo de anticuerpos.**

Estudios anteriores han correlacionado el % reactivo del panel de anticuerpos (% RPA) y los anticuerpos anti-donador específicos con el pronóstico clínico.(26) Sin embargo, las determinaciones anticuerpos anti-donador estándar dependen de la disponibilidad de células blanco del donador y son, por lo tanto, autolimitadas.(27) Muchos estudios usan una prueba % RPA - citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) para delinear la aloinmunidad HLA. Los problemas con esta prueba incluyen el requerimiento de células viables, pobre reproducibilidad inter-laboratorio, problemas con el complemento, y más importantemente, la dificultad en la diferenciación de anticuerpos citotóxicos HLA-específicos de los no-HLA.(28)

### **FACTORES INDEPENDIENTES DEL ALOANTÍGENO.**

La evidencia para esta teoría proviene de varios modelos experimentales que incluyen estudios de re-trasplante por Tullius y cols.(29) En estos experimentos, los aloinjertos renales fueron re-trasplantados de regreso hacia al donador a varios intervalos después del injertamiento inicial para determinar a que estadio las lesiones crónicas podría ser revertidas por el retiro del impulso aloinmunológico continuo del huésped. Los cambios característicos del rechazo crónico fueron revertidos, pero no después de un periodo crítico, tiempo en el cual estos cambios, particularmente la fibrosis continuó empeorando. Las conclusiones extraídas de estos hallazgos son que los estadios tempranos del rechazo crónico parecen dependiente del aloantígeno y reversibles, mientras los estadios tardíos, presumiblemente independiente del aloantígeno, parecen irreversibles y progresivos.

### **El donador "marginal".**

Con la incrementada demanda de órganos, la presión para expandir los criterios para la aceptación de los donadores se ha intensificado. Esto, en cambio, ha impulsado a estudiar la relación entre donadores "marginales" y el desarrollo del rechazo crónico. Mucho de lo que concierne está basado en la teoría de la hiperfiltración de Brenner, la cual establece que una vez que la masa nefronal está

reducida a nivel críticamente bajo, ocurre daño al riñón como un resultado de la hipertrofia y la subsiguiente esclerosis de la nefronas hiperfuncionantes.(30) De particular interés son aquellos riñones con una baja masa renal para el peso del receptor, incluyendo aquellos de donadores pediátricos, mujeres, y negros, como también los de donadores mayores de 60 años. La hipótesis corolaria es que receptores mayores y hombres podrían tener sobrevida del injerto menor que receptores mujeres más pequeñas, posiblemente relacionado a una mayor demanda sometida por estos individuos sobre un injerto renal único parcialmente dañado sobre el tiempo. Varios estudios, tanto clínicos como experimentales han confirmado muchos de estos conceptos. En el trasplante clínico, tasas más bajas de sobrevida del injerto han sido reportadas cuando el injerto donado también era pequeño para el receptor.(31) Igualmente, la sobrevida de los injertos también está significativamente incrementada entre los receptores de riñones de donadores que murieron después de accidentes automovilísticos (principalmente individuos jóvenes) comparados con aquellos que murieron de causas no traumáticas (principalmente personas mayores que sufrieron catástrofes intracraneales).(32) En aloinjertos renales de ratas con reducción de masa, isoinjertos y riñones nativos, las características funcionales, morfológicas e inmunohistológicas del rechazo crónico evolucionan a un tasa relativamente acelerada independiente de la inmunogenicidad del injerto.(33) Idealmente, podría ser benéfico comparar al donador y al huésped no solamente por criterios inmunológicos, sino también por adecuación física. En la práctica, sin embargo, esta conducta posee varios problemas. En la actualidad, no hay métodos para mediciones no invasivas del número de nefronas. Aunque el peso del aloinjerto renal o algunas medidas no podrían probar ser de valor práctico, estas medidas no podrían por si mismas proporcionar datos exactos acerca del número de nefronas, debido a que los estudios han demostrado que las cuentas glomerulares medias por riñón muestran un amplio rango de variación entre la población general.(34)

### **El papel de la muerte cerebral.**



La fuente principal para el trasplante de órganos sólidos son cadáveres quienes han sufrido daño extenso e irreversible al Sistema Nervioso Central secundario a hemorragia, infarto o trauma. Esta realidad de la práctica clínica está en contraste directo a la mayoría de los estudios experimentales, en los cuales animales vivos saludables son usados como donadores. Las observaciones clínicas que los órganos de donadores vivos, a pesar de su relación con el receptor, son superiores a aquellos de cadáveres sugieren un impacto de la muerte cerebral misma sobre su calidad. Aunque el conocimiento de los cambios sistémicos que ocurren después del daño masivo central es limitado, el interés en la fisiopatología de la condición está creciendo. Particularmente el efecto de la muerte cerebral sobre la función de los órganos periféricos ha llevado a un incrementado número de estudios clínicos y experimentales diseñados para elucidar el complejo de alteraciones hemodinámicas, neuro-hormonales e inmunológicas las cuales ocurren.

La muerte cerebral involucra un síndrome el cual incluye oscilaciones rápidas en presión sanguínea, hipotensión, coagulopatía, cambios pulmonares, hipotermia, y anormalidades electrolíticas. La terapia de soporte convencional durante este periodo generalmente involucra restauración y mantenimiento del volumen intravascular con la normalización del gasto cardíaco y la presión de perfusión para asegurar el transporte de oxígeno adecuado a los tejidos periféricos. Los modelos animales han demostrado que hay un incremento sistémico masivo en catecolaminas después de la muerte cerebral o daño central extenso, resultando en perfusión orgánica reducida y daño estructural.(35,36) Hay información contraria acerca de otros cambios hormonales durante y después del daño al sistema nervioso central, aunque muchos de los investigadores aceptan una asociación entre la muerte cerebral y al menos alguna interrupción del eje hipotalámico-pituitario.(37,38,39) Claramente, mucho permanece por ser aprendido acerca del papel de varias hormonas, sus efectos sobre los parámetros circulatorios y sobre los órganos periféricos, como también la necesidad de reemplazo hormonal en donadores potenciales con muerte cerebral.

## **El papel de la isquemia-reperfusión.**

La isquemia total de un aloinjerto es la suma del intervalo de isquemia caliente transitoria antes o durante la extirpación real del donador, la isquemia fría asociada a la preservación y almacenamiento, y a esa isquemia que ocurre durante el periodo de re-vascularización.(40) Tanto el insulto isquémico y los eventos de reperfusión post-isquémica contribuyen al daño tisular.(41) La sobrevida del aloinjerto renal cadavérico a largo plazo mejora significativamente cuando la superóxido dismutasa recombinante humana es administrada, sugiriendo la inhibición del daño por reperfusión por sus propiedades antioxidantes.(42) Aunque los mecanismos por los cuales estos insultos podrían contribuir a la muerte definitiva del injerto son poco claros todavía, la evidencia está creciendo que los eventos que rodean la extirpación del órgano, almacenamiento, e injerto podrían incrementar la inmunogenicidad del injerto por la sobre-regulación de antígenos CMH y desencadenar la cascada de moléculas de adhesión-citoquinas a influir el eventual desarrollo de vasculopatía obliterativa y fibrosis.

Después de la isquemia primaria, los eventos dependientes de la reperfusión contribuyen al agravamiento del daño parenquimatoso inducido por la isquemia por la prolongación de la isquemia focal (no reflujo) o por la acción de mediadores citotóxicos derivados de los leucocitos (reflujo paradójico) con leucocitos enlentecidos y adheridos a las células vasculares endoteliales.(43) Estas interacciones iniciales causan el tan llamado efecto de arrollamiento ("rolling"), el cual conduce a enlentecimiento progresivo del tráfico leucocitario por la pared vascular, adherencia de estas células circulantes al endotelio y su infiltración final hacia el tejido del injerto.

La selectina, una de una serie de moléculas de adhesión responsable para tales interacciones leucocitos-endotelio, que parece desencadenar eventos subsecuentes. Las selectinas no son expresadas bajo condiciones de reposo, sino son sobre-reguladas rápidamente después de la lesión, iniciando la unión neutrofilica, las adherencias leucocitarias y la infiltración celular.

La prolongada isquemia podría ser un factor de riesgo para el rechazo crónico. En un modelo experimental de rata, Munger y cols demostraron que el tiempo de isquemia reducido significativamente disminuye los cambios vasculares y glomerulares tardíos. Contrariamente, los niveles de creatinina se incrementan constantemente sobre el tiempo en ratas receptoras de aloinjertos de riñón, sometidos a isquemia prolongada.(44)

Los datos clínicos intentando correlacionar la lesión por isquemia-reperfusión con disfunción crónica del aloinjerto son más difíciles de interpretar. La sobrevida del injerto a 1 año está disminuida en órganos con función del injerto tardía, la principal manifestación clínica de la lesión por isquemia-reperfusión.(45) Además el tiempo de isquemia caliente correlaciona con el número de episodios de rechazo agudo reversibles en el primer año, posiblemente por el incremento de la inmunogenicidad del injerto.(46) Estos hallazgos son pertinentes al uso de la nefrectomía por laparoscopia para el trasplante de donadores vivos, donde hay el potencial para isquemia caliente prolongada.

### **El papel del envejecimiento celular.**

Una hipótesis alternativa ha sido propuesta por Halloran y cols., quienes discuten que el efecto definitivo de las interacciones inmunes y no inmunes en la disfunción crónica del aloinjerto es acelerar el proceso de envejecimiento en poblaciones celulares claves necesarias para curar y resolver el daño.(47) Como todos los organismos, las células, los tejidos y los órganos son mortales. Las células claves, incluyendo células endoteliales vasculares, células epiteliales renales, y células epiteliales bronquiales en los órganos trasplantados pierden su capacidad para proliferar, reparar el daño, conduciendo a atrofia focal, fibrosis, y pérdida de la reserva y función. El riñón envejecido muestra engrosamiento fibroso de la íntima de arterias pequeñas, atrofia tubular focal, fibrosis intersticial, esclerosis de los glomérulos e infiltración en parches de células inflamatorias crónicas, aunque admitidamente, algunos de estos cambios patológicos podrían ser secundarios a la co-morbilidad relacionada a la edad, incluyendo hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad vascular.(48,49) Estos cambios relacionados a

la edad no llegan ser limitantes en muchos individuos, pero podrían llegar a ser sintomáticos cuando la tensión “extra” empuja el proceso de reparación a su límite.

Aunque lejos de probarse, la teoría del envejecimiento celular podría bien explicar muchas de las observaciones clínicas relacionadas a la disfunción crónica del aloinjerto. La inflamación causada por el daño o rechazo no resueltos inducen tensión, el cual eventualmente agota la capacidad de reparar e induce envejecimiento celular en células de tasa limitada.(47)

En el campo del trasplante renal, la función del injerto alterada de trasplantes de donador cadáver versus trasplante de donador vivo, con compatibilidad HLA similares, podría reflejar el severo impacto de la muerte cerebral y el proceso de donación cadavérica sobre el envejecimiento. Igualmente, el peor pronóstico de los riñones de donadores marginales, como lo resumido previamente, podría reflejar el envejecimiento incrementado en estos órganos. La relación entre la función tardía del injerto y rechazo agudo podría ser atribuible a la incapacidad de los riñones con mecanismos de reparación exhaustos para terminar la respuesta al daño.

### **El papel de la infección por Citomegalovirus.**

Ha habido varios estudios que recientemente revisaron los efectos de la infección por Citomegalovirus (CMV) sobre el desarrollo de la disfunción crónica del aloinjerto. En modelos animales, se demostró que el CMV induce vasculopatía crónica, el ganciclovir demostró ser efectivo en la prevención y tratamiento del daño vascular inducido por CMV.(50) Las primeras observaciones clínicas confirmaron una asociación de enfermedad arterial coronaria en receptores de trasplante cardiaco con infección por CMV,(51) incluyendo tasas de pérdida del injerto e incidencia de muerte más elevadas en pacientes infectados con CMV.(52) Los ácidos nucleicos del CMV han sido identificados en las arterias coronarias de receptores de trasplante cardiaco con aterosclerosis acelerada severa del aloinjerto.(53) La infección aguda por CMV está asociada con una inflamación subendotelial de estructuras vasculares del aloinjerto tanto de el humano como en

la rata.(54) Igualmente, el rechazo vascular agudo en receptores de trasplante cardiaco infectados con CMV también ha sido asociado con la respuesta inflamatoria subendotelial en grandes arterias epicárdicas.(55) Estos estudios incrementan la sospecha que la inflamación de la pared vascular asociada a CMV podría jugar un papel en la lesión inmune hacia estructuras vasculares del aloinjerto y entonces contribuyen a arterioesclerosis del aloinjerto.

### **El papel de la hiperlipidemia.**

La hiperlipidemia es una complicación importante del trasplante de órganos sólidos, afectando hasta un 80 % de receptores de trasplante cardiaco (56) y a un 75 % de los receptores de trasplante de riñón.(57) Debido a que la patogénesis del rechazo crónico podría compartir muchas características con esa de la aterosclerosis sistémica, es lógico hipotetizar que la anomalías lipoproteicas podrían contribuir a la vasculopatía del aloinjerto.(58) Un incrementado riesgo de rechazo crónico en pacientes con hiperlipidemia se demostró primero en pacientes con trasplantes de corazón(59) y más tarde en trasplante renal.(60) Esta correlación ha sido confirmada en varios, aunque no todos los estudios subsecuentes.

Los estudios experimentales en animales han producido resultados contradictorios también. En un modelo de aloinjerto cardiaco en la rata, la hipercolesterolemia inducida por la dieta produjo marcado depósito de lípidos en áreas de engrosamiento de la íntima.(61) Sin embargo, el análisis morfométrico de las lesiones fallaron en demostrar una respuesta proliferativa celular muscular lisa significativamente diferente del grupo control. En un modelo de aloinjerto aórtico en la rata, la hipercolesterolemia en la ausencia de hipertrigliceridemia indujo alteraciones significativas en el metabolismo eicosanoide en la pared de los vasos trasplantados pero no resultó en algún aumento significativo de la generación de cambios ateroscleróticos en la íntima del aloinjerto.(62) En un estudio de aloinjerto aórtico en la rata subsiguiente por el mismo grupo, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia combinada inducida por la dieta resultaron en incrementada expresión de los factores de crecimiento, factor de crecimiento epidérmico y factor

de crecimiento como la insulina-1, como también una duplicación del engrosamiento de la íntima en el aloinjerto comparado con los controles.(63) Clínicamente, el retiro de esteroide está asociado con una reducción en el colesterol total.(64) Sin embargo, reducciones paralelas ocurren en todas las fracciones, incluyendo colesterol lipoproteínas de alta densidad (HDL), y permanece por ser determinado si los pacientes de quienes los esteroides han sido retirados disfrutan una reducción en el riesgo cardiovascular general.

### **El papel de los fármacos inmunosupresores.**

El papel de los medicamentos inmunosupresores sobre el desarrollo de rechazo crónico es controversial. La clase de drogas más frecuentemente implicada son los inhibidores de calcineurina, particularmente la CsA, basado en gran parte en la observaciones tempranas realizadas en el Programa de Trasplante Cardíaco Stanford.(65) Myers y cols., demostraron insuficiencia renal e incluso enfermedad renal estado terminal en receptores de trasplantes cardíacos inmunosuprimidos con CsA. Similarmente, los resultados histopatológicos de biopsias de protocolo a 2 años de pacientes que fueron incluidos en el Grupo de Estudio de Trasplante Renal US FK506 revelaron una ocurrencia significativamente más elevada de nefropatía crónica del aloinjerto en pacientes quienes presumiblemente experimentaron nefrotoxicidad por CsA o Tacrolimus.(5) Evidencia reciente que la CsA y el Tacrolimus activan genes que conducen a la síntesis del factor de crecimiento fibrogénico, el factor de crecimiento transformante- $\beta$ 1 (FCT- $\beta$ 1 ) ha proporcionado una explicación mecanística, en parte para esta hipótesis.(66) En contraste con las observaciones tempranas por Myers y cols., sin embargo, varios estudios han demostrado que el mantenimiento de la dosificación en la estrecha ventana terapéutica para la CsA puede estar asociado con función del órgano estable. La mucha evidencia compilada proviene de un ensayo multicéntrico demostrando una función renal estable en 1663 pacientes tratados con CsA seguidos por hasta 5 años.(67) Basados en estos datos, parece razonable hipotetizar que en elevadas, pero no en las dosis terapéuticas normales, las drogas inmunosupresoras: inhibidores de calcineurina, podrían poner en movimiento la elaboración de

factores de crecimiento pro-fibróticos que finalmente conducen a cambios histológicos asociados con disfunción crónica del aloinjerto.(16) Como mencionamos previamente, hay clara evidencia que las bajas dosis de mantenimiento de CsA están asociadas no solamente con rechazo agudo, sino también con el desarrollo de rechazo crónico y finalmente pérdida del injerto. Estos datos combinados con aquellos que implican la sobredosificación de CsA han llevado a algunos a estudiar el papel de la variable exposición a la CsA en el desarrollo de disfunción crónica. Kahan y cols. Recientemente revisaron retrospectivamente el perfil farmacológico seriado de un cohorte de 240 pacientes quienes habían sido tratados por más de 5 años con CsA.(68) Cuando los modelos de regresión logística fueron analizados, fue demostrado claramente que aquellos pacientes con la exposición a la droga más variable tenían la creatinina sérica más elevada, la disfunción orgánica mayor, y cuando disponibles, las biopsias con los hallazgos histológicos de nefropatía crónica del aloinjerto. Además, aquellos pacientes que experimentaron los coeficientes de variación mayores del 20% tenían los riesgos más elevados de rechazo crónico. Otros efectos de los medicamentos inmunosupresores que posiblemente conducen a disfunción crónica del aloinjerto están menos bien caracterizados, pero incluyen la diabetes mellitus post-trasplante y las anomalías lipídicas relacionadas a las dosis altas de esteroides. En un modelo animal de ablación renal, la hipertensión capilar glomerular es exacerbada por el tratamiento esteroide, conduciendo a falla renal progresiva. (69)

### **El papel de la hipertensión.**

El papel causal de la hipertensión en el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica ha sido bien establecido, y el control de la presión sanguínea reduce la tasa de descenso en la función en varias enfermedades renales. En trasplante renal, los estudios clínicos han confirmado una asociación entre hipertensión post-trasplante y pobre pronóstico del injerto.(70) Sin embargo, de estos estudios, parece que la disfunción del injerto más que la presencia de hipertensión es el mayor determinante del pronóstico del injerto. En un análisis

multivariado, la hipertensión sola no fue una variable significativa para la falla del injerto a 1 año post-trasplante.(71) Estudios experimentales en ratas han demostrado que los riñones rechazados crónicamente exhiben hipertensión glomerular.(72) El tratamiento con agentes anti-hipertensivos en estos modelos disminuye la presión capilar glomerular y sistémica y están asociados a una reducción en la proteinuria y mejoría en la sobrevida del injerto.(73) La histopatología muestra significativa aminoración de la mesangiolisis glomerular y glomérulo-esclerosis, y con la inhibición de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) y el bloqueo del receptor de Angiotensina 2, la inhibición de la aterosclerosis del injerto. El efecto benéfico probablemente resulta de la disminución de la presión capilar glomerular, debido a que la presencia de un riñón intacto del receptor el cual protege el injerto de la hipertensión glomerular pero no la sistémica, también confiere protección contra la glomérulo-esclerosis asociada al rechazo crónico.(74) Estos y otros estudios sugieren que los procesos hemodinámicos y medianos por A2 podrían jugar un papel pivote en la expresión de las lesiones glomerulares con mediación inmune de la disfunción crónica del aloinjerto.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Las causas de disfunción crónica del aloinjerto renal (DCAR) pueden ser subdivididas en factores dependientes e independientes del aloantígeno.

1) Los episodios de rechazo agudo, los cuales precipitan daño al injerto, tienen una significativa influencia sobre la DCAR, particularmente los episodios de rechazo agudo tardío o agudo vascular.

Aunque el daño relacionado al aloantígeno es de mayor importancia, los factores independientes del donador (antígeno) también juegan un papel significativo en la ocurrencia y progresión de la DCAR:



- 1) Las características relacionadas al donador (Ej. La edad y el tamaño de la compatibilidad) tiene un impacto negativo definitivo sobre el pronóstico final del aloinjerto renal.
- 2) Los eventos relacionado a la donación, tales como, el tiempo de isquemia prolongada, conduce a inducción de apoptosis y subsiguiente inflamación, que resultan en fibrosis o proliferación de células mesenquimatosas en el trasplante. Se ha demostrado que el tiempo de isquemia fría y la función tardía del injerto están relacionadas a un pobre pronóstico final del aloinjerto renal.
- 3) Las circunstancias post-trasplante –Ej., hipertensión y tensión por “estiramiento” (shear stress), hiperlipidemia y el estrés oxidativo- constituyen factores de progresión ejerciendo una carga sobre el injerto que contribuye a deterioro acelerado o envejecimiento prematuro de las unidades funcionales del riñón. Los agentes inmunosupresores usados para la prevención del rechazo agudo tienen diferentes efectos sobre el injerto. Los inhibidores de calcineurina , tales como, la Ciclosporina A y el Tacrolimus, podrían causar vasoconstricción de las arteriolas renales y relativa hipoxia subsecuente del riñón y fibrosis intersticial en una base a largo plazo; estos efectos colaterales nefrotóxicos parecen estar relacionados a la dosis.

A pesar de la causa de la lesión inicial, la patogénesis subsiguiente de la DCAR parece ser aproximadamente la misma. La lesión inmune, la lesión relacionada a la donación, la lesión por isquemia-reperfusión, la carga post-trasplante sobre al aloinjerto, la nefrotoxicidad pueden todos, facilitar las acciones de las citoquinas, factores de crecimiento y enzimas. Estos promueven los procesos proliferativos, de remodelación y fibrosis del aloinjerto renal que finalmente resultan en falla estado terminal del aloinjerto renal. Por lo que debido a que las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con el trasplante son elevadas, y que muchas de las complicaciones pueden ser prevenidas, o al menos tratadas más efectivamente, si son detectadas en forma temprana, consideramos importante una análisis de estas complicaciones.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existe daño vascular arteriolar en injertos renales, asociado a factores relativos al donador, al proceso de donación y al periodo post-trasplante, en pacientes con trasplante de aloinjerto renal?

### **4. HIPÓTESIS**

Los factores relativos al donador (antígeno), al proceso de donación y al periodo post-trasplante, se asocian a la presencia de alteraciones histopatológicas de la pared arteriolar predominantemente de las arteriolas pre-glomerulares en injertos renales de pacientes trasplantados en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

### **5. OBJETIVO GENERAL**

Asociar la presencia de daño histopatológico arteriolar en los pacientes con aloinjerto renal, y su correlación con los factores clínicos relativos al donador, al proceso de donación y al periodo post-trasplante, en pacientes con trasplante renal en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", durante el período de enero de 1998 a agosto del 2001.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar las alteraciones estructurales vasculares en biopsias de injertos renales tomadas por protocolo en el post-trasplante inmediato y para retiro de ciclosporina entre 6 y 18 meses post-trasplante.
- Correlacionar la presencia de daño vascular en el aloinjerto y los niveles de la presión arterial en pacientes con trasplante renal.
- Correlacionar la presencia de daño vascular en el aloinjerto, y el grado de dislipidemia en pacientes con trasplante renal.

- Correlacionar la presencia de daño vascular en el aloinjerto y la reserva funcional del mismo en pacientes con trasplante renal.

## **6. MATERIAL Y METODOS.**

- Diseño: Estudio transversal, observacional y retrospectivo, con una técnica de recolección de información cuantitativa.

### **Población**

- Pacientes con trasplante renal y función renal estable del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", a los que se les tomó una biopsia renal por protocolo pre-retiro del Inmunosupresor (el inhibidor de calcineurina: CsA) durante el período de enero de 1998 a agosto del 2001

### **Unidad de observación**

- Expedientes clínicos de pacientes con trasplante renal del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
- Biopsias de pacientes con trasplante renal del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

### **Criterios de Inclusión**

Pacientes:

- 1.- Con trasplante renal y función renal estable con una depuración de creatinina mayor de 30 mL/min y creatinina sérica menor de 2 mg/dl que cuenten con una biopsia renal inmediata post-trasplante y otra biopsia tomada pre-retiro del inmunosupresor entre 6 y 18 meses post-trasplante.
- 2.- Que nunca hayan tenido evidencia histológica o clínica de rechazo activo del injerto.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes

- 1.- Con terapia sustitutiva renal.
- 2.- Con evidencia histológica o clínica de rechazo activo del injerto

### **Muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia, incluyendo un total de 30 pacientes con trasplante renal, que cumplieran con los criterios de inclusión antes descritos.

n= 30

### **Variables**

En el área de consulta de externa se efectuó una 1<sup>a</sup>. revisión clínica inmediatamente a su egreso hospitalario y otra entre 6 y 18 meses postrasplante. Se obtuvieron de los expedientes las siguientes variables

1. Edad del donador y del receptor al momento del trasplante renal.
2. Presión arterial sistólica, diastólica y media.
3. Niveles de creatinina sérica.
4. Niveles de nitrógeno de urea sanguíneo (BUN).
5. Niveles séricos de Acido úrico.
6. Niveles séricos de Colesterol total
7. Niveles séricos de Triglicéridos.
8. Niveles séricos de ciclosporina A.
9. Depuración de creatinina (calculada según formulas estándar).
10. Proteinuria en recolección de orina de 24 horas.
11. Uso de antihipertensivos (Inhibidores de la enzima convertidora de A II, calcioantagonistas o antagonistas del receptor de AII)
12. Uso de diuréticos (De Asa, tiazídicos o ahorradores de potasio).
13. Biopsia inmediata post-trasplante.
14. Biopsia para valorar retiro de ciclosporina, según protocolo del departamento de Nefrología del INC.

### **Fuentes de información:**

La información obtenida para el presente estudio será a través de fuentes secundarias, es decir a través de los expedientes clínicos.

### **Estudios histopatológicos.**

El estudio de los tejidos se realizó en forma ciega. La revisión de las biopsias se llevó a cabo por un nefro-patólogo y un nefrólogo.

La 1ª. biopsia fue realizada en el post-trasplante inmediato, que se utilizó como control y la 2ª. Por indicación del protocolo de retiro temprano de ciclosporina A del Departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología

Ignacio Chávez, en cada uno de los pacientes. Todas las biopsias se realizaron por punción con aguja automática.

En cada biopsia se obtuvieron dos o tres cilindros de tejido que fueron procesados para microscopía de luz, microscopía electrónica e inmunofluorescencia directa de acuerdo a técnicas estandarizadas de rutina. Los cortes de microscopía de luz se tiñeron con hematoxilina y eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tinción tricrómica de Mallory y metenamina de plata de Jones. Se estudió de cada biopsia el número de glomérulos presentes por sección en cada espécimen. La inmunohistoquímica se realizó utilizando cortes de 4  $\mu\text{m}$ , desparafinados con el anticuerpo monoclonal contra  $\alpha$ -actina (Dako Corp. E.U.A.). Este es un anticuerpo monoclonal de Ratón Anti-Humano, [Clon 1A4, isotipo IgG2a], que reacciona con la isoforma  $\alpha$ -muscular lisa de la actina presente en las células musculares lisas de vasos y diferentes parénquimas, células mioepiteliales, pericitos y algunos células del estroma en el intestino, testículo y ovario. No reacciona con la actina de los fibroblastos ( $\beta$ - y  $\gamma$ -citoplásmicos), músculo estriado ( $\alpha$ -sarcómica), y miocardio ( $\alpha$ -citoplásmica).

La severidad del daño arteriolar se determinó con la tinción de PAS, de Jones, y por la inmuno-reacción ya descrita, contando el número de arteriolas preglomerulares tanto normales como con engrosamiento de la pared. Asimismo se categorizó el grado de engrosamiento arteriolar en: leve, moderado y severo.

### **Análisis estadístico.**

Los datos recolectados fueron capturados en una hoja de calculo del programa de excel, se codificó y ordenó la base de datos para posteriormente ser analizada en el programa SPSS. Inicialmente se realizó un análisis exploratorio de la base para conocer el comportamiento de las variables, y obtener frecuencias simples (media, mediana y moda) y distribución de frecuencias (desviación estándar) de todas las variables incluidas. Posteriormente se efectuaron correlaciones bivariadas con la prueba no paramétrica rho de Spearman de 2 colas, para cada grado de

engrosamiento arteriolar con las siguientes variables: Edad del receptor, edad del donador al momento del trasplante, tiempo post-trasplante transcurrido hasta la última revisión, Presión Arterial Sistólica, Presión Arterial Diastólica, Presión Arterial Media, niveles séricos de Creatinina sérica, niveles sérico de colesterol total, niveles séricos de triglicéridos, niveles séricos de Ciclosporina A, Depuración de creatinina, grado de proteinuria en 24 horas, el uso de Anti-HAS, y el uso de diuréticos, en ambas revisiones, y posteriormente las que alcanzaron significancia estadística se incluyeron en un análisis multivariado (de regresión logística). Valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

## **7. RESULTADOS.**

1. Se revisaron los expedientes clínicos de 156 pacientes con trasplante renal, durante el período ya mencionado, de los cuales se incluyeron 30 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Todos recibieron triple esquema inmunosupresor a base de Ciclosporina A, Azatioprina y Prednisona.
2. El 33.3% fueron mujeres y el 66.6 % correspondió al sexo masculino. La edad del receptor al momento del trasplante fue de  $28 \pm 9.60$  (18 – 52) años, el mayor grupo de edad fue el de 15 a 24 años. (*Grafica 1 y 2*).
3. La edad del donador al momento de la nefrectomía fue de  $37 \pm 12.11$  (20 – 60) años.
4. El tiempo de trasplante fue en promedio de  $10.16 \pm 3.48$  ( 6 – 18) meses.
5. El número de glomérulos analizables en la primera biopsia fue de  $12.8 \pm 9.6$  (1 – 25), y en la segunda biopsia fue de  $11.9 \pm 5.49$  (1 – 23). (*Cuadros 2 y 4*).

6. La variable clínica Proteinuria, se categorizó en 3 grupos: el primero: con un valor  $< 150$  mg/día que corresponde al valor normal, el segundo:  $>151$  mg/d y  $< 1$ g/día, y un tercero:  $>1$  g y  $< 3$  g/día. En la primera revisión se observó que un 76 % correspondían al grupo 1, 17% al grupo 2 y 7 % al grupo 3. En la segunda revisión un 80 % al 1er. grupo, y solamente 20 % al 2°. grupo.
7. El número de arteriolas pre-glomerulares engrosadas durante la primera biopsia en promedio fue de  $1.13 \pm 1.1$  (0 – 4), y en la segunda biopsia fue de  $4.83 \pm 2.19$  ( 1 – 11). Se realizó la Prueba t'' de student pareada observándose un incremento en el número de arteriolas engrosadas de 3.7 arteriolas con respecto a la primera medición, esta aseveración es altamente significativa,  $P < 0.001^*$ .
8. Se determinó como variable dependiente el engrosamiento arteriolar (arteriolas pre-glomerulares), la cual se categorizó en engrosamiento leve, moderado y severo.
  - 8.1 Para el engrosamiento arteriolar leve, en la segunda revisión alcanzaron significancia estadística: la Presión Arterial Diastólica ( $p < 0.041$ ), Presión Arterial Media ( $p < 0.034$ ), el nivel sérico de ciclosporina A ( $p < 0.039$ ) y el uso de diurético ( $p < 0.001$ ), sin embargo al incluirlas en un modelo de análisis multivariado (de regresión logística), no mantuvieron su significancia estadística. Fig. 1
  - 8.2 Para el engrosamiento arteriolar moderado, en la segunda revisión se observó tendencia a una asociación con significancia estadística en: la Presión Arterial Sistólica ( $p < 0.065$ ), el nivel sérico de ciclosporina A ( $p < 0.069$ ) y al incluirlas en un modelo de análisis multivariado (de regresión logística), no alcanzaron significancia estadística. Fig. 2
  - 8.3 Para el engrosamiento arteriolar severo, en la segunda revisión alcanzaron significancia estadística: el nivel sérico de colesterol total ( $p < 0.015$ ), la depuración de creatinina, ( $p < 0.041$ ), y tendencia a una



asociación significativa el nivel sérico de CsA ( $p < 0.083$ ) y al incluirlas en un modelo de análisis multivariado (de regresión logística), encontramos que conservaron significancia estadística la co-variables: la depuración de creatinina ( $p < 0.023$ ), con un OR 1.236, y el nivel sérico de colesterol total ( $p < 0.043$ ), con un OR 1.024. Fig. 3

**Cuadro No. 1 Variables clínicas  
(Primera Revisión)**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>D.S</b>	<b>V. min. – V. máx.</b>
Presión arterial sistólica mmHg	135.43	20.61	104-200
Presión arterial diastólica mmHg	87.33	12.42	58-122
Creatinina sérica mg/dL	1.50	0.30	0.94-1.93
Nitrógeno de Urea mg/dL	25.36	10.06	12.4-59.9
Ácido Úrico Sérico mg/dL	4.84	1.04	3-6.8
Colesterol mg/dL	198.7	51.83	125-350
Triglicéridos mg/dL	176.71	104.40	57-460
Depuración de Creatinina mL/min	55.31	18.93	32-99

**Cuadro No. 2 Hallazgos Histopatológicos  
(Primera Biopsia)**

<b>Variable</b>	<b>Media</b>	<b>D. estándar</b>	<b>V. mín – V. Máx.</b>
No. de glomérulos	12.8	7.09	1-25
Arteriolas pre-glomerulares Normales	3.93	2.58	1-11
Arteriolas pre-glomerulares Engrosadas	1.13*	1.16	0-4

**Cuadro No. 3 Variables Clínicas  
(Segunda Revisión)**

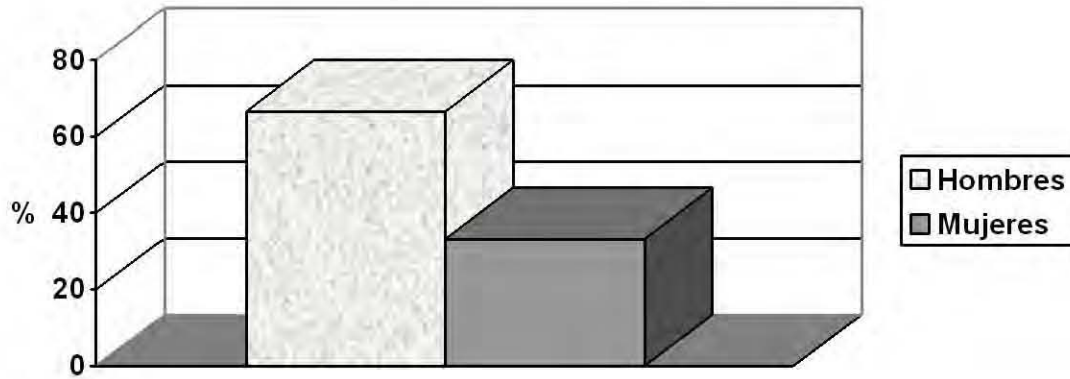
Variable	Media	D.S	V. mín. – V. máx.
Presión arterial sistólica mmHg	127.7	17.14	108-200
Presión arterial diastólica mmHg	81.83	8.82	68-100
Creatinina sérica mg/dL	1.66	0.42	1.14-2.75
Nitrógeno de Urea mg/dL	23.98	9.95	14-61.1
Ácido Úrico Sérico mg/dL	7.44	1.78	4.15-10.35
Colesterol mg/dL	190.6	45.65	123-336
Triglicéridos mg/dL	183.66	67.47	95-389
Depuración de Creatinina mL/min	53.9	15.88	29.1-90

**Cuadro No. 4 Hallazgos Histopatológicos  
(Segunda Biopsia)**

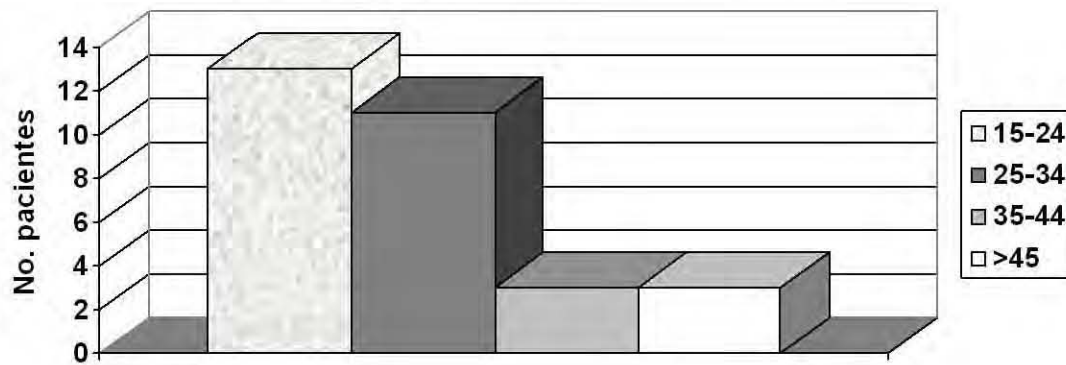
Variable	Media	D. Estándar	V. mín. – V. Máx.
No. de glomérulos	11.90	5.49	1-23
Arteriolas pre- glomerulares normales	1.73	1.36	0-4
Arteriolas pre- glomerulares engrosadas	4.83*	2.19	1-11

\* Prueba "t" de student pareada  $p < 0.05$ .

**Grafica 1. Distribución por género**



**Grafica 2. Distribución por edad (años)**



## HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

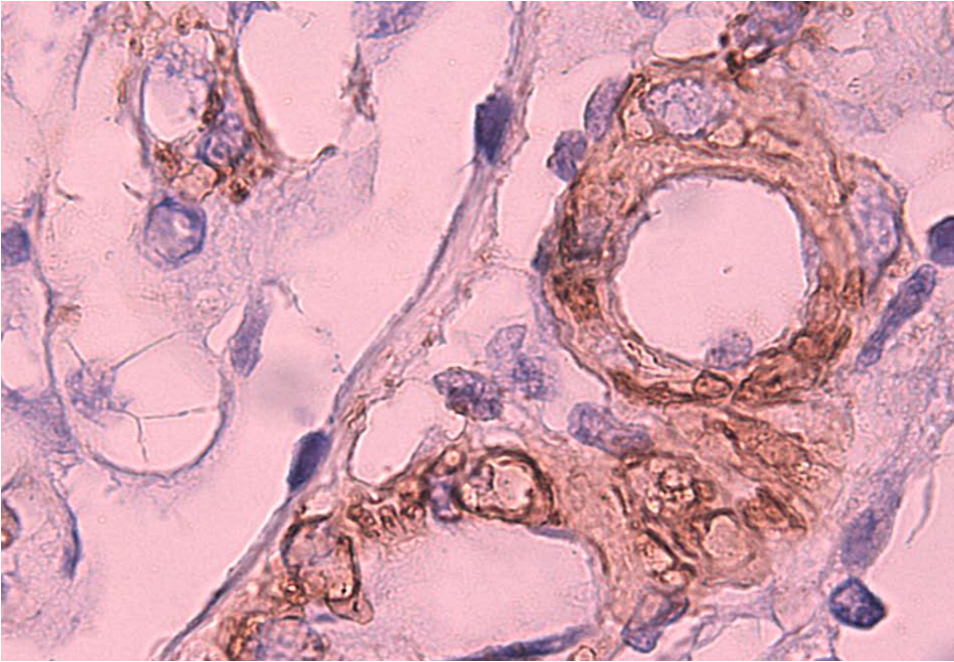


Fig. 1 Inmunohistoquímica. Anticuerpo monoclonal contra  $\alpha$ -actina (Dako Corp. E.U.A.). Muestra engrosamiento arteriolar pre-glomerular leve.

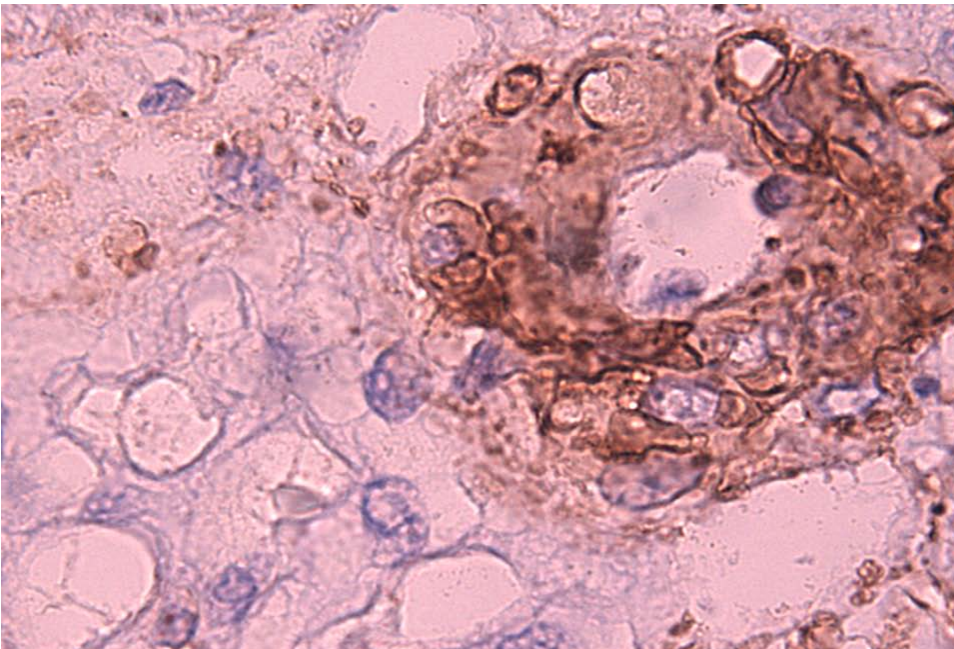


Fig. 2 Inmunohistoquímica. Anticuerpo monoclonal contra  $\alpha$ -actina (Dako Corp. E.U.A.). Muestra engrosamiento arteriolar pre-glomerular moderado.

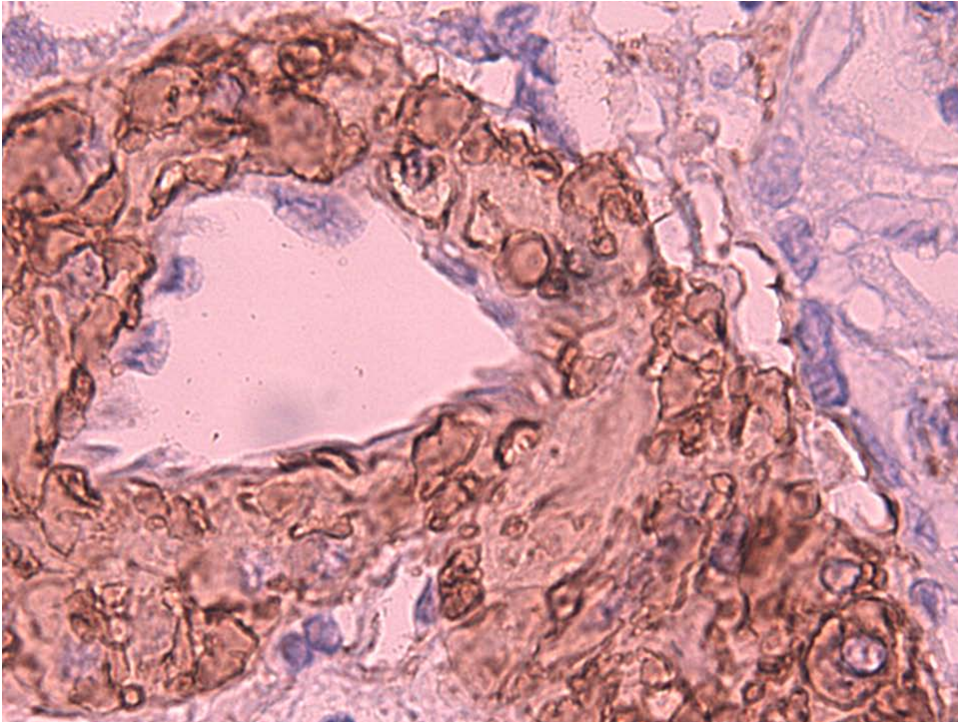


Fig. 3 Inmunohistoquímica. Anticuerpo monoclonal contra  $\alpha$ -actina (Dako Corp. E.U.A.). Muestra engrosamiento arteriolar pre-glomerular severo.

## 8. DISCUSION.

El daño temprano al aloinjerto se presenta en el compartimiento vascular y túbulo-intersticial, de lesiones pre-existentes en el riñón del donador, y de los eventos tales como el rechazo, el inicio tardío de la función del aloinjerto y un gran número de eventos ya previamente identificados. El daño crónico subsiguiente y la falla del aloinjerto reflejan todo el daño previo acumulado y la fibrosis intersticial crónica, la alteración vascular, el rechazo subclínico, y el daño por rechazo tardío. La DCAR puede ser conceptualizada como las secuelas del daño incrementado y acumulativo al aloinjerto. La duración de la sobrevida del aloinjerto es dependiente y predicha por la calidad del riñón trasplantado combinado con la intensidad, frecuencia e irreversibilidad de estas eventos dañinos.

En nuestra revisión encontramos como principales factores de riesgo para lesión vascular observada con el engrosamiento de la capa media de las arteriolas pre-glomerulares del aloinjerto, y estadísticamente significativos, los niveles séricos de colesterol total y como medida de la función del aloinjerto, la depuración de creatinina.

La vasculopatía o enfermedad de los vasos del injerto es una característica prominente de la disfunción crónica del aloinjerto (DCAR) y un obstáculo para la sobrevida a largo plazo de los riñones trasplantados. La vasculopatía del trasplante renal, típicamente inicia cuando tanto factores aloimmune-dependientes como independientes causan daño a las arterias del riñón. Causales al factor precipitante, el daño vascular arterial invariablemente conduce a remodelamiento y estrechamiento concéntrico luminal producido por el engrosamiento de la íntima.

El escenario típico involucra la inflamación en el sitio de la lesión acompañado por la liberación de citoquinas y factores de crecimiento que funcionan como mediadores químicos, estimulando a las células musculares lisas a proliferar y migrar a la íntima. Una vez en la íntima, las células musculares lisas son

conducidas a una mayor proliferación, con depósito de matriz extracelular. El resultado es el engrosamiento de la íntima, obstrucción al flujo, e isquemia tisular. Respecto a la asociación con dislipidemia, y apoyado por estudios previos, como el de Isoniemi y cols., demostraron que los pacientes con deterioro de la función del aloinjerto renal tenían niveles significativamente más elevados de colesterol total, y valores de triglicéridos post-trasplante que los pacientes sin deterioro de la función del aloinjerto renal.(75)

En otro estudio prospectivo, se demostró que los niveles de colesterol pre-trasplante elevados, promovían cambios como la DCAR en biopsias de aloinjerto renal a 6 meses, incluyendo un alto grado de hiperplasia de la íntima, hiper celularidad mesangial, y fibrosis intersticial. (76) Los niveles elevados de colesterol también estuvieron asociados con una sobrevida del injerto alterada.

Recientemente, en un análisis de riesgos proporcionales de Cox de 676 pacientes receptores de aloinjertos renales, Roodnat y cols., demostraron que el nivel sérico de colesterol total a 1 año post-trasplante era un predictor significativo independiente de la sobrevida general del aloinjerto renal, la sobrevida del aloinjerto ajustada por defunción, y la sobrevida del paciente,(77) con una asociación entre niveles altos de colesterol y peor pronóstico.

El colesterol muy probablemente asume un papel importante en la patogénesis de la DCAR. Los niveles de colesterol LDL y, en particular, el colesterol LDL oxidado promueve la sobre-regulación de factores quimio-atractivos de monocitos(78), moléculas de adhesión(79-81), factores de crecimiento (82, 83), y proteínas de la matriz extracelular (84, 85). El colesterol LDL modificado oxidativamente podría ser el factor hiperlipidémico en el proceso de la DCAR. El colesterol LDL modificado oxidativamente afecta a las células mesangiales renales, células endoteliales, células musculares lisas, monocitos, macrófagos, y células T en formas que pueden acelerar la proliferación celular mesangial y la glomeruloesclerosis como también facilitar el remodelamiento vascular y la vasculopatía. (78, 86-88).

Por otro lado, un marcador clínico de la función del aloinjerto, medida por la depuración de creatinina, y que nuestro estudio podría predecir la pérdida progresiva de la función renal, debido a su correlación con el engrosamiento severo de las arteriolas renales, que podrían conducir a la esclerosis vascular, en etapas posteriores post-trasplante.

En un estudio previo de cambios vasculares renales de riñones nativos, se demostró que la pérdida crónica de la función renal esta acompañada por la proliferación de la íntima de las arteriolas renales, aún en ausencia de hipertensión. (80) Esta incrementada proliferación de la íntima no podría ser explicada por las diferencias en la edad, el tabaquismo, o los niveles de colesterol.

Sin embargo, otros factores han demostrado estar involucrados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular en falla renal. Los perfiles de lípidos llegan a ser más aterogénicos e incrementan el estrés oxidativo, como lo hacen los niveles de citoquinas, y los niveles de varias sustancias promotoras del crecimiento tales como la Angiotensina II, la endotelina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento endotelial vascular (13-16). Este último podría especialmente estar involucrado en la proliferación muscular lisa, la cual frecuentemente está presente en la expansión de la íntima de las arterias renales.

El incrementado engrosamiento de la pared arteriolar en la ausencia de la hipertensión también esta de acuerdo con los estudios en animales urémicos. En varios estudios, la progresión como también la regresión inducida por el tratamiento, de la hipertrofia de las arteriolas cardiacas se demostró ser, al menos en parte, independiente de la presión sanguínea.(16-18)

Una de las principales limitantes del estudio, es el tamaño de la muestra, ya que no permite observar asociaciones altamente significativas entre la co-variables independientes y la variable dependiente que este caso es el engrosamiento arteriolar.

Existen diversos estudios que apoyan la asociación entre múltiples factores de riesgo para lesión y deterioro de la función del aloinjerto, y de su sobrevida



misma, por lo tanto es necesario que investigaciones futuras se incluyan un mayor número de sujetos de investigación a fin de obtener mayor solidez estadística en las conclusiones y recomendaciones emitidas.

## **9. CONSIDERACIONES ETICAS**

La información se manejó en forma estrictamente confidencial. Los nombres de los pacientes se mantuvieron en el anonimato.

## **10. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

En este proyecto se realizaron muestras biológicas, así como las biopsias renales, obteniendo previamente el consentimiento informado del paciente el cual se anexa al expediente.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

1. US Renal Data System: USRDS 1999 annual data report: The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, Bethesda, MD, 1999.
2. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, et al: Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 a 1996. N Engl J Med 342:605-612, 2000.
3. Sayegh M, Vela JP, Womer KL: Chronic Allograft Dysfunction: Mechanisms and New approach to therapy: Semin Nephrol 20 (2): 126-147, 2000.
4. Sayegh M: Why do we reject a graft? Role of indirect allorecognition in graft rejection: Kidney International 56:1967-1979, 1999.
5. Solez K, Vicenti F, Filo RS: Histopathologic findings from 2-years protocol biopsies from U.S multi-center kidney transplant trial comparing Tacrolimus versus Cyclosporine: A Report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. Transplantation 66:1736-1740, 1998.

6. Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: Perspectives for the 1990's. *Nature* 362:801-809, 1993.
7. Tullius SG, Tilney NL: Both alloantigen-dependent and –independent factors influence chronic allograft rejection. *Transplantation* 59:313-318, 1995.
8. Cecka J: Early rejection: Determining the fate of renal transplants. *Transplant Proc* 23:1263, 1991.
9. Gulnaker A, Macdonald A, Sungurtekin U, et al: The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcomes in recipients of first cadaver kidney transplants. *Transplantation* 53:323-8, 1992.
10. Lindholm A, Ohlman S, Albrechtsen D, et al: The impact of acute rejection episodes on long-term graft function and outcome in 1347 primary renal transplants. *Transplantation* 56:307-15, 1993.
11. Matas A, Gillingham K, Sutherland D: Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function. *Transplantation* 55:757, 1993.
12. Matas A, Gillingham K, Payne W, et al: The impact an acute rejection episode on long-term renal allograft survival (t1/2). *Transplantation* 57:857-9, 1994.
13. Basadona G, Matas A, Gillingham K, et al: Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 55:993-5, 1993.
14. van Saase J, van der Woude F, Thoroggod J, et al: The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection *Transplantation* 59:1280-5, 1995.
15. Chavers B, Mauer M, Gillingham H. Histology of acute rejection (AR) impacts renal allograft survival (GS) in patients (pts) with a single rejection episode (SRE). *J Am Soc Nephrol* 6:1076, 1995.
16. Almond P, Matas A, Gillingham K, et al: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55:752-6, 1993.

17. Guyot C, Nguyen J, Cochat P, et al: Risk factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients. *Pediatric Nephrology* 10:723-7, 1996.
18. Ratcliffe PJ, Dudley CR, Higgins RM, et al: Randomised controlled trial of steroid withdrawal in renal transplant recipients receiving triple immunosuppression. *Lancet* 348:643-8, 1996.
19. Cecka J: The UNOS scientific transplant registry-Ten years of kidney transplants. *Clin Transpl* 4:1-14, 1997.
20. Sayegh MH, Carpenter MH: Role of indirect allorecognition in allograft rejection. *Int Rev Immunol* 123:221-229, 1996.
21. Sayegh MH, Turka LA: The role of T cell costimulatory activation in transplant rejection. *N Engl J Med* 338:1813-1821, 1998
22. Rose M: Antibody mediated rejection following cardiac transplantation. *Transplantation Reviews* 7:140, 1993.
23. deHeer E, Davidoff A, van der Wal A, et al: Chronic renal allograft rejection in the rat. Transplant-induced antibodies against basement membrane antigens. *Lab Invest* 70:494-502, 1994.
24. Hess M, Hastillo A, Mohanakumar T, et al: Accelerated atherosclerosis in cardiac transplantation: Role of cytotoxic B-Cell antibodies and hyperlipidemia. *Circulation* 68:1194-101, 1983.
25. Rose E, Smith C, Petrossian G, et al: Humoral immune responses after cardiac transplantation: Correlation with fatal rejection and graft atherosclerosis. *Surgery* 106:207-8, 1989.
26. Suci-Foca N, Reed E, Marboe C, et al: The role of anti-HLA antibodies in heart transplantation. *Transplantation* 51:716-24, 1991.
27. Kerman R: Can we predict chronic rejection? Humoral immune monitoring assays. *Graft* 1:66-68, 1998 (suppl II).
28. Zachary AA, Griffin J, Lucas DP, et al: Evaluation of HLA antibodies with the PRA-STAT tests. An ELIA test using soluble HLA class I molecules. *Transplantation* 60:1600-6, 1995.

29. Tullius SG, Hancock WW, Heeman U, et al: Reversibility of chronic renal allograft rejection. Critical effect of time after transplantation suggests both host immune dependent and independent phases of progressive injury. *Transplantation* 58:93-99, 1994.
30. Brenner B, Meyer T, Hostetter T: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 11:652, 1982.
31. Yuge J, Cecka J: Sex and effects in renal transplantation, in Terasaki P (ed): *Clinical Transplants 1991*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1992, pp 257.
32. Brenner BM, Milford EL: Nephron underdosing: A programmed cause of chronic renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 21:66, 1993.
33. Heeman U, Azuma H, Tullius S, et al: The contribution of reduced functioning mass to chronic kidney allograft dysfunction in rats. *Transplantation* 58:1317-22, 1994.
34. Nyengaard J, Bendtsen T: Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 232:194-201, 1992.
35. Herijgers P, Leunens V, Tjandra-Maga T, et al: Changes in organ perfusion after brain death in the rat and its relation to circulating catecholamines. *Transplantation* 62:330-5, 1996.
36. Shivalkar B, Loon JV, Wieland W, et al: Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation* 87:230-9, 1993.
37. Bitter H, Kendall S, Chen E, et al: Endocrine changes and metabolic responses in a validated canine brain death model. *J Crit Care* 10:56-63, 1995.
38. Gramm H, Meinhold H, Bickel U, et al: Acute endocrine failure after brain death? *Transplantation* 54:851-7, 1992.

39. Hagl C, Szabo G, Sebening C, et al: Is the brain death related to endocrine dysfunction an indication for hormonal substitution therapy in the early period? *Eur J Med Res* 2:437-40, 1997.
40. Waaga A, Rocha A, Tilney B: Early risk factors contribution to the evolution of long-term allograft dysfunction. *Transplantation Rev* 11:208-216, 1997.
41. Land W, Messmer K: The impact of ischemia/reperfusion injury on specific and non-specific early and late chronic events after transplantation. *Transplantation Rev* 10:108-127, 1997.
42. Land W, Schneeberger H, Schleibner S, et al: The beneficial effect of human recombinant superoxide dismutase on acute and chronic rejection events in recipients of cadaveric renal transplants. *Transplantation* 57:211-7, 1994.
43. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, et al: The cytokine-adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the kidney inhibition by a soluble P-selectin ligand. *J Clin Invest* 99:2682-2690, 1997.
44. Munger K, Coffman T, Griffiths R, et al: The effects of surgery and acute rejection on glomerular hemodynamics in the transplanted rat kidney. *Transplantation* 55:1219-24, 1993.
45. Almond P, Matas A, Canafax D: Fixed-rate reimbursement fails to cover cost for patients with delayed graft survival. *Transplant Proc* 16:270, 1983.
46. van Es A, Hermans J, Bockel Jv, et al: Effect of warm ischemia time and HLA (A and B) matching on renal cadaveric graft survival and rejection episodes. *Transplantation* 36:255-8, 1983.
47. Halloran P: An alternative view of injury and chronic allograft dysfunction: The case for cellular senescence. *Graft* 1:37-40, 1998 (suppl II).
48. Fliser D, Franek E, Joest M, et al: Renal function in the elderly: impact of Hypertension and cardiac function. *Kid Int* 51:1196-1204, 1997.
49. Epstein M: Aging and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 7:1106-1122, 1996.

50. Lemstrom K, Sihvola R, Bruggeman C, et al: Cytomegalovirus infection-enhanced cardiac allograft vasculopathy is abolished in DHPG prophylaxis in the rat. *Circulation* 95, 2614-2616, 1997.
51. McDonald K, Rector T, Braulin E, et al: Association of coronary artery disease in cardiac transplant recipients with cytomegalovirus infection. *Am J Cardiol* 64:359-62, 1989.
52. Koskinen P, Lemstrom K, Mattila S, et al: Cytomegalovirus infection associated accelerated heart allograft arteriosclerosis may impair the late function of the graft. *Clin Transplant* 10:487-93, 1996.
53. Hruban R, Wu T, Beschoner W, et al: Cytomegalovirus nucleic acids in allografted hearts. *Hum Pathol* 21:981-2, 1990.
54. Koskinen P, Lemstrom K, Bruggeman C, et al: Acute cytomegalovirus infection induces a subendothelial inflammation (endotheliolitis) in the allograft vascular wall. A possible linkage with enhanced allograft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 144:41-50, 1994.
55. Normann S, Salomon D, Leelachaikul P, et al: Acute vascular rejection of the coronary arteries in human heart transplantation: pathology and correlations with immunosuppression and cytomegalovirus infection. *J Heart Lung Transplant* 10:674-87, 1991.
56. Ballantyne C, Radovancevic B, Farmer J, et al: Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of the 6-year experience with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol* 19:1315-21, 1992.
57. Ong C, Pollock C, Caterson R, et al: Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. *Medicine* 73:215-23, 1994.
58. Kobashigawa J, Kasiske B: Hyperlipidemia in solid organ transplantation. *Transplantation* 63:331-338, 1997.
59. Gao S, Schroeder J, Alderman E, et al: Clinical and laboratory correlates of accelerated coronary artery disease in the cardiac transplant patient. *Circulation* 76:V56-61, 1987.

60. Isoniemi H, Nurminen M, Tikksnen M, et al: Risk factors predicting chronic rejection of renal allograft. *Transplantation* 57:68-72, 1994.
61. Adams D, Karnovsky M: Hypercholesterolemia does not exacerbate arterial intimal thickening in chronically rejecting rat cardiac allografts. *Transplant Proc* 21:437-9, 1989.
62. Mennander A, Tikkanen M, Raisanen-Sokolowski A, et al: Chronic rejection in rat aortic allografts. IV; Effect of hypercholesterolemia in allograft arteriosclerosis. *J Heart Lung Transplant* 12:123-31, 1993.
63. Raisanen-Sokolowski A, Tilly-Kiesi M, Ustinov J, et al: Hyperlipidemia accelerates allograft arteriosclerosis (chronic rejection) in the rat. *Arterioscler Thromb* 14:2032-42, 1994.
64. Hricik DE, Bartucci MR, Mayes JT, et al: The effects of steroid withdrawal on the lipoprotein profiles of cyclosporine treated kidney and kidney-pancreas transplant recipients. *Transplantation* 54:868-71, 1992.
65. Myers B, Ross J, Newton L, et al: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
66. Han C, Imamura M, Hashino S, et al: Differential effects of the immunosuppressants cyclosporine A, FK 506, and KM 2210 on cytokine gene expression. *Bone Marrow Transplant* 15:733-39, 1995.
67. Burke J, Pirsch J, Ramos E, et al: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 331:358-363, 1994.
68. Kahan B, Welsh M, Schoenberg L, et al: Variable oral absorption of cyclosporine A. A biopharmaceutical risk factor for chronic renal allograft rejection. *Transplant* 62: 599-606, 1996.
69. Gardia D, Rennke H, Brenner B, et al: Corticosteroid therapy amplifies glomerular injury in rats with renal obliteration. *J Clin Invest* 80:867, 1987.
70. Cheigh JS, Haschemeyer RH, Wang JC, et al: Hypertension in the kidney transplant recipients. Effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2:341-8, 1989.

71. Vianello A, Mastrosimone S, Calconi G, et al: The role of hipertensi3n as damaging factor for kidney graft under cyclosporine therapy. *Am J kidney Dis* 21:79-83, 1993.
72. Kingma I, Chea R, Davidoff A, et al: Glomerular capillary pressures in long-surviving rat renal allograft. *Transplantation* 56:53-60, 1993.
73. Benediktsson H, Chea R, Davidoff A, et al: Antihypertensive drugs treatment in chronic renal allograft rejection in the rat. Effect on structure and function. *Transplantation* 62:1634-42, 1996.
74. Dixon BS, Dennis MJ: Interaction of kinins and captopril in regulating arterial smooth muscle cells proliferation. *Kidney Int* 61:S14-7, 1997 (suppl).
75. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, et al. Risk factor chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 57: 68, 1994.
76. Dimeny E, Whalberg J, Lithell H, Fellstr[om B. Hyperlipidemia in renal transplantation –risk factor for long-term graft outcome. *Eur J Clin Invest* 25:574, 1995.
77. Roodnat JI, Mulder PGH, Zietse R, et al. Cholesterol as an independent predicto outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69:1704, 2000.
78. Kamanna VS, Pai R, Roh DD, Kirschenbaum MA. Oxidative modification of low-density liprotein enhances the murine mesangial cell cytokines associated with monocyte migration, differentiation, and proliferation. *Lab Invest* 74:1067, 1996.
79. Kita T. Kume N, Horiuchi H, Arai H, Yokode M. Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Res Clin Prac* 45:123, 1999
80. Gebuhrer V, Murphy JF, Bordet JC, Reck MP, McGregor JL. Oxidized low-density lipoprotein induces expression of P-selectin (GMP140/PADGEM/CD62) on human endothelial cells. *Biochem J* 306(Pt 1):293, 1995.



81. Khan BV, Parthasarathy SS, Alexander RW, Medford RM. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokine-activated vascular cell adhesion molecule-1 gene expression in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 95:1262, 1995.
82. Nishida Y, Oda H, Yorioka N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation. *Kidney Int (suppl)* 71:S51, 1999.
83. Ding G, van Goor H, Ricardo SD, Orłowski JM, Diamond JR. Oxidized IDL stimulates the expression of TGF-beta and fibronectin in human glomerular epithelial cells. *Kidney Int* 51:147, 1997.
84. Roh DD, Kamanna VS, Kirschenbaum MA. Oxidized modification of low-density lipoprotein enhances mesangial cell protein synthesis and gene expression of extracellular matrix proteins. *Am J Nephrol* 18:344, 1998.
85. Stiko-Rahm A, Hultgardh-Nilsson A, Regstrom J, Hamsten A, Nilsson J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 12:1099, 1992.