



11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

22
Zej

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN

FACTORES DE RIESGO Y PRONOSTICO EN LA
HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE
RENAL: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

T E S I S

PRESENTADA POR:
DR. ALFREDO CHEW WONG
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



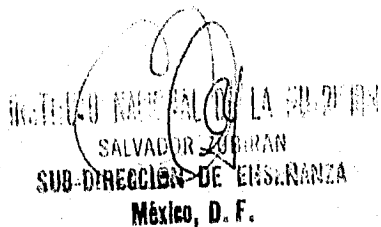
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

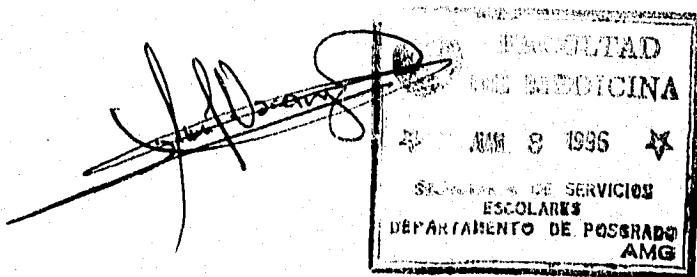
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**



**FACTORES DE RIESGO Y PRONOSTICO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL
POSTRASPLANTE RENAL: EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN.**



TESIS PRESENTADA POR: Dr. Alfredo Chew Wong
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA.
TUTOR DE TESIS: Dr. José Ricardo Correa Rotter.
ASESOR DE TESIS: Dra. Marcela Abasta Jiménez

DEDICATORIAS

**Alma y Freddy por darme amor, comprensión y ánimo
para alcanzar una de las metas importantes en mi vida.**

A mis padres, hermanos y tías por su amor, apoyo y ejemplo.

INDICE

CONTENIDO	PAGINA
I.- Introducción.....	3
II.- Justificación.....	6
III.- Objetivos.....	7
IV.- Pacientes y Métodos.....	7
V.- Análisis estadístico.....	9
VI.- Resultados.....	9
VII.- Discusión.....	19
VIII.- Conclusiones.....	23
IX.- Referencias bibliográficas.....	24

INTRODUCCION.

La hipertensión arterial postrasplante (HAPT) es un evento frecuente y factor de riesgo para la disminución de la supervivencia del injerto (1-3), sin embargo no se ha establecido si esto es por efecto deletéreo de la hipertensión en la estructura y función del mismo o si es la hipertensión un marcador de la misma enfermedad renal (4). Así mismo, la HAPT constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis (5), lo que conlleva a padecer enfermedad cardíaca y cerebrovascular, aumentando la morbi-mortalidad en estos pacientes de tres a diez veces más que en la población general (6-9).

La incidencia de hipertensión en el período postrasplante inmediato es de aproximadamente un 80% (10,11). En la mayoría de los pacientes las cifras de presión disminuyen gradualmente conforme se disminuye la dosis del esteroide. La prevalencia de la HAPT a largo plazo es de alrededor de 50%, cuando los pacientes reciben inmunosupresión de mantenimiento sin ciclosporina A (CyA) y aproximadamente de 60 a 80% cuando la CyA se incluye en el tratamiento (3, 6, 11, 12).

Comúnmente la HAPT es de grado leve a moderado, sin embargo en algunas series se ha reportado HAPT grave o acelerada en 10 a 20% de los casos (11, 13). Diversos estudios han mostrado una menor prevalencia de HAPT en pacientes trasplantados de donador vivo relacionado, en aquellos con nefrectomía de los riñones nativos pretrasplante y en los pacientes con función renal postrasplante adecuada (creatinina sérica < 2 mg/dl) (14-16).

En los pacientes con trasplante renal de larga evolución con injerto procedente de donador cadavérico, así como en aquellos con presencia de riñones nativos, con uso de ciclosporina A (CyA) y con deterioro de la función del injerto se presenta un aumento en la prevalencia de HAPT (14, 15, 18, 19).

Otros factores de riesgo que se han asociado menos frecuentemente a un incremento en la prevalencia de HAPT son : edad avanzada, sexo masculino, aumento de peso corporal, aparición de glomerulonefritis de novo, recurrencia de la enfermedad renal pretrasplante (glomerulonefritis, diabetes mellitus, etc.) y empleo de dosis elevadas del esteroide (14,17).

Otro factor de riesgo que postularon Manfro y cols. como importante para el desarrollo de HAPT es la presencia de hipertensión arterial pretrasplante. En su estudio encontraron una prevalencia de HAPT en un 85% de los pacientes previamente hipertensos contra un 42% en aquellos previamente normotensos, no encontrando una diferencia significativa en los demás factores de riesgo para HAPT entre ambos grupos (20).

La etiología de la HAPT es multifactorial, siendo el rechazo crónico, la administración crónica de CyA, la presencia de los riñones nativos y la estenosis de la arteria renal del injerto las causas más frecuentes (17). Los mecanismos por los cuales pueden producir hipertensión arterial los factores etiológicos antes señalados son:

a) En el caso de rechazo agudo y crónico se ha postulado que la hipertensión arterial es secundaria a activación del sistema renina angiotensina por el daño existente en el injerto (parenquimatoso y vascular).

b) Con respecto a la CyA diversos mecanismos para el desarrollo de hipertensión arterial han sido informados, tanto locales (injerto) como sistémicos. La vasoconstricción de la arteriola aferente y el aumento de reabsorción de sodio (Na) en el túbulo proximal renal son efectos de CyA sobre el injerto. (21-23). Por otra parte, la estimulación del sistema nervioso simpático (24), así como un efecto vasoconstrictor generalizado en músculo liso que afecta la circulación sistémica y las resistencias vasculares periféricas, son efectos sistémicos de CyA reportados en algunos estudios. No se conoce exactamente como la CyA produce dichos efectos sistémicos; la liberación de sustancias vasoactivas como el tromboxano y la endotelina son mecanismos sugeridos (25,26).

c) La presencia de los riñones nativos es una causa de HAPT renal clásicamente descrita; el mecanismo por el cual se produce hipertensión arterial no está bien definido. La excesiva producción de renina por los riñones nativos ha sido señalada como el principio fisiopatológico básico para el desarrollo de HAPT renal (27), sin embargo se han encontrado niveles de renina normales o bajos en pacientes con HAPT renal secundaria a la presencia de riñones nativos (28,29). Converse y cols. sugirieron el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático como probable mecanismo fisiopatológico (30). Otros autores reportaron una sobreactivación del sistema kinina-kallicreína (31) o un incremento de la producción de metabolitos del ácido araquidónico (32).

d) La estenosis de la arteria renal del injerto es otra entidad responsable de la presencia de HAPT renal. El daño isquémico por la estenosis arterial en el riñón trasplantado produce un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina.

Otras causas menos frecuentes son la recurrencia de glomerulonefritis en el injerto, el rechazo agudo, la obesidad y uso de esteroides (postoperatorio inmediato).

El tratamiento de la HAPT renal varía dependiendo de la condición médica pretrasplante del paciente y su respuesta a la terapia. Los bloqueadores de los canales del calcio teóricamente son los medicamentos de elección para tratar la HAPT renal, principalmente la secundaria al uso de CyA debido a que su acción sobre la hemodinámica renal se contraponen a los de la CyA (33) y bloquea el efecto vasoconstrictor del tromboxano (34). De éstos fármacos los más usados son las dehidropiridinas (felodipina, nifedipina, nicardipina, amlodipina e isradipina), ya que tienen la ventaja de que no interactúan con CyA (excepción de nicardipina) (35), contrario a lo que sucede con la administración de diltiazem y verapamil, los cuales aumentan los niveles séricos de CyA por bloqueo de su metabolismo hepático en el citocromo P-450 (36).

Los diuréticos son ampliamente usados en los pacientes con trasplante renal para controlar el edema y como tratamiento coadyuvante en la HAPT renal. La prescripción de diuréticos de asa se recomienda cuando la filtración glomerular se encuentra por debajo de

30 ml/min en éstos pacientes (35). Los bloqueadores beta adrenérgicos pueden ser usados en los pacientes trasplantados con aumento del tono simpático y taquicardia (35).

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina reducen la eritropoyesis en pacientes trasplantados con hipertensión y eritrocitosis (37). sin embargo se deben usar con cautela cuando se prescriben simultáneamente con CyA. Lo anterior es debido a que producen dilatación de la arteriola eferente, lo que puede interferir con la autorregulación por el empleo de CyA y provocar disminución de la filtración glomerular por disminución en la presión de perfusión glomerular; aunque es raro que la disminución de la filtración glomerular sea clínicamente significativa (38,39).

La nefrectomía de los riñones nativos actualmente no es una medida terapéutica frecuente y usualmente no se necesita para el control de la presión arterial. En ciertas situaciones como poliquistosis renal o quistes renales adquiridos en diálisis con policitemia e hipertensión arterial, la nefrectomía de los riñones nativos tiene una clara indicación.

En aquellos pacientes trasplantados con estenosis clínicamente significativa de la arteria renal del injerto, la medida terapéutica de elección es la angioplastia transluminal y en los casos refractarios a éste tratamiento, la corrección quirúrgica está indicada.

JUSTIFICACION.

La HAPT es un factor de riesgo que puede disminuir la sobrevida del injerto y aumentar la morbi-mortalidad en los pacientes trasplantados. En virtud de lo anterior es importante conocer el efecto de la hipertensión arterial en la evolución postrasplante de la población con trasplante renal del INNSZ.

OBJETIVOS.

- 1.- Conocer la prevalencia de HAPT en nuestra población de pacientes con trasplante renal.
- 2.- Explorar la existencia de factores de riesgo asociados al desarrollo de HAPT renal.
- 3.- Determinar el efecto de la HAPT sobre la función y sobrevida del injerto.

PACIENTES Y METODOS.

TIPO DE ESTUDIO: Retrospectivo, descriptivo y longitudinal.

POBLACION: Todos los pacientes con trasplante renal y riñón funcionando al momento del estudio y que definimos con una creatinina sérica (CrS) < 5 mg/dl registrados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán de 1983 a 1993.

SITIO: Departamentos de Nefrología y Metabolismo Mineral y Trasplantes del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

DISEÑO: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con trasplante renal efectuado entre 1983 y 1993, con un seguimiento mínimo de 6 meses posterior a la realización de su trasplante y con riñón funcionando.

El análisis de la población se dividió en dos etapas: A) pretrasplante y B) postrasplante.

A) En la etapa pretrasplante se consideró hipertensión arterial cuando se registró una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg por lo menos en dos consultas registradas o en caso de empleo de medicamentos antihipertensivos. Se definió como pacientes normotensos a aquellos que presentaron cifras de presión arterial < 140/90 mmHg sin tomar tratamiento antihipertensivo.

En la etapa pretrasplante recabamos la presión arterial registrada en las dos últimas consultas y el día previo al trasplante renal, así como su tratamiento antihipertensivo en caso de tomar alguno.

Además, recolectamos los siguientes datos del expediente clínico: edad, sexo, el tipo de donador (vivo relacionado, emocionalmente relacionado o cadavérico), el número de antígenos leucocitarios de histocompatibilidad (HLA) compartidos, presencia de los riñones nativos, etiología de la insuficiencia renal y el número de arterias del injerto.

B) En la etapa postrasplante consideramos hipertensión arterial cuando se registró una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg por los menos en dos consultas consecutivas o bien con el empleo de medicamentos antihipertensivos (bloqueadores de los canales del calcio, bloqueadores alfa y beta adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, agonistas alfa adrenérgicos y otros vasodilatadores periféricos). Se definió como pacientes normotensos a aquellos que presentaron cifras de presión arterial $<140/90$ mmHg sin tratamiento antihipertensivo o bien con hipertensión desde el inicio del período postrasplante renal por un tiempo que no excediera el 30% de su seguimiento total y que en el período restante se mantuviera con presión arterial $<140/90$ mmHg y sin tratamiento antihipertensivo. La presión arterial se analizó tomando en cuenta por separado la presión arterial diastólica y la sistólica debido a que los pacientes pueden presentar hipertensión arterial sistólica aislada o ambas.

En base a lo anterior dividimos a nuestra población en 2 subgrupos de estudio en la etapa postrasplante: los normotensos (NT) y los hipertensos (HT).

En la etapa postrasplante renal obtuvimos del expediente clínico los siguientes datos al mes, tres y seis meses, uno, tres, cinco y diez años después del trasplante: presión arterial, CrS, peso, así como medicamentos inmunosupresores y antihipertensivos utilizados.

Analizamos si existe una relación entre la presencia de HAPT renal y episodios de rechazo agudo, presencia de rechazo crónico, empleo de CyA, el tipo de donador de

acuerdo a compatibilidad y HLA compartidos, número de arterias del injerto, obesidad e historia de HTA pretrasplante para el desarrollo de HAPT renal. Otro punto que se analizó fue el requerimiento antihipertensivo en la etapa pre y postrasplante renal.

Se dió por concluída la participación en el estudio cuando los pacientes perdieron la función del injerto, que definimos como CrS > 5 mg/dl, así como en caso de pérdida al seguimiento del paciente o muerte.

ANALISIS ESTADISTICO.

Las variables discretas se analizaron con prueba de t no pareada y ANOVA. Las variables categóricas se analizaron mediante prueba de chi² y razón de momios, así como análisis de regresión logística para conocer el efecto de cada una de las variables sobre la evolución de la hipertensión arterial en el período postrasplante.

Se realizó un análisis de sobrevida de Kaplan-Meier para analizar el efecto de la hipertensión en la sobrevida del injerto.

RESULTADOS.

De Enero de 1983 a Diciembre de 1993 se realizaron 246 trasplantes en 237 pacientes. Se incluyeron en el estudio 195 pacientes con sólo un trasplante y 10 pacientes con dos trasplantes (total de 205 pacientes y 215 seguimientos) y fueron excluídos 31 pacientes, por las siguientes razones: 14 por nefrectomía del injerto, 3 por pérdida de la función del injerto; ambos en un período menor de 6 meses, 10 por defunción antes de los 6 meses y 4 más por no contar con el expediente clínico.

Los datos generales de la población total se encuentran concentrados en la tabla 1. La edad promedio fue de 30 ± 9 años y hubo un leve predominio del sexo masculino en proporción de 1.6 : 1.

En el 81% de los trasplantes se obtuvo el órgano de un donador vivo, siendo el 78% de donador vivo relacionado y el 3% de no relacionado. El 19% restante de los trasplantes, el riñón provino de donadores cadavéricos. Con respecto al número de HLA, el 52% de los pacientes compartía 1 HLA con su donador, el 25% compartía 2 HLA y el 23% de los pacientes 0 HLA.

De los 215 trasplantes renales realizados, 193 tenían una arteria y 22 tenían 2 arterias. Las complicaciones transoperatorias al efectuar la anastomosis vascular no tuvieron una incidencia mayor con la presencia de 2 arterias renales en el injerto.

La causa de la insuficiencia renal se estableció en 63 pacientes (29%) y esto se encuentra descrito en la tabla 2.

De acuerdo con los criterios establecidos para considerar hipertensión arterial en nuestro estudio, en el período pretrasplante se encontraban hipertensos 188 pacientes (87%) y normotensos 27 (13%). De los hipertensos tenían requerimiento antihipertensivo de 2 fármacos el 41% y de 3 fármacos el 23%. (tabla 3). Los antihipertensivos más utilizados fueron los diuréticos y en segundo término los beta-bloqueadores (tabla 4).

En la etapa pretrasplante se encontraban normotensos o con presión arterial controlada 83 pacientes (39%), 56 con medicamentos y 27 sin medicamentos. Se encontraron con hipertensión 132 pacientes (61%), 129 con medicamentos y 3 sin medicamentos.

Debido a que algunos pacientes trasplantados tenían dos o más biopsias de un episodio de rechazo agudo, para evaluar el número de episodios de rechazo agudo se tomó en cuenta la fecha del episodio y su respuesta a manejo antirechazo, no sólo el número de biopsias ya que dos biopsias pueden corresponder a un mismo episodio que no respondió a tratamiento.

Recabamos 116 episodios de rechazo agudo en 76 pacientes, la distribución del número de episodios de rechazo agudo por paciente es la siguiente: un episodio 46 pacientes, dos episodios 21 pacientes, tres episodios 8 pacientes y cuatro episodios un paciente (tabla 5). Sólo se incluyeron en el estudio los episodios de rechazo agudo corroborados

histológicamente. De los 76 pacientes (35%) con rechazo agudo, 59 (78%) de ellos evolucionaron con HAPT renal.

Evolucionaron con rechazo crónico corroborado por biopsia 62 (29%) pacientes; se estableció diagnóstico de probabilidad de rechazo crónico por el antecedente de rechazo agudo y elevación progresiva de creatinina, sin que se haya descartado alguna otra causa para ello en 6 casos más. De los 62 pacientes (29%) con rechazo crónico documentado por biopsia, desarrollaron hipertensión arterial 47 (76%) y permanecieron normotensos 15 (24%).

Tabla 1.

Datos generales		
Variable	Número de casos o promedio \pm desviación estándar	Porcentaje
n (pacientes seguimientos)	205 / 215	100
Edad	30 \pm 9	
Sexo (f / m)	84 / 131	39 / 61
Causa de IR desconocida	152	71
Causa de IR conocida	63	29
Hipertensión arterial pretrasplante	188	87
0 HLA	49	23
1 HLA	111	52
2 HLA	55	25
Donador vivo relacionado	167	78
Donador cadavérico	42	19
Donador vivo no relacionado	6	3
Injerto renal con 1 arteria	193	90
Injerto renal con 2 arterias	22	10
Complicaciones en anastomosis vascular	16	7
Sin complicaciones en anastomosis	199	93
Con riñones nativos	212	99
Sin riñones nativos	3	1
Evolución con rechazo agudo	76	35
Evolución sin rechazo agudo	139	65
Evolución con rechazo crónico	62	29
Evolución sin rechazo crónico	153	71
Seguimiento (meses)	56 \pm 32	
Seguimiento (años)	5 \pm 3	
Incremento de peso (Kg.)	8.6 \pm 7.4	16

histológicamente. De los 76 pacientes (35%) con rechazo agudo, 59 (78%) de ellos evolucionaron con HAPT renal.

Evolucionaron con rechazo crónico corroborado por biopsia 62 (29%) pacientes; se estableció diagnóstico de probabilidad de rechazo crónico por el antecedente de rechazo agudo y elevación progresiva de creatinina, sin que se haya descartado alguna otra causa para ello en 6 casos más. De los 62 pacientes (29%) con rechazo crónico documentado por biopsia, desarrollaron hipertensión arterial 47 (76%) y permanecieron normotensos 15 (24%).

Tabla 1.

Datos generales		
Variable	Número de casos o promedio \pm desviación estándar	Porcentaje
n (pacientes seguimientos)	205 / 215	100
Edad	30 \pm 9	
Sexo (f / m)	84 / 131	39 / 61
Causa de IR desconocida	152	71
Causa de IR conocida	63	29
Hipertensión arterial pretrasplante	188	87
0 HLA	49	23
1 HLA	111	52
2 HLA	55	25
Donador vivo relacionado	167	78
Donador cadavérico	42	19
Donador vivo no relacionado	6	3
Injerto renal con 1 arteria	193	90
Injerto renal con 2 arterias	22	10
Complicaciones en anastomosis vascular	16	7
Sin complicaciones en anastomosis	199	93
Con riñones nativos	212	99
Sin riñones nativos	3	1
Evolución con rechazo agudo	76	35
Evolución sin rechazo agudo	139	65
Evolución con rechazo crónico	62	29
Evolución sin rechazo crónico	153	71
Seguimiento (meses)	56 \pm 32	
Seguimiento (años)	5 \pm 3	
Incremento de peso (Kg.)	8.6 \pm 7.4	16

Tabla 2

Etiología de la insuficiencia renal	Número	%
Glomerulonefritis membranoproliferativa	10	15.87
Glomerulopatía lúpica	12	19.00
Uropatía obstructiva o malformaciones	7	11.11
Glomerulonefritis membranosa	4	6.34
Enfermedad de Berger	2	3.17
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	2	3.17
Enfermedad renal poliquística	2	3.17
Enfermedad de Fabry	1	1.58
Diabetes mellitus	3	4.76
Glomerulonefritis proliferativa intracapilar	4	6.34
Enfermedad de Wegener	1	1.58
Litiasis renal	1	1.58
Tuberculosis renal	3	4.76
Proliferativa endo y extra capilar difusa	2	3.17
Henoch Schönlein	1	1.58
Nefrocalcinosis	1	1.58
Necrosis tubular aguda	1	1.58
Rechazo de trasplante previo	2	3.17
Rabdomiólisis	1	1.58
Síndrome de Alport	2	3.17
Acidosis tubular renal	1	1.58
Total	63	100

Tabla 3
REQUERIMIENTO ANTIHIPERTENSIVO PRETRASPLANTE

Número de medicamentos antihipertensivos	Número de pacientes	%
0	30	14
1	31	14.5
2	88	41
3	50	23
4	15	7
5	1	0.5

Tabla 4
USO DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS PRETRASPLANTE

Tipo de medicamento antihipertensivo	Número de pacientes	%
Diurético	105	49
Beta bloqueador	84	39
Alfa bloqueador	74	34
Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina	59	27
Ca antagonista	57	26
Otro tipo de medicamento	44	20

Tabla 5

Episodios de rechazo agudo	n	%
1 Episodio	46	21
2 Episodios	21	10
3 Episodios	8	4
4 Episodios	1	0.4
0 Episodios	139	64.6

El seguimiento postrasplante en meses fue de 56 ± 32 (6 a 143). La evolución se documentó hasta su última consulta. La evolución final se resume en la tabla 6, en donde describimos a los pacientes con función renal normal (depuración de creatinina > 50 ml/min), con función renal disminuída (depuración de creatinina <50 ml/min, pero > 10 ml/min), con insuficiencia renal terminal (pacientes en diálisis), los que fallecieron y los perdidos al seguimiento.

Tabla 6.
EVOLUCION FINAL POSTRASPLANTE RENAL

	n	%
Función renal normal	100	47
Función renal disminuída	50	23
Insuficiencia renal terminal	20	9
Fallecieron	16	7
Perdidos al seguimiento	29	14

Fallecieron con función renal conservada 4 pacientes, se encontraban con función renal disminuida 8 pacientes y 4 habían perdido el injerto. Se perdieron al seguimiento 29 pacientes: 18 de ellos con función renal normal, 6 con función renal disminuida y 5 se encontraban con pérdida del injerto.

Las causas de muerte se encuentran resumida en la tabla 7, es interesante resaltar que dentro de las causas conocidas de defunción las dos principales fueron los problemas linfoproliferativos y los problemas infecciosos. Las causas cardiovasculares no fueron frecuentes, sólo un paciente falleció por enfermedad vascular cerebral.

Tabla 7

CAUSA DE LA DEFUNCION	n
Enfermedad linfoproliferativa	3
Desconocida	4
Absceso hepático amibiano	1
Evento vascular cerebral	1
Kaposi	1
Cirrosis hepática por virus C	1
Ca pulmonar	1
Sepsis bacteriana	2
Sepsis por CMV	1
Sangrado de tubo digestivo	1
Total	16

En la tabla 8 se concentran los resultados del seguimiento tanto de la presión arterial como de la CrS. Tomando en cuenta los 215 seguimientos postrasplante, no se observan diferencias significativas en la presión arterial sistólica, diastólica y en la CrS a lo largo de la evolución.

Tabla 8
EVOLUCION POSTRASPLANTE DE PRESION ARTERIAL Y FUNCION RENAL.

PERIODO DE OBSERVACION	P/A SISTOLICA mm/Hg.	P/A DIASTOLICA mm/Hg	CREATININA SERICA mg/dL
1 SEMANA	135 ± 19	87 ± 13	2.1 ± 1.9
1 MES	128 ± 15	83 ± 11	1.4 ± 0.7
3 MESES	128 ± 16	85 ± 12	1.3 ± 0.5
6 MESES	129 ± 16	85 ± 12	1.5 ± 0.7
1 AÑO	128 ± 16	86 ± 12	1.5 ± 0.6
3 AÑOS	124 ± 15	83 ± 11	1.5 ± 0.6
5 AÑOS	126 ± 18	82 ± 11	1.5 ± 0.8
10 AÑOS	130 ± 21	81 ± 17	1.6 ± 0.8
ULTIMA CONSULTA	126 ± 20	84 ± 13	2.0 ± 1.7

Se dividió a la población estudiada en dos subgrupos de acuerdo con los criterios definidos en pacientes y métodos, el subgrupo de hipertensos (HT) con 152 (71%) sujetos y el de normotensos (NT) con 63 (29%) sujetos. El tiempo en que inició la hipertensión en el periodo postrasplante se encuentra descrito en la tabla 9; en ella observamos que 140 (92%) la iniciaron dentro de los seis primeros meses de la evolución postrasplante renal.

Tabla 9

TIEMPO POSTRASPLANTE DE INICIO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE		
	n	%
1ª Semana	70	46
1 Mes	28	18
3 Meses	27	18
6 Meses	15	10
1 Año	8	5
3 Años	4	3

En la tabla 10 se presentan los datos demográficos y otras variables clínicas de cada uno de los grupos por separado. Como puede observarse en la tabla, las características de ambos grupos fueron similares; las diferencias observadas no fueron significativas en edad, distribución por sexos, compatibilidad por HLA, tipo de donador, número de arterias, complicaciones transoperatorias al realizar la anastomosis vascular del injerto, episodios de

rechazo agudo, rechazo crónico, incremento de peso postrasplante, tipo de tratamiento inmunosupresor, incluyendo empleo de ciclosporina.

El tiempo de seguimiento fue estadísticamente diferente entre ambos grupos, HT 51 ± 32 meses y NT 60 ± 32 meses, con p de 0.001. Hay que señalar que la evolución con función renal con Cr menor de 5 fue de 65% en el grupo HT, y de 79% en el grupo NT pero ésta diferencia no alcanzó significado estadístico ($p=0.07$).

La presión arterial media pretrasplante fue significativamente mayor cuando se comparó con la presión arterial media postrasplante ($p=0.015$), ésta significancia fue dada por la diferencia que existió entre la presión arterial sistólica de ambos grupos pero sin una diferencia significativa en la presión arterial diastólica.

Tabla 10
DATOS DEMOGRAFICOS Y VARIABLES CLINICAS POR GRUPO

VARIABLE	HIPERTENSOS		NORMOTENSOS	
	n	%	n	%
n	152	71	63	29
Edad	29±9		30±8	
Masculino	97	64	34	54
Femenino	55	36	29	46
Número de haplotipos				
0	39	26	10	16
1	77	51	34	54
2	36	24	19	30
Hipertensión arterial pretrasplante	137	90	52	83
Donador vivo relacionado	114	75	53	84
Donador cadavérico	38	25	10	16
Injerto renal con 1 arteria	137	90	56	89
Injerto renal con 2 arterias	15	10	7	11
Complicaciones transoperatorias	13	9	3	6
Rechazo agudo	59	39	17	27
Rechazo crónico	47	31	15	24
Empleo de ciclosporina	99	65	36	57
Evolución con función renal normal	59	39	41	65
Evolución con insuficiencia renal	41	27	9	14
Evolución con IRCT	18	12	2	3
Fallecidos	13	9	3	5
Perdidos al seguimiento	21	14	8	13
Incremento de peso	24	16	11	17

En la tabla 11 y la tabla 12 se muestran los resultados del análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAPT renal por chi2 (tabla 11) y empleando la regresión logística (tabla 12).

Tabla 11
ANÁLISIS POR PRUEBA DE chi2 DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HAPT RENAL

Factor de riesgo	chi2	p
Masculino	2.56	0.109
Número de haplotipos	3.40	0.182
Donador cadavérico	2.81	0.932
Hipertensión arterial pretrasplante	1.14	0.285
Injerto renal con 2 arterias	0.14	0.705
Complicaciones transoperatorias	2.50	0.113
Rechazo agudo	2.88	0.094
Rechazo crónico	1.65	0.198
Empleo de ciclosporina	1.06	0.301
Evolución a IRCT	5.66	0.017*
Fallecidos	1.80	0.406

* Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 12
ANÁLISIS DE REGRESION LOGISTICA PARA VALORAR FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

Factor de riesgo	t	p
Sexo masculino	1.632	0.104
Hipertensión arterial pretrasplante	1.735	0.084
Número de haplotipos	0.195	0.845
Tipo de donador	0.542	0.588
Número de arterias	0.571	0.569
Complicaciones transoperatorias	1.686	0.093
Rechazo agudo	1.003	0.317
Rechazo crónico	0.419	0.676
Empleo de ciclosporina	0.040	0.968

De todos los factores analizados (tablas 11 y 12), ninguno se asoció al desarrollo de HAPT renal con excepción de la evolución a IRCT ($p=0.017$). La presencia de hipertensión arterial pretrasplante no alcanzó significancia estadística, sin embargo mostró una tendencia positiva de asociación ($p=0.08$).

Valoramos el efecto de la hipertensión arterial sobre la evolución postrasplante realizando un análisis de sobrevida del injerto a 5 años con curva de Kaplan-Meier y prueba de logrank. Los pacientes con HAPT tuvieron una sobrevida menor del injerto que los pacientes normotensos. La significancia estadística de la diferencia observada entre ambas curvas fue de $p=0.004$ (figura 1). Lo anterior traduce y confirma que la HAPT tiene un efecto deletéreo en la sobrevida del injerto por su aparición temprana en la evolución postrasplante (tabla 9), aunque no podemos descartar que sea un marcador de enfermedad renal.

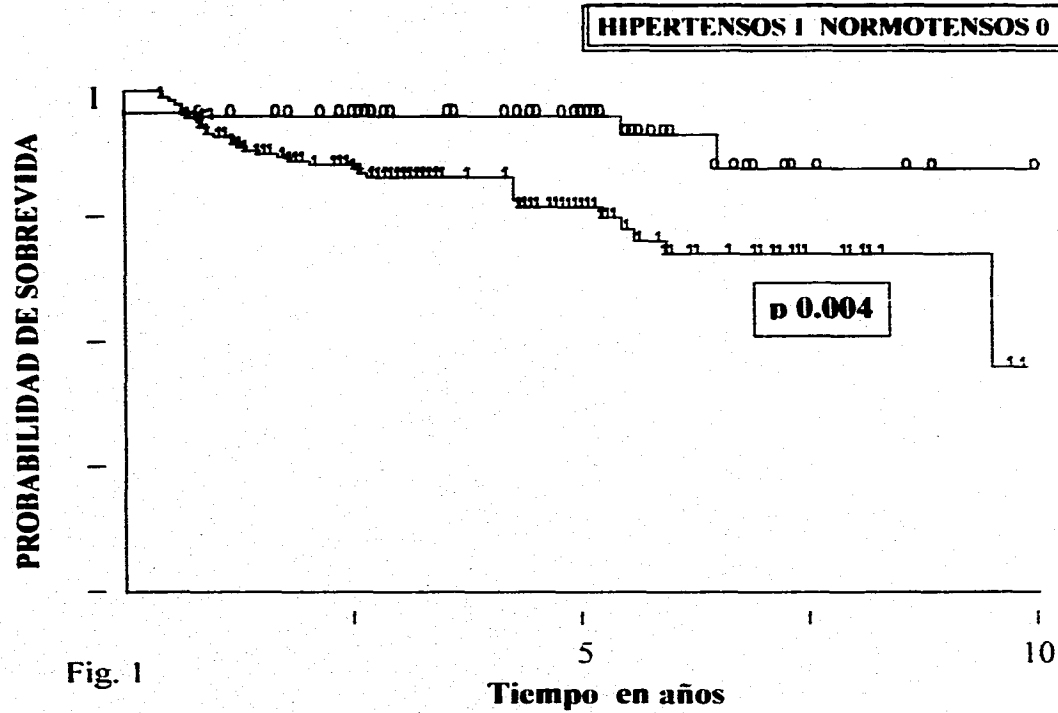
En la figura 2 se describe la evolución de la CrS comparativamente entre ambos grupos, los niveles de CrS fueron significativamente mayores en el grupo de los HT que en el grupo de los NT ($p<0.05$).

En la figura 3 se observa que la evolución de la presión arterial es estable a lo largo de la evolución y estadísticamente diferente entre ambos grupos.

La hipertensión en el 90 % de los casos se manifestó como leve y moderada ($145/95 \pm 10/5$ mmHg). Se logró el control antihipertensivo en el 65 % de los casos ($<140/90$), sin embargo el control farmacológico mantuvo la presión arterial aún cuando, dentro de límites normales altos, por arriba de los valores observados en los sujetos normotensos ($p=0.05$).

El requerimiento antihipertensivo en el período postrasplante renal calculado como promedio por paciente desde el primer mes de evolución postrasplante hasta 5 años o su última consulta fue de uno o cuatro antihipertensivos. Esto se describe en la tabla 13. El 59% de los pacientes utilizaron un sólo medicamento y sólo el 6% utilizó más de 2 medicamentos, lo cual implica un descenso sustancial en el requerimiento de medicamentos

HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL ANALISIS DE SOBREVIDA DEL INJERTO



HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL CREATININA SERICA

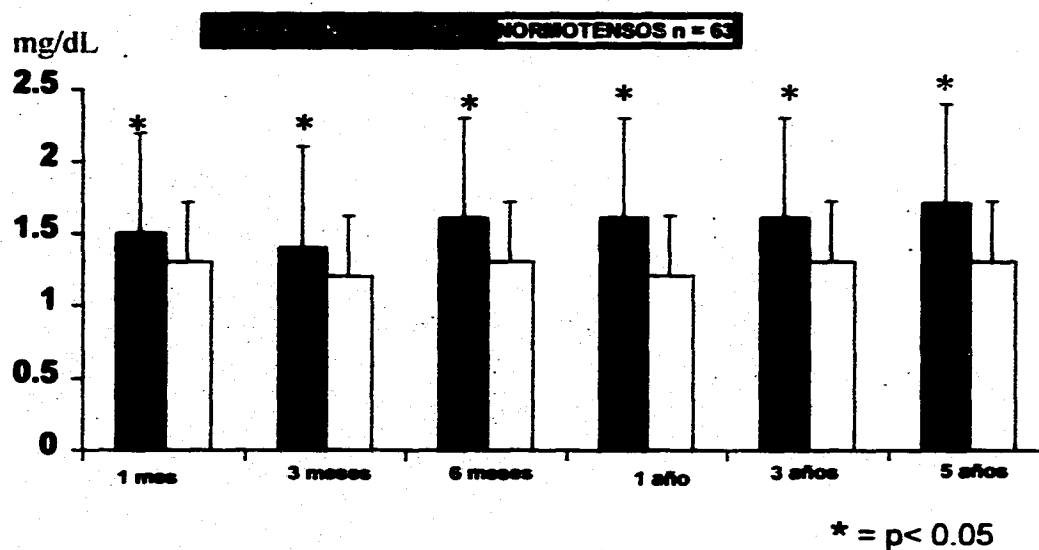


Fig. 2

PERIODOS DE OBSERVACION

HIPERTENSION ARTERIAL POSTRASPLANTE RENAL

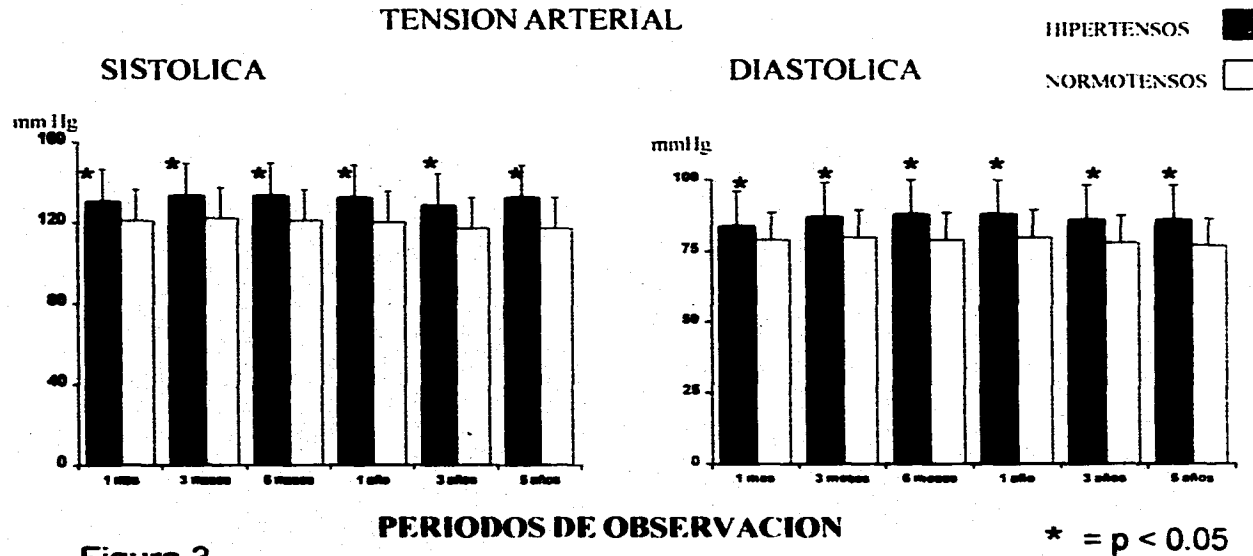


Figura 3

antihipertensivos comparativamente al período pretrasplante, donde el 30% de los pacientes utilizaban 3, 4 y hasta 5 fármacos. En la tabla 14 se describe el tipo de antihipertensivos utilizados en el período postrasplante; el grupo de medicamentos más utilizado son los beta-bloqueadores y en segundo lugar los diuréticos.

Tabla 13
REQUERIMIENTO ANTIHIPERTENSIVO POSTRASPLANTE

Número de antihipertensivos	Número de Pacientes	%
1	90	59
2	53	35
3	8	5
4	1	1

Tabla 14
USO DE MEDICAMENTOS ANTIHIPERTENSIVOS POSTRASPLANTE

Tipo de medicamento	6 meses %	1 año %	3 años %	5 años %
Beta-bloqueador	34	41	56	40
Diurético	36	35	40	34
Calcio-antagonista	26	31	19	30
Alfa-antagonista	15	12	17	14
Inhibidor de la enzima convertora de angiotensina	11	10	19	12
Otros antihipertensivos	7	4	2	1.5

DISCUSION.

La presencia de HIPT se asoció al desarrollo de IRCT (tabla 11, ch2) y disminuyó significativamente la sobrevida del injerto de acuerdo a la curva de sobrevida de Kaplan-Meier, éstos datos concuerdan con lo reportado en otros estudios (2, 3, 40). También observamos una asociación con una CrS mayor a lo largo de toda la evolución en el grupo

de los hipertensos cuando se comparó con el grupo de normotensos. Otros factores de riesgo analizados en el presente estudio tales como: la edad y el sexo no mostraron significancia estadística para el desarrollo de HAPT (tablas 11 y 12). En el caso de las complicaciones en la anastomosis vascular y el número de arterias del injerto probablemente fue debido al escaso número de pacientes con éstos eventos, ya que lo anterior si se ha demostrado en otras series más grandes. La hipertensión arterial pretrasplante fue un factor de riesgo que mostró una tendencia positiva para el desarrollo de HAPT, pero no alcanzó una significancia estadística ($p=0.08$) probablemente por el tamaño de la muestra (error tipo β). La presencia de episodios de rechazo agudo, la presencia de rechazo crónico y el uso de CyA en el esquema de inmunosupresión reportados en diversos estudios (17, 41, 42); no mostraron un valor con significancia estadística para el desarrollo de HAPT renal.

Para tratar de explicar como factores de riesgo descritos en otros estudios con efecto sobre el desarrollo de HAPT renal no tuvieron un valor significativo en el análisis estadístico en nuestro estudio, describimos los siguientes razonamientos:

En el caso del rechazo agudo y crónico una explicación probable para la falta de correlación con la presencia de HAPT renal, es la ausencia de corroboración histopatológica de éstas enfermedades en todos los casos, ya que un criterio diagnóstico estricto de rechazo agudo y crónico fue su demostración histológica. Este problema no nos permitió establecer una relación adecuada con el desarrollo de HAPT renal.

En lo que se refiere a la CyA, éste fármaco se administró por un tiempo corto en la mayoría de los pacientes, debido a que en el protocolo de trasplante renal del Instituto no se contemplaba el empleo crónico de CyA en el esquema de inmunosupresión hasta el año de 1992. Lo anterior tampoco permitió analizar la evolución completa y la asociación con el desarrollo de la HAPT renal.

Es importante señalar que en el grupo estudiado el promedio de edad fue de 30 ± 9 años en el tiempo del trasplante, que es un promedio de edad mucho menor que los reportados en la literatura; en cuanto al sexo encontramos un leve predominio del sexo masculino.

La etiología de la insuficiencia renal en nuestro grupo de pacientes trasplantados se pudo documentar en el 29% de los casos debido a que al momento de su ingreso al Instituto se encontraban con una enfermedad renal avanzada o en alguna modalidad de terapia dialítica y no fue posible determinar la causa por lo que éste factor de riesgo no pudo ser analizado. Las causas de insuficiencia renal más frecuentes en la población estudiada fueron: la nefropatía lúpica, la glomerulonefritis membranoproliferativa y las alteraciones urológicas (uropatía obstructiva o malformaciones). Es importante señalar la baja incidencia de pacientes diabéticos sometidos a trasplante renal en nuestro estudio (1.3%).

El 81% de los trasplantes renales fueron de donador vivo (78% de vivo relacionado y 3% vivo no relacionado) y en el 19% de donador cadavérico. El bajo porcentaje de trasplante renal de donador cadavérico esta dado por ausencia de donadores, secundario a la falta educación médica y recursos económicos suficientes en nuestro país, tal y como sucede en la mayoría de los países de América Latina y en otros países pertenecientes al llamado tercer mundo, en comparación de lo que sucede en EU, Canadá y el continente europeo por citar algunos ejemplos, en donde el 80% de los trasplantes renales provienen de donador cadavérico.

En la etapa postrasplante de nuestro estudio el porcentaje de pacientes hipertensos disminuyó significativamente de un 88% (pretrasplante) a un 71% (postrasplante); además de que el requerimiento antihipertensivo en la etapa pretrasplante fue de ≥ 2 fármacos en el 72% de los enfermos y en la etapa postrasplante disminuyó a un 30%, observando en ésta etapa un buen control antihipertensivo en el 65% de los pacientes hipertensos. Tanto en la etapa pretrasplante como en la postrasplante renal los antihipertensivos más usados fueron los diuréticos y beta bloqueadores, los calcio antagonistas y bloqueadores alfa adrenérgicos fueron los medicamentos antihipertensivos que siguieron en la frecuencia de prescripción.

No hubo explicación sólida para evaluar la elección del fármaco antihipertensivo, sin embargo nuestra hipótesis es que la indicación de éstos variaba de acuerdo al médico y el período del tiempo de estudio en que el paciente era revisado.

La HAPT renal se presentó desde una etapa temprana del seguimiento, ya que en un período \leq a 6 meses se captaron el 92% del total de los pacientes hipertensos estudiados.

La HAPT renal fue de grado leve a moderado en el 90% de los casos, porcentaje similar al reportado en estudios previos (3, 6, 11, 12). Las cifras de presión arterial tanto sistólicas como diastólicas permanecieron dentro de los límites normales altos en el grupo de los HT tratados, pero tuvieron una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con el grupo de los NT.

Durante el seguimiento del estudio se documentaron 16 fallecimientos; en 12 pacientes se estableció la causa de muerte y en los otros 4 no se precisó la etiología. Las causas más frecuentes reportadas fueron las neoplasias y los procesos sépticos. Cinco pacientes fallecieron por enfermedades neoplásicas (tres por enfermedad linfoproliferativa, uno por sarcoma de Kaposi y otro por cáncer pulmonar) que corresponde al 41.6% de los casos. Cuatro pacientes fallecieron por sepsis que representan el 33.3% de las causas de muerte. Contrario a lo reportado en la literatura, las enfermedades cardiovasculares (6, 7, 8, 9, 43) no representaron una causa de muerte importante en nuestros pacientes con HAPT renal. Los factores que pueden hacer dicha diferencia son la edad y la baja incidencia de diabetes en nuestra población de trasplantados renales.

La presencia de HAPT renal constituye un factor de mal pronóstico a largo plazo y en los casos de que se demuestre la etiología, se deberá tratar de corregir los factores potencialmente reversibles (44).

CONCLUSIONES.

1.- La prevalencia de la HAPT renal en nuestro grupo de estudio fue similar al reportado en la literatura, sin embargo es de suma importancia hacer énfasis que a diferencia de otros reportes (10, 11, 22) en nuestro estudio el 81% de los trasplantes renales son de donador vivo. Además vale la pena comentar que el inicio de la HAPT renal en la mayoría de los enfermos fue en un período \leq a 6 meses (92 %).

2.- El grado de la HAPT renal en la mayoría de los casos fue de grado leve a moderado (normal alta a grado I-II de acuerdo a la clasificación actual). Sin embargo, el grupo de hipertensos tuvo una disminución en la sobrevida del injerto en comparación con el grupo de normotensos. Lo anterior justifica un control muy estricto de los pacientes con HAPT renal, con valores de cifras de presión arterial dentro de los límites normales o normales altos (\leq 130/85 mmHg).

3.- El porcentaje de pacientes hipertensos fue significativamente menor en la etapa postrasplante en comparación con la etapa pretrasplante (71% vs 88%). También en la etapa postrasplante disminuyó el requerimiento antihipertensivo de \geq 2 fármacos 72% (pretrasplante) a un 30%.

4.- Las enfermedades cardiovasculares no fueron una causa de muerte frecuente en los pacientes con HAPT renal de nuestro Instituto probablemente por ser un grupo de pacientes jóvenes (30 ± 9 años) y al bajo porcentaje de pacientes diabéticos (1.3%).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Van Y Persele De Strihou C, Vereerstraeten P, Wauthier M, In Hamburger J, Crosnier J, Grunfield et al. Prevalence, etiology and treatment of late post-transplant hypertension. *Adv Nephrol*, 12: 41-60, 1983.
2. A. Vianello, S. Mastrosime, G. Calconi, Pier L. Gatti, P. Calzavara and M-C Maresca. The role of hypertension as a damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy. *Am J Kidney Dis*, 21: supp 2: 79-83, 1993.
3. C. Ponticelli, G. Montagnino, A. Arnoldi, C. Angelini, M. Braga and A. Tarantino. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis*, 21: supp 2 (May); 73-78, 1993.
4. Luke RG. Pathophysiology and treatment of posttransplant hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 2: supp 1; S37-S44, 1991.
5. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med*, 84: 985-992, 1988.
6. Kirman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation*, 34: 347-351, 1982.
7. Washer GF, Schroter GRJ, Starzl TE, Weil R. Causes of death after kidney transplantation. *JAMA*, 250: 49-54, 1983.
8. Keown PA, Shackleton CR, Ferguson BM. Long-term mortality, and
9. rehabilitation in organ transplant recipients, in Paul L.C. Solez K (eds):
10. *Organ transplantation. Long-term Results*. New York NY, Marcel Dekker, 1992, pp 57-84.
11. Kasiske BL. Atherosclerosis in organ transplant recipients in Paul L.C. Solez K (eds): *Organ transplantation. Long-term Results*. New York NY, Marcel Dekker, 1992, pp 283-301.
12. Popovitzer MM, Pinggerd W, Katz FH, Cornan JL, Roblnette J, Lanois B, Halgrimson CG, Starzl TE. Variation in arterial blood pressure after kidney transplantation. Relation to renal function, plasma renin activity and the dose of prednisone. *Circulation*, 47: 1297-1305, 1973.
13. Bachy C, Alexandre GPJ, De Strihou CuY. Hypertension after renal transplantation. *Br Med J*, 2: 1287-1289, 1976.
14. Pollini J, Guttma RD, Beadoin JG, Morehouse DD, Klassen J, Knaak J. Late hypertension following renal allotransplantation. *Clin Nephrol*, 11: 202-212, 1979.
15. Rad TKS, Gupta SK, Butt KMH, Kountz SL, Friedman EA. Relationship of renal transplantation to hypertension in end stage renal failure. *Arch Intern Med*, 138: 1236-1241, 1978.
16. Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, Mc Roberts JW, Luke RG. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol*, 5: 123-127, 1976.
17. NI Nammen, N Chacko, G Ganeshi, CK Jacob, JCM Shastry and AP Pandey. *Br J of Urology*, 71: 256-258, 1993.
18. Robert G Luke. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int*, 31: 1024-1037, 1987.
19. M. Roy First, John F. Neylan, Leslie L. Rocher and Amir Tejani. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 4: supp 1; S30-S36, 1994.
20. KH Shu, J-D Lian, Y-Siu, CR Yang and C-H Chan. Hypertension following successful renal transplantation. *Transplant Proc*, 24: 1583-1584, 1992.
21. JJ Curtis. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*, 23: 471-475, 1994.
22. Manfro R.C., Thomé F.C., Shacher S.C., Boger J, Goncalves L.F. and Prompt C.A. Pretransplant hypertension as the main determinant of postrenal transplant high blood pressure. *Transplant Proc*, 24: 3080-3081, 1992.
23. Curtis J, Luke R, Jones P, Diethelm A: Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant patients is sodium dependent. *Am J Med* 85: 134-138, 1988.
24. Cusi D, Barlassina C, Niutta E, Elci A, Quarto DPF, Bianchi G: Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Clin Invest Med* 14: 607-613, 1991.
25. Remuzzi G, Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 13 (4): 261-272, 1989.

26. Moss N, Powell S, Falk R: Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidney in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 8222-8226, 1985.
27. Skorecki KL, Rutledge WP, Schrier RW: Acute cyclosporine nephrotoxicity-prototype for a renal membrane signalling disorder. *Kidney Int* 42: 1-10, 1992.
28. Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F et al: Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 54: 56-60, 1992.
29. Gronfeld JP, Kleinknecht D, Moreau JF et al: Permanent hypertension after renal transplantation. *Clin Sci* 48: 391-403, 1975.
30. Curtis JJ, Lucas BA, Kotchen TA, Luke RG: Surgical therapy for persistent hypertension after renal transplantation. *Transplantation* 31: 125-128, 1981.
31. Linas SL, Miller PD, McDonald KM et al: Role of the renin-angiotensin system in post-transplantation hypertension in patients with multiple kidneys. *N Engl J Med* 298: 1440-1444, 1978.
32. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, Victor RG: Sympathetic overactivity with patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 327 (27): 1912-1916, 1992.
33. O'Connor DT, Barg AP, Amend W, Vicenti F: Urinary kallikrein excretion after the renal transplantation: Relationship to hypertension, graft source and renal function. *Am J Med* 73: 475-481, 1982.
34. Coffman TM, Yarger WE, Kloiman PE: Functional role of thromboxane production by acutely rejecting renal allografts in rats. *J Clin Invest* 75: 1242-1248, 1985.
35. Weir MR: Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine - treated organ transplant recipients; blood pressure control and immunosuppression. *Am J Med* 90 (5A): 325-365, 1991.
36. Epstein M: Calcium antagonists and renal hemodynamics: implications for renal protection. *J Am Soc Nephrol* 2: S 30-S 36, 1991.
37. Bennet WM, Moxer MM: Considerations in the medical management of hypertension in cyclosporine A treated allograft recipients. *Transplant Immunol Lett* 8: 4-19, 1992.
38. Renton KW: Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the calcium channel blockers diltiazem and verapamil. *Biochem pharmacol* 34: 2549-2553, 1985.
39. Vlahakos DU, Canzanello VJ, Madala MP, Madias EN: Enalapril - associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 17: 199-201, 1991.
40. Curtis JJ, Laskow DA, Jones RA, Julia BA, Gaston RRS, Luke RG: Captopril - induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine - treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 3: 1570-1574, 1993.
41. Ahmad T, Coulthard M, Eastham E: Reversible renal failure due to the use of captopril in a renal allograft recipient treated with cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 4: 311-322, 1989.
42. C. Ponticelli, G. Montagnino, A. Tarantino, A. Aroldi, G. Banfi, MR. Campise. Hypertension in renal transplantation. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 1994, vol 106, pp 190-192.
43. J. Sánchez, L.M. Pallardó, P. Sánchez, J. García, E. Otero, I. Beneyto and J.M. Cruz. Risk factors and prognostic significance of hypertension after renal transplantation. *Transplant Proc* 24; 6: 1992, pp 2738-2739.
44. M. Roy First, John F. Neylan, Leslie L. Rocher and Amir Tejani. Hypertension after renal transplantation. *J. Am Soc Nephrol* 1994; 4 (Supp 1): S30-S36.
45. Bertram L. Kasiske. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 186-195.
46. John J. Curtis. Management of hypertension after transplantation. *Kidney Int*. Vol 44 Suppl. 43 (1993), pp S-45-S-49.