

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

24

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

LESION HISTOLOGICA RENAL AL MOMENTO DEL
TRASPLANTE: EFECTO DE LAS CONDICIONES DEL
DONADOR SOBRE LA HISTOLOGIA Y FUNCION DEL
INJERTO A 2 AÑOS.

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA:

ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ROGELIO MONREAL PUENTE



ASESOR DE TESIS DR. FRANCISCO RODRIGUEZ CASTELLANOS

INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA MEXICO, D. F.
IGNACIO CHAVEZ

SEPTIEMBRE DE 2002



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
"IGNACIO CHÁVEZ"

**LESIÓN HISTOLÓGICA RENAL AL MOMENTO DEL TRASPLANTE:
EFECTO DE LAS CONDICIONES DEL DONADOR SOBRE LA
HISTOLOGÍA Y FUNCIÓN DEL INJERTO A 2 AÑOS.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA.**

PRESENTA: DR. ROGELIO MONREAL PUENTE.

ASESOR DE TESIS: DR. FRANCISCO RODRÍGUEZ CASTELLANOS.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas,
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
el contenido de mi trabajo receptor.

NOMBRE: ROGELIO MONREAL
PUENTE

FECHA: 12 - SEPTIEMBRE 2002

FIRMA: 

Dedicada a:

Mi esposa Adriana por llenar de amor y paciencia el manuscrito. Mis hijos Rogelio y César, quienes con su alegría y ternura han impulsado la esperanza en mi carrera. Mi madre, el pilar de mis estudios. Mi padre, por el consejo de seguir siempre adelante. Mis hermanos Edgar y César, por su eterna confianza. Mis abuelos, Felipe, Sabino, Idalia y María, por haber hecho el camino y su permanente fé en mi persona. Mi primo Felipe, el mejor amigo. Mis maestros. A Jesucristo, fuente de toda sabiduría.

INDICE

Introducción.....	4
Antecedentes.....	26
Preguntas de investigación.....	30
Justificación.....	31
Objetivos.....	33
Hipótesis.....	34
Material y métodos.....	35
Análisis estadístico.....	39
Resultados.....	40
Discusión.....	52
Conclusiones.....	62
Referencias.....	64

INTRODUCCIÓN.

El trasplante renal es el tratamiento de elección de la insuficiencia renal crónica. En las últimas dos décadas se ha mejorado la supervivencia del injerto en un 90% durante primer año; esto se debe a un mejor entendimiento de los mecanismos inmunológicos implicados y consecuentemente al empleo de una mejor terapia inmunosupresora tanto para el rechazo agudo, como a largo plazo. A pesar de ello, la nefropatía crónica del aloinjerto (NCI) es actualmente la causa más común de disfunción del injerto renal en el período tardío. La NCI se manifiesta clínicamente por un deterioro progresivo de la función renal, que eventualmente resulta en la pérdida del injerto en un 3 a 5% anual del total de trasplantes (1). Histológicamente la NCI puede ser reconocida de acuerdo a los criterios de Banff por la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular, las cuales pueden o no estar asociadas con vasculopatía del trasplante y glomeruloesclerosis (2).

La nefropatía crónica del injerto es frecuentemente confundida con el rechazo crónico, sin embargo son entidades diferentes ya que en la primera participan tanto factores inmunológicos (aloantígeno dependientes), como no inmunológicos (aloantígeno independientes) que se ejemplifican en la figura 1(3); en cambio en el segundo intervienen predominantemente factores inmunológicos.

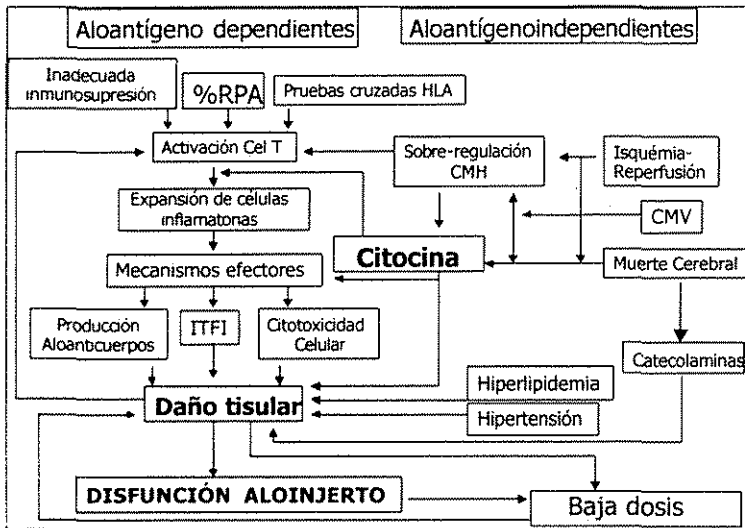


Figura 1. Factores aloantígeno dependientes e independientes que conducen a disfunción crónica del injerto renal.

FACTORES INMUNOLÓGICOS QUE PARTICIPAN EN LA NCI.

Varios factores inmunológicos intervienen en la NCI. Crónicamente el aloinjerto renal presenta una intensa infiltración de células T, monocitos y macrófagos, como evidencia de la respuesta inmune a los antígenos del injerto del donador; lo que se demuestra en los estudios clínicos por una correlación entre los episodios de rechazo agudo y el consiguiente desarrollo de la NCI. En forma

adicional, la inmunosupresión inadecuada representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de la NCI.

Rechazo Agudo.

La presencia de rechazo agudo en el primer año postrasplante es el principal factor de riesgo para el desarrollo de NCI y pérdida del injerto renal en la etapa tardía. Algunas de las características del rechazo agudo están estrechamente relacionadas con el desarrollo de la NCI como son: a) la frecuencia de los episodios de rechazo, b) su tipo histológico y c) el tiempo de aparición del episodio. A este respecto, Cecka *et al* reportaron que los receptores que no presentaron episodios de rechazo agudo en el primer mes postrasplante, tenían una sobrevida del injerto del 86% vs. 62% en aquellos que presentaron al menos un incidente de rechazo en el mismo periodo (4). Además la presencia de rechazo agudo múltiple o tardío (> 1 año) está muy relacionado con el desarrollo de NCI (5, 6). Esto es debido a que la susceptibilidad de presentar NCI aumenta con cada episodio de rechazo. Por otra parte, el rechazo agudo vascular temprano puede tener mayor tendencia hacia la NCI que el rechazo agudo tubulointersticial temprano. Sobre este aspecto, Van Saase *et al* reportaron que la sobrevida del injerto a 5 años fue solo del 34% para pacientes quienes experimentaron un episodio de rechazo agudo vascular dentro de los primeros 3 meses postrasplante, comparado con un 71% de los pacientes con un rechazo agudo intersticial y 74% de pacientes sin rechazo en el mismo periodo (7). En centros donde se han establecido protocolos de biopsia a los injertos de pacientes sin

manifestaciones clínicas de rechazo o disfunción renal, se han evidenciado lesiones histológicas que sugieren rechazos subclínicos que pueden condicionar a la NCI (8). El tratamiento a este tipo de rechazo con corticoesteroides disminuyó significativamente el desarrollo de rechazo agudo subsecuente, mejorando la imagen histopatológica tubulointersticial a los 6 meses así como los niveles de creatinina sérica a los 24 meses; esto no se observó en los pacientes a quienes no se les realizaron biopsias y el rechazo subclínico no se detectó (9). Además en este tipo de estudios se ha encontrado la presencia histopatológica de NCI desde los tres meses postrasplante (10).

Efectos de una inmunosupresión inadecuada.

La inmunosupresión inadecuada, ya sea por falta de apego al tratamiento por parte del paciente o bien por dosis inadecuada de inmunosupresores, son factores de riesgo importantes para el desarrollo de rechazo agudo y por consiguiente de NCI. Los niveles bajos de ciclosporina, aumentan la susceptibilidad del injerto al rechazo agudo y por otro lado, los niveles altos del fármaco elevan el riesgo de nefrotoxicidad, incrementando la vulnerabilidad del receptor para desarrollar NCI (11, 12)

Compatibilidad HLA.

La influencia del grado de compatibilidad HLA en la NCI es poco clara. Aunque el rechazo agudo es el resultado de una respuesta inmune contra antígenos HLA, la literatura ofrece resultados controversiales sobre la importancia

de la compatibilidad HLA para la función y supervivencia a largo plazo del injerto renal. Es poco claro si un número mayor de aloantígenos incompatibles predice un peor pronóstico a largo plazo. Las diferencias en el pronóstico a largo plazo observadas en algunos estudios, frecuentemente reflejan diferencias en el primer año de supervivencia del injerto; pero no después de este periodo. A este respecto, Kerman reportó que la supervivencia a 1, 3, 5, y 7 años no fue significativamente diferente para riñones con ≤ 2 aloantígenos HLA-AB y >2 aloantígenos HLA-AB (13); tampoco se presentaron diferencias en la supervivencia para riñones con 0 o 1 aloantígeno HLA-DR y 2 aloantígenos HLA-DR. Estos hallazgos sugieren que si un mecanismo inmunológico está presente en la NCI, no tiene el mismo impacto que tiene en el rechazo agudo. Por otra parte, Vella (14) reportó en receptores de injertos renales con NCI, la presencia de células T capaces de responder a péptidos procesados del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH); estos antígenos específicos del donador son mostrados por células presentadoras de antígenos del receptor, y sugieren la importancia de una vía indirecta de reconocimiento de aloantígenos en la NCI. En esta vía indirecta, las células presentadoras de autoantígenos presentan el aloantígeno a las células T, estimulando la producción de clones de células T que reconocen la aloproteína

Mecanismos inmunes del rechazo crónico.

Las células T CD4⁺ participan inicialmente en la organización de la respuesta inmune a un aloinjerto. Estos linfocitos T ayudadores dirigen la actividad citotóxica de las células T CD8⁺ y mantienen la producción de aloanticuerpos que

fijan complemento y median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos por el linfocito B. De manera adicional las células T CD4+ inician una cascada de eventos inmunológicos que producen una amplia variedad de citocinas y quimiocinas, las cuales pueden ser dañinas o benéficas a el injerto.

Se describen dos vías de activación de la respuesta inmune (las cuales no son mutuamente exclusivas): el alorreconocimiento directo y el indirecto. El primero ocurre cuando las células CD4+ del receptor reconoce moléculas HLA extrañas en las células del aloinjerto. Esta manera de alorreconocimiento ha sido estudiada en la inmunología del trasplante, ya que es particularmente relevante en el periodo inmediato postrasplante, cuando un gran número de células presentadoras de antígenos (CPA) del donador están presentes en el injerto, disponibles para un reconocimiento de las células T del receptor. Estas CPA del donador que expresan aloantígenos clase II y la presencia de gran cantidad de células T precursoras, son capaces de reconocer aloantígenos del CMH sin que se requiera de una respuesta aloantigénica directa inicial. Estas células realizan de manera primordial el reconocimiento inmune durante el desarrollo del rechazo agudo.

Con el tiempo, se produce una menor regulación de la alorrespuesta directa, ya que la población de células dendríticas del donador disminuye (tanto las células residentes como las emigrantes del injerto), lo que lleva a un reducción en la incidencia y severidad del rechazo agudo. En este punto las otras vías de activación de células T se vuelven dominantes, lo que se atribuye al

alorreconocimiento indirecto. Este ocurre cuando los aloantígenos son procesados de la manera convencional por las CPA autólogas; los antígenos peptídicos resultantes son presentados a las células T CD4+ en el contexto de auto moléculas del CMH. Debido a que el número de precursores de células T que reconocen indirectamente alo péptidos es de menor magnitud que en la forma directa de reconocimiento de aloantígenos del CMH; la respuesta inmune indirecta representa una reacción inmune indolente, consistente con la historia natural del rechazo crónico. Ya que virtualmente todas las células del parénquima renal del aloinjerto pueden servir como substrato para el procesamiento de CPA; sin embargo, el alorreconocimiento indirecto es un mecanismo que se encuentra presente siempre en la alorrespuesta a largo plazo del receptor al injerto (15).

Posterior al reconocimiento inmune del injerto, el rechazo crónico prosigue con una variedad de mecanismos que se perpetúan. Inicialmente las células dendríticas activadas secretan interleucina 2 (IL-2) la cual promueve la diferenciación de las células T CD8+ a linfocitos citotóxicos. La IL-2 también promueve la diferenciación de células CD4+ al fenotipo proinflamatorio (células T ayudadoras tipo 1), que es capaz de reclutar e inducir a otras células inmunes efectoras. Finalmente estos eventos fomentan la quimioatracción y la activación de macrófagos, células asesinas naturales y la producción de aloanticuerpos. Algunos de los mediadores inflamatorios identificados en este proceso incluyen: el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformante β , el factor de crecimiento similar a la insulina, las interleukinas IL-1, IL-2, IL-6, el

factor de necrosis tumoral α y γ , eicosanoides y moléculas de adhesión, las cuales pueden ser producidas por los leucocitos, células endoteliales, miofibroblastos y las células de músculo liso.

FACTORES NO INMUNOLÓGICOS QUE PARTICIPAN EN LA NCI.

En la actualidad se tiene especial interés en conocer los mecanismos no inmunológicos que participan en la disfunción crónica del aloinjerto. A este respecto, Tullius realizó experimentos en ratas, en donde los injertos renales fueron retrasplantados en el donador a varios intervalos de tiempo después del trasplante inicial; éste autor determinó en que estadio las lesiones crónicas podrían ser reversibles por la remoción del estímulo aloinmunológico continuo del receptor. Los cambios característicos del rechazo crónico fueron reversibles antes de un periodo crítico, después del cual esos cambios, particularmente la fibrosis continuaba progresando. Los autores concluyeron que en los estadios tempranos del rechazo crónico son dependientes de aloantígenos y pueden ser reversibles; sin embargo en los estadios tardíos, son posiblemente independiente de aloantígenos, y parecen ser irreversibles y progresivos (16).

Hiperfiltración

Los aloinjertos renales presentan un deterioro progresivo de la función renal sin evidencia de rechazo, sugiriendo que puede existir un mecanismo

hemodinámico involucrado en esta alteración. Frecuentemente en los pacientes con injertos renales, se presentan una serie de factores deletéreos tales como: disminución en el número de nefronas funcionantes, hipertensión arterial, el mismo tratamiento inmunosupresor, así como dietas altas en proteínas, que pueden inducir cambios hemodinámicos (17). Se ha propuesto que la progresión de la enfermedad renal a estadios terminales, puede estar mediada al menos parcialmente por hipertensión glomerular y un estado de hiperfiltración (18). Estas condiciones son el resultado de una adaptación funcional de las nefronas remanentes a la pérdida progresiva de masa renal, lo que produce dilatación de los vasos preglomerulares y consecuentemente aumento del flujo sanguíneo glomerular, así como transmisión de la presión sistémica a los capilares glomerulares produciendo hipertensión glomerular e hiperfiltración. Estos cambios se asocian con daño endotelial debido a un aumento de la tensión de la pared capilar glomerular, y a un mayor tráfico de macromoléculas a través de las células mesangiales. Estas alteraciones llevarían eventualmente a glomeruloesclerosis, y la proteinuria condicionaria la infiltración inflamatoria con expresión de factores tróficos, de crecimiento y proinflamatorios intersticiales que producirían un incremento de la fibrosis (19-21).

Por otra parte, Bochicchio *et al* observó en un grupo de pacientes con trasplante renal e hipertensión arterial, que carecían de reserva funcional renal ante una carga aguda de proteínas indicando que los pacientes presentaban hiperfiltración e hipertensión glomerular. Posterior a la administración de fosinopril, se encontró que la filtración glomerular disminuyó y recuperaron la reserva

funcional renal, sugiriendo una disminución de la hiperfiltración glomerular (22). De manera similar, Haef evaluó la reserva funcional renal y encontró una frecuencia mayor de pérdida crónica del injerto cuando se tenía depuración de creatinina menor de 60 ml/min, sugiriendo que la hiperfiltración por disminución de la masa renal participa como causa de pérdida crónica del injerto después de 6 años. En cambio en los injertos con depuración de creatinina mayor de 60 ml/min el daño por hiperfiltración contribuyó en forma mínima al deterioro crónico del injerto (23).

Importancia de la relación peso corporal donador/receptor.

La masa crítica de nefronas necesaria para sostener las demandas metabólicas de un individuo depende del peso corporal. Por tal motivo se han realizado estudios para evaluar si la relación del peso corporal donador/receptor influye en la supervivencia del injerto. Nicholson evaluó el efecto de la relación del tamaño del injerto medido con ultrasonografía con el peso corporal del receptor sobre el pronóstico del injerto. Se calculó un índice para determinar la cantidad de nefronas dividiendo el índice del tamaño del injerto y el peso corporal definiendo tres grupos con un índice de masa renal alto, mediano y bajo. Los niveles séricos de creatinina fueron más bajos a los 5 años de seguimiento en el grupo con un índice alto en relación a los grupos bajo y mediano, a pesar de que no se encontró una asociación significativa entre la relación tamaño del injerto/peso corporal en la supervivencia del injerto. Los autores concluyen que la relación tamaño renal / peso corporal del receptor fue un determinante en la función del injerto a largo plazo (24). En otro estudio se encontró que los receptores con un índice de masa

corporal mayor de 30 Kg/m² tenían una sobrevida ligeramente menor que los grupos con un menor índice de masa corporal (27). Sin embargo, Vianello al evaluar la importancia de la relación peso corporal donador/receptor y estratificando el índice en tres grupos bajo, mediano y alto, no encontró que esta relación influyera en la función y sobrevida del injerto a corto y mediano plazo (25). Debido a que no existe un índice confiable para evaluar la masa de nefronas trasplantadas se deben realizar mayores estudios para determinar con precisión si tal relación pueda tener impacto en la sobrevida del injerto a largo plazo.

Efecto del género en la sobrevida del injerto.

Partiendo de la premisa anterior en donde la masa renal trasplantada es importante en la sobrevida a largo plazo del injerto, se debe considerar el género del donador, ya que de manera general las mujeres presentan menor peso que los hombres y por lo tanto menor cantidad de nefronas. De tal manera que si se trasplanta el riñón de una mujer a un receptor de mayor masa corporal, tendría relativamente una menor función del injerto inicial; por lo que el mecanismo de hiperfiltración induciría una mayor lesión renal, produciendo probablemente una pérdida de la función del injerto en un menor período de tiempo (17). A este respecto, Vareerstraeten *et al* estudiaron retrospectivamente injertos de donadores cadavéricos masculinos (M) y femeninos (F). Se dividieron en cuatro grupos de acuerdo al género del receptor al donador: F a F, M a M, M a F y F a M. Se observó mayor falla del injerto por rechazo en el primer trimestre postrasplante en los injertos de donadores femeninos que en los masculinos sin importar el género

del receptor, además de una menor sobrevida del injerto en el grupo de F a M que en los otros tres grupos (26). De manera adicional, se ha encontrado que los receptores femeninos tienen mejor sobrevida del injerto en el primer año postrasplante siendo del 79.5% vs. 72% de los receptores masculinos, resultando una vida media del injerto de 12 y 8.8 años respectivamente (27).

Influencia de la edad del donador/receptor.

La edad del donador es actualmente el factor más importante para determinar el pronóstico a largo plazo del injerto, contribuyendo al menos con el 30% (27). La diferencia en el pronóstico entre donadores jóvenes y viejos es especialmente cierto en los donadores cadavéricos, sin embargo ésta diferencia es menos marcada cuando se trata de donador vivo (28). Pokorna reportó que la edad del donador fue un fuerte predictor de sobrevida del injerto a los 2 años, no encontrando una correlación entre la glomeruloesclerosis al momento del trasplante y la función del injerto; poniendo en duda si el efecto de la edad en el pronóstico del trasplante puede ser explicado únicamente por una reducción de los glomerulos funcionantes (29). Cuando se trasplanta de donadores viejos a jóvenes el injerto tienen menor sobrevida que cuando se trasplanta en forma contraria (30). Se ha visto que los donadores viejos presentar mayor retardo en el inicio de la función del injerto; estos pacientes tienen un peor pronóstico, sugiriendo que el efecto deletéreo del daño dependiente del donador puede ser amplificado por el daño isquemia-reperusión (31). Por otra parte, Kasiske encontró que la edad solo influyó en la función renal del injerto a un año de seguimiento, no afectando la

sobrevida del mismo a largo plazo. En el análisis multivariado de este estudio, el efecto de la edad del donador no pudo atribuirse a las diferencias encontradas en el número de episodios de rechazo, la frecuencia y duración de la necrosis tubular aguda (32).

La edad del receptor ha mostrado tener influencia en la incidencia de NCI en pacientes mayores de 49 años en comparación con los mas jóvenes (3.9% versus 2.2%) (33). Para explicar estos hallazgos, se ha especulado la existencia de un estado más aterogénico (mayor hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, aumento de los niveles de apo I y E, mayor prevalencia de hipertensión o un incremento en las concentraciones de TGF- β) o un daño vascular crónico (sobreexpresión de la producción de IL-6 y del HLA-DR) (34) a diferencia del daño agudo de los vasos.

Tipo de muerte del donador y su historia médica.

Es bien conocido que los injertos de donador vivo tienen una mayor sobrevida que los de donador cadavérico. Esta diferencia obvia depende de la muerte cerebral del donador, la cual incluye un deterioro progresivo de la presión arterial, cambios pulmonares, coagulopatía, hipotermia y anormalidades electrolíticas. Se han realizado estudios experimentales que muestran una gran gama de alteraciones inflamatorias (producción de interleukinas IL-1, IL-2, IL-4 e IL-6 además del factor de necrosis tumoral α y γ) (35), y en protocolos de biopsias

de donadores cadavéricos se ha encontrado una mayor expresión de moléculas de adhesión ICAM y VCAM que de donadores vivos (36).

La hipotensión del donador durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos influía en la incidencia de retardo en el inicio de la función del injerto afectando negativamente su sobrevida; la cual mejoraba cuando se utilizaban aminos para mantener la presión arterial estable (37). Cuando el donador tenía historia de hipertensión arterial presentaban mayor incidencia de necrosis tubular aguda, sin afectar la función del injerto a 2 años; sin embargo la presión arterial media fue más alta en los receptores de riñones de donadores hipertensos (38).

Efecto del daño por isquemia reperfusión.

Los riñones de los donadores experimentan una serie de eventos isquémicos que potencialmente pueden dañar al riñón antes de que el injerto sea trasplantado. La isquemia total del injerto es la suma de la isquemia caliente cuando el riñón es procurado, la isquemia fría, cuando el riñón es preservado y la isquemia que ocurre durante el periodo de la anastomosis. Además el riñón es susceptible a un daño adicional por reperfusión, cuando se inicia el flujo sanguíneo. Ambos eventos de isquemia y reperfusión contribuyen al daño tisular. En estudios clínicos se ha evidenciado que entre mayor es el tiempo de isquemia, se produce un daño mayor tanto por la isquemia como por la reperfusión; esto se traduce en un retardo del inicio de la función renal, la cual *per se* esta asociada con una pobre sobrevida del injerto a 1 año (39-40).

En estudios animales se ha sugerido que el daño por isquemia/reperfusión puede disminuir la sobrevida del injerto por producir cambios funcionales e histopatológicos característicos de NCI. El daño por isquemia/reperfusión causa una sobreexpresión de moléculas de adhesión intercelular 1, endotelina, y expresión del CMH II dentro de los primeros 2 a 5 días del daño renal, así como un incremento transitorio de células T y macrófagos en el injerto (41). Además del daño celular, la isquemia/reperfusión incrementa la producción de radicales libres de oxígeno, del factor de necrosis tumoral α , de varias interleucinas, así como sobreexpresión de CMH II, el interferón γ y moléculas de adhesión leucocitarias y endoteliales en el tejido lesionado (39). Los radicales libres y otras especies reactivas de oxígeno producen daño oxidativo que puede agregarse a la lista de los mediadores del daño por isquemia/reperfusión (42). Por otra parte, la isquemia fría se correlaciona con un incremento de células inflamatorias y la expresión del factor de crecimiento derivado de plaquetas y del factor de crecimiento transformante β . Otros mecanismos de lesión por isquemia/reperfusión son la generación de óxido nítrico, el cual interactúa con los radicales superóxido para formar peroxinitritos con efectos oxidativos y citotóxicos severos, oxidación de lipoproteínas e inducción de apoptosis. Estos efectos aumentan la inmunogenicidad del injerto, incrementando la susceptibilidad al rechazo agudo, que se considera el principal factor de riesgo para la NCI (43-44). Lo anterior puede explicar parcialmente los hallazgos en el retardo del inicio de la función del injerto, y los episodios de rechazo agudo parecen participar conjuntamente para

producir NCI; ya que el retardo de la función del injerto en ausencia de rechazo agudo tiene poco impacto en la supervivencia del injerto a largo plazo (45).

Papel de la senescencia celular.

Una hipótesis propuesta por Halloran argumenta que el efecto final de la interacción de los mecanismos inmunes y no inmunes en la NCI es acelerar el proceso de senescencia celular necesaria para la curación y resolución del daño renal. Debido a que todas las células y órganos son finitos (el reloj biológico de la célula está determinado por el tamaño de los telómeros, partes del DNA al final de los cromosomas, que pierden nucleótidos en cada ciclo celular), es decir, pierden la capacidad de proliferar para reparar el daño, llevando a una atrofia focal y fibrosis con pérdida de la función (46, 47). El riñón añoso muestra engrosamiento arterial de la íntima, esclerosis glomerular e infiltración focal de células inflamatorias mononucleares; algunos de estos cambios son secundarios a las condiciones comorbidas relacionadas a la edad, que generalmente no son sintomáticas hasta que no se sobrepasan el límite de estrés del proceso de reparación. Esta teoría pudiera explicar muchas de las observaciones clínicas relacionadas a la NCI. La inflamación causada por un daño no resuelto o rechazo induce estrés, el cual eventualmente sobrepasa la capacidad de reparación e induce senescencia celular y apoptosis.

Efecto de las infección por Citomegalovirus.

Algunos estudios han examinado los efectos de la infección por citomegalovirus (CMV) en el desarrollo de NCI. En animales el CMV induce vasculopatía y la infección aguda en humanos esta asociada con inflamación subendotelial de las estructuras vasculares del injerto (48). En estudios experimentales de aortas transplantadas, existe un aumento en la expresión de citocinas, del factor derivado de plaquetas, del factor estimulante de crecimiento de células de músculo liso y del factor de crecimiento transformante beta. Estos estudios aumentan la sospecha que la inflamación de la pared vascular asociada al CMV puede participar en el daño inmune de las estructuras vasculares del injerto y así contribuir a la arterioesclerosis (40).

Dislipidemia

La dislipidemia participa importantemente en la patogénesis de la NCI. Estudios clínicos han mostrado que los pacientes con disfunción crónica del injerto muestran niveles mas altos de colesterol, LDL y triglicéridos que los pacientes sin deterioro de la función del injerto (49). Otros estudios han demostrado que los niveles de triglicéridos predicen la pérdida del injerto debido a NCI (50) y que el nivel de colesterol total es un factor de riesgo independiente para la sobrevida del injerto (51). Los niveles altos de colesterol pretrasplante se correlacionaron con cambios similares a la NCI a los 6 meses, incluyendo hiperplasia de la íntima, hiper celularidad mesangial y fibrosis intersticial (52).

El colesterol LDL oxidado puede ser el factor lipídico más importante en el proceso de la NCI ya que promueve la sobrerregulación del factor quimiotáctico de monocitos, moléculas de adhesión, factores de crecimiento y proteínas de matriz extracelular; además altera las células mesangiales del riñón, células endoteliales, células del músculo liso, monocitos, macrófagos y células T. Estos cambios pueden acelerar el proceso de proliferación de células mesangiales y la glomeruloesclerosis, facilitando además el remodelamiento vascular y la vasculopatía (39).

Efecto de los fármacos inmunosupresores.

El impacto de los medicamentos inmunosupresores en el desarrollo de NCI es controversial. Las principales drogas involucradas son los inhibidores de calcineurina. Se ha encontrado que existe mayor incidencia de NCI en pacientes quienes experimentan nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimus (53, 54). La lesión típica de toxicidad por inhibidores de calcineurina es en las arteriolas aferentes, las cuales desarrollan engrosamiento nodular hialino con depósitos de proteínas que en ocasiones están asociadas a cambios en los miocitos. La vasoconstricción arteriolar producida genera isquemia y colapso glomerular que contribuyen a la NCI. Además incrementa la apoptosis de las células tubulares y de células intersticiales, activa genes que generan factores fibrogénicos como el factor de crecimiento transformante β ; todos estos cambios finalmente van a formar parte de las alteraciones histológicas encontradas en la NCI (40). Además, existe evidencia de que dosis bajas de ciclosporina están asociadas con rechazo

agudo y crónico que finalmente lleva a pérdida del injerto (43). Otros estudios han demostrado que tanto la sobredosis como la cinética errática de ciclosporina producen niveles de creatinina séricos más altos, mayor disfunción del injerto y lesiones histológicas de NCI (55).

Tanto los inhibidores de calcineurina, los corticoesteroides y los nuevos inmunosupresores producen hiperlipidemia y diabetes mellitus, que pueden aumentar el estrés oxidativo y el daño tisular. Ambas condiciones pueden asociarse a otros estados patológicos, como la obesidad, la hipertrigliceridemia, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia así como a hipertensión arterial, englobadas con el nombre de síndrome "X". Estos pacientes tienen un peor pronóstico en la supervivencia del injerto a 2 años (40).

Efecto de la hipertensión arterial.

Existe evidencia que la hipertensión arterial (HTA) pre y postrasplante es un factor de riesgo de NCI (56-60). La HTA postrasplante ocurre en más del 50% de los pacientes, sin embargo si la HTA es una causa o un efecto de la NCI no se ha determinado, ya que existen otros factores de riesgo para el desarrollo de la HTA postrasplante como son el uso de corticoesteroides y de los inhibidores de calcineurina. Estos últimos producen HTA a través de un efecto vasoconstrictor directo en las células del músculo liso por un aumento de la sensibilidad a los vasoconstrictores endógenos; además alteran la secreción de otros componentes vasoactivos que de alguna manera facilitan la vasoconstricción de la arteriola

aferente. Por otra parte la HTA postrasplante también puede ser causada por rechazo agudo, estenosis de la arteria renal, recurrencia de la enfermedad, HTA esencial o bien hiperreninemia de riñones nativos (61). Frei reportó que la NCI también se desarrolla significativamente en los pacientes hipertensos previo al trasplante comparadas con los pacientes sin HTA pretrasplante. Estos resultados sugirieron que la HTA postrasplante puede no ser simplemente una consecuencia del deterioro de la función del injerto renal o del uso de inmunosupresores, sino que la HTA puede causar NCI en algunos casos (62). Un estudio reciente determinó que los predictores tempranos de HTA postrasplante pertenecían a los factores no inmunológicos (63).

Un mecanismo por el cual la HTA puede llevar a la disfunción progresiva del injerto es por un incremento de la fricción por flujo en los vasos renales. Esto promovería la aterosclerosis en los vasos del riñón e incrementaría su resistencia, lo que finalmente produciría isquemia del tejido renal. La fricción por flujo promueve la aterosclerosis y la HTA por una sobreexpresión de la endotelina 1, del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y otros factores de crecimiento dentro del endotelio que reducen la secreción del óxido nítrico. Debido a que el óxido nítrico es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación del músculo liso vascular, la disminución en su secreción asociada a la fricción por flujo puede que exacerben el proceso. Además vasoconstrictores como la angiotensina II, endotelina 1 y el tromboxano A2 actúan en forma sinérgica con factores de crecimiento que estimulan la proliferación del músculo liso vascular. Los factores de crecimiento liberados por el endotelio también pueden actuar sobre las células

mesangiales para promover su proliferación. De esta manera, la fricción por flujo puede crear una cascada de cambios que llevan a la vasculopatía, fibrosis intersticial y glomeruloesclerosis (39).

La hipertensión capilar glomerular es otra manera causal de la relación HTA y NCI. La hipertensión glomerular resulta de la transmisión del incremento de presión arterial sistémica al glomérulo, que también puede ocurrir con presión arterial sistémica normal debido a mecanismos fisiopatológicos asociados al glomérulo transplantado (64). La hipertensión glomerular aumenta la permeabilidad del glomérulo a macromoléculas, incrementado el tráfico de proteínas transglomerular y la inflamación inducida por sobrecarga de proteínas. Como la reabsorción y degradación de proteínas ocurre principalmente en las células del túbulo proximal, la capacidad de estas células se sobreesatura, acumulándose proteínas dentro de los lisosomas y otros organelos. Estos lisosomas pueden romperse y exponer a las células y el intersticio a daño enzimático lisosomal. Además la sobrecarga de proteínas en el túbulo proximal actúa como un estímulo para la producción de varias moléculas vasoactivas e inflamatorias, las cuales promueven la proliferación de fibroblastos, inflamación intersticial, síntesis de matriz extracelular y cicatrización renal, que finalmente es la histopatología de la NCI (Fig. 2) (65). Por otro lado la angiotensina II incrementa la síntesis del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformante β , factores de crecimiento derivados de fibroblastos y varios subtipos de colágena hacia el sistema renal, además induce proliferación de células

endoteliales, células de músculo liso, células mesangiales y fibroblastos (66). Se considera que los fibroblastos intersticiales y las células del túbulo proximal participan importantemente en la formación de matriz extracelular y fibrosis renal, ya que puede existir una transdiferenciación mesenquimatosa de las células epiteliales tubulares a miofibroblastos intersticiales que favorecen la formación de fibrosis (67).

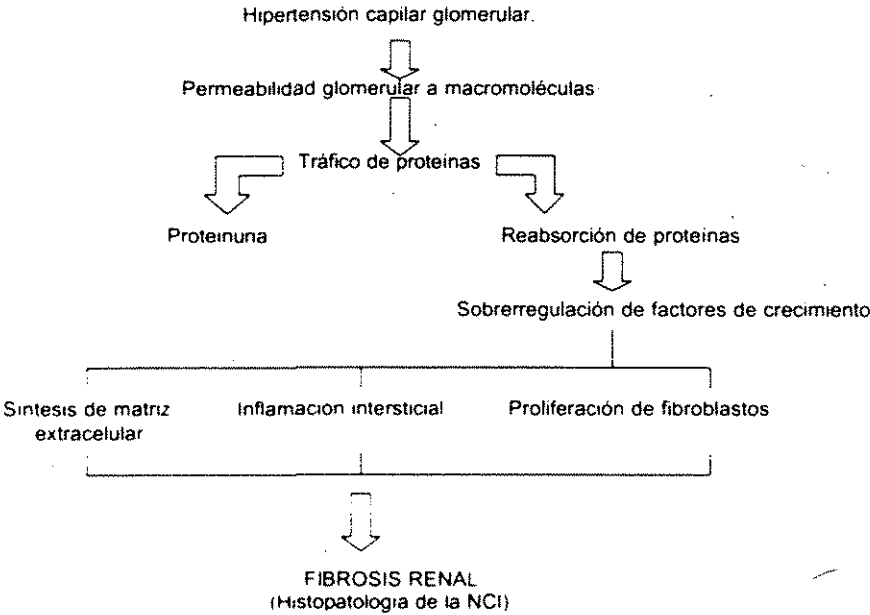


Figura 2. Mecanismos por los cuales la hipertensión glomerular puede llevar a NCI.

ANTECEDENTES.

Impacto de las alteraciones histológicas renales del donador.

Existe escasa evidencia del impacto y la frecuencia de las alteraciones histológicas renales del donador sobre la función del injerto a largo plazo; la mayoría de los estudios se han efectuado en riñones de donadores cadavéricos, en quienes la evaluación funcional ha sido evaluada parcialmente. Además, los factores asociados a las alteraciones histológicas no pueden ser determinadas. En el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología se ha implementado dentro del protocolo de trasplante renal, la toma de biopsias al momento del trasplante. Este protocolo nos permite evaluar en donadores vivos en quienes se tiene la evidencia de función renal normal, tanto los factores asociados a las alteraciones histológicas del donador, como el impacto en la función e histología del injerto a largo plazo en nuestro grupo de pacientes trasplantado.

En los estudios de donadores cadavéricos así como de vivos, se han encontrado cambios morfológicos en las biopsias renales al momento del trasplante. Los cambios histológicos se caracterizan por alteraciones inespecíficas como la presencia de grados variables de glomeruloesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular y arteriopatía, a pesar de que en la evaluación de los donadores no existiera evidencia de enfermedad renal o hipertensión arterial (68-71). Otros estudios han encontrado cambios específicos del tipo de las

glomerulonefritis y ensanchamiento mesangial (70). Se ha descrito que la frecuencia de las alteraciones histológicas en los donadores vivos es mayor al 50% aumentando tanto la frecuencia como la severidad de las lesiones en los donadores marginales (72). A pesar de que muy pocos trabajos estudian cuales son los factor asociados a dichas alteraciones, solamente se ha encontrado que la edad del donador se correlaciona con las lesiones histológicas, sobre todo las lesiones vasculares.

Los estudios que han evaluado el impacto de las lesiones del donador en la función e histología del injerto a corto, mediano y largo plazo muestran resultados conflictivos. Lehtonen basándose en un índice de daño crónico del injerto en la biopsia inmediata no encontró que esto afectara de la función del injerto (73). Kuypers describe que la presencia de necrosis tubular aguda correlaciona con el retardo del inicio de la función renal y esta última con la glomerulitis crónica, fibrosis intersticial y atrofia tubular en la biopsia a los 3 meses. La lesión vascular del donador correlacionó con el engrosamiento vascular crónico y la hialinosis arteriolar del injerto, sin embargo la fibrosis del donador no correlacionó con la fibrosis del injerto al mismo periodo, relacionándose ésta solamente con la edad del donador, retardo del inicio de la función renal y la presencia de rechazos agudos. Los autores concluyen que la calidad del órgano del donador predice la histología y función del injerto a 3 meses (74). Otro estudio en el que se calcula el riesgo de mal pronóstico a 6 meses se encontró una razón de momios de 2.6 para el grado de fibrosis y de 2.3 para glomeruloesclerosis a 12 meses, lo cual pudieran predecir la función del injerto a largo plazo (72). Sund reporta un

incremento significativo a un año en la esclerosis glomerular, fibrosis intersticial, atrofia tubular, infiltración mononuclear, hialinosis arterial y arterioesclerosis comparados con la biopsia al momento del trasplante (68). Los hallazgos histológicos basales por si solos no predijeron la función del injerto a largo plazo, solamente la fibrosis intersticial y la atrofia tubular correlacionaron con la creatinina sérica y la filtración glomerular a 1 año y con la creatinina sérica a 3 años; la edad del donador correlacionó con la función renal a 3 años, siendo la creatinina sérica en el primer año postransplante el mejor predictor a largo plazo de la función renal.

El estudio con mayor seguimiento de las alteraciones histológicas basales en el pronóstico a largo plazo de la función del injerto y su influencia en la NCI es el realizado por Nankivell con 112 pacientes a 9.2 años (75). Encontró que la fibrosis intersticial y el engrosamiento de la intima predecían la disminución de la función renal y la pérdida del injerto. Los autores proponen que el daño temprano del injerto ocurre en el compartimiento tubulointersticial de una lesión preexistente del riñón del donador, el daño y función subsecuente reflejan un daño acumulativo previo, fibrosis intersticial crónica, lesión vascular, así como lesión por rechazo tardío. La supervivencia del injerto es predecible y depende de la calidad del riñón del donador combinada con la severidad, frecuencia e irreversibilidad de los insultos nocivos.

Existen estudios que han evaluado específicamente las lesiones histológicas basales con la función del injerto. Cuando se evaluó el efecto de la fibrosis intersticial del donador, ésta no predijo la supervivencia del injerto, sin

embargo en biopsias subsecuentes a los 6 meses sí se encontró esta relación (76). La glomeruloesclerosis no pudo correlacionarse con la función del injerto a largo plazo en los estudios realizados por Pokorna (29). Este autor en otro trabajo encuentra que la arterioloesclerosis del donador se relacionaba con el número de glomérulos escleróticos y la fibrosis intersticial, en comparación con los donadores sin arterioloesclerosis; además cuando existe un grado mayor de arterioloesclerosis se correlaciona con un aumento en la frecuencia del retardo del inicio de la función del injerto y una sobrevida a 4 años menor que los riñones sin arterioloesclerosis o de grados leves. Por lo que los autores sugieren que las lesiones vasculares en el donador pueden predecir la función y sobrevida del injerto (77). En otro estudio se encontró que el engrosamiento de la íntima en el riñón del donador fue el principal determinante del pronóstico funcional e histológico a 18 meses, con un riesgo relativo de 4.55 para fibrosis intersticial y 1.89 para falla de la función renal (78).

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.

Debido a que existe poca información acerca de las características del donador asociados a las alteraciones histológicas renales y el impacto que pueden tener sobre la función del injerto a largo plazo, nosotros nos hemos planteado las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la frecuencia y el tipo de alteraciones histológicas encontradas en las biopsias de donadores vivos mexicanos al momento del trasplante?
2. ¿Cuáles son los factores clínicos del donador asociados a las alteraciones histológicas renales?
3. ¿Cuál es el efecto de la lesión histológica renal del donador en la función del injerto a 2 años?
4. ¿Cuál es la principal alteración histológica del donador que puede influir en la función del injerto a 2 años?
5. ¿Cuál es el efecto de la lesión histológica del donador en la presión arterial del receptor a 2 años?
6. ¿Existe una frecuencia mayor de rechazo agudo en receptores de injertos con lesión histológica del donador que los receptores sin la lesión histológica?
7. ¿Cuál es el efecto de la lesión histológica inicial en la histología del injerto después de los 6 meses?

JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad no se cuenta con información acerca de la frecuencia de las lesiones histológicas en los donadores renales vivos mexicanos al momento del trasplante; la información encontrada a este respecto son de donadores cadavéricos en países en donde las poblaciones estudiadas son sajonas o negras. En el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología se ha implementado en donadores vivos la realización de biopsias renales en el momento del trasplante. Los donadores se han sometido previamente a una evaluación exhaustiva de la función renal que incluye: normalidad de las pruebas de laboratorio y presión arterial, medición de la filtración glomerular e investigación de alteraciones vasculares renales y urológicas. La realización de biopsias renales del donador al momento del trasplante ayudará a conocer la frecuencia y el tipo de las alteraciones histológicas en población mexicana. Además, nos permitirá examinar el efecto de factores del donador que influyen en la presencia de tales alteraciones.

Por otra parte, a pesar de que es bien conocido que los factores inmunológicos influyen en la función del injerto, en la actualidad se está dando una mayor importancia a los factores no inmunológicos que intervienen en la función y sobrevida del injerto renal a largo plazo, entre ellos se encuentra las alteraciones histológicas renales iniciales. El implementar protocolos de biopsias al momento

del trasplante, nos permitirá evaluar el impacto en la función del injerto durante el seguimiento y tener un punto de comparación con las posibles alteraciones histológicas en biopsias subsecuentes. A este respecto, los estudios que evalúan el efecto de las lesiones histológicas del donador sobre la función renal, rechazo agudo, sobrevida, presión arterial y su efecto sobre la histología del injerto son controversiales. Este estudio pretende aclarar algunas de estas diferencias en pacientes mexicanos con trasplante renal.

OBJETIVOS.

1. Describir la frecuencia y el tipo de alteraciones histológicas en biopsias renales de donadores vivos mexicanos en el momento del trasplante.
2. Identificar los factores clínicos del donador asociados a las alteraciones histológicas renales.
3. Evaluar el efecto de la lesión histológica renal del donador en la función del injerto a 2 años.
4. Identificar la principal alteración histológica del donador que puede influir en la función del injerto a 2 años.
5. Evaluar el efecto de la lesión histológica del donador en la presión arterial del receptor a 2 años.
6. Evaluar el efecto de la lesión histológica del donador sobre la frecuencia de rechazo agudo.
7. Evaluar el efecto de la lesión histológica inicial en la histología del injerto después de los 6 meses.

HIPÓTESIS.

1. La frecuencia de las alteraciones histológicas al momento del trasplante será mayor del 50% en los donadores renales mexicanos y la fibrosis intersticial, la atrofia tubular, la arteriopatía y glomeruloesclerosis serán las alteraciones histológicas encontradas.
2. La edad, el peso y las cifras de presión arterial del donador serán los factores clínicos asociados a las alteraciones histológicas del riñón.
3. Los receptores de un injerto con alteración histológica al momento del trasplante, tendrán un deterioro de la función del injerto a 2 años comparados con los receptores de injertos renales sin alteración histológica inicial.
4. La fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la arterioesclerosis serán las alteraciones histológicas que influyen en la función del injerto a 2 años.
5. Los receptores de un injerto con alteración histológica al momento del trasplante tendrán la presión arterial sistémica mas elevada y utilizaran más antihipertensivos que los receptores de injertos sin lesión histológica inicial.
6. Los receptores de injertos con alteración histológica al momento del trasplante tendrán mayor frecuencia de rechazo agudo comparado con receptores de injertos sin lesión histológica inicial.
7. Los receptores de injertos con alteración histológica al momento del trasplante tendrán mayor prevalencia de nefropatía crónica del injerto, fibrosis intersticial, atrofia tubular y arterioesclerosis comparados con receptores de injertos sin lesión histológica inicial.

MATERIAL Y METODOS.

Diseño del estudio: Estudio de cohorte retrospectiva.

Población

Pacientes del programa de trasplante renal de donador vivo del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Criterios de inclusión.

Pacientes donadores renales con edades entre los 18 y 60 años con función renal normal, confirmada por la presencia de depuración de creatinina o medición de la filtración glomerular con iodotalamato mayor a 80 ml/min, sin evidencia de hipertensión arterial, alteración urológica, diabetes mellitus u otra enfermedad, que hubieran completado su protocolo de estudio como donadores, y que se les hubiera realizado una biopsia del injerto en el momento del trasplante renal.

Receptores de injertos renales a quienes a su donador se le practicó biopsia al momento del trasplante, que acudieron regularmente a las consultas de seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Criterios de exclusión:

Donadores y receptores de injerto renal sin biopsia al momento del trasplante.

Procedimientos.

Toma de biopsia del donador.

La biopsia se realizó una vez perfundido el injerto con solución de preservación previo a las anastomosis vasculares. Se utilizó aguja tipo MN 1416 (2.1x160 mm) con sistema de pistola automática (Magnum de BARD). Se tomó la muestra del polo superior y al abrir las anastomosis vasculares se realizó compresión digital durante 10 minutos

Toma de biopsia del injerto.

Después de 6 a 12 meses del trasplante, las biopsias del injerto se tomaron del polo superior previa técnica aséptica, utilizando aguja tipo MN 1416 (2.1x160 mm) con sistema de pistola automática (Magnum de BARD) o bien con sistema Trucut.

Tanto las biopsias inmediatas como las subsecuentes fueron procesadas inmediatamente después de su toma y revisadas por un solo nefropatólogo.

Mediciones.

Variables del donador. Se tomaron como variables numéricas la edad, peso, talla, índice de masa corporal, creatinina sérica, depuración de creatinina, filtración glomerular por medición de la depuración de iodotalamato, niveles séricos de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media. Como variables nominales el tipo de donador vivo relacionado o vivo no relacionado, sexo, historia familiar de diabetes mellitus, historia familiar de hipertensión arterial, tabaquismo y riñón nefrectomizado.

Variables del receptor. Se tomaron como variables numéricas la edad, peso, talla, índice de masa corporal, creatinina sérica, inversa de la creatinina, depuración de creatinina medida y calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault, proteinuria, niveles séricos de nitrógeno de la urea, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, dosis y nivel de ciclosporina, dosis de azatioprina y prednisona, número de antihipertensivos y de inmunosupresores. Las variables nominales incluyeron presencia de rechazo agudo, uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, calcioantagonistas y diuréticos. Estas mediciones se realizaron al mes del trasplante así como a los 12 y 24 meses. Se tomó como parámetro de deterioro de la función renal cuando la creatinina sérica aumentaba el 50% de su nivel al mes postrasplante o bien muerte con injerto funcional.

Mediciones histológicas.

En las biopsias inmediatas al momento del trasplante se les evaluó como variables nominales la presencia de fibrosis intersticial de grado I (menor del 25% del tejido), fibrosis intersticial grado II (del 26 al 40% del tejido), atrofia tubular, arterioesclerosis, esclerosis glomerular y ensanchamiento mesangial.

La segunda biopsia se realizó después de 6 a 12 meses postrasplante evaluándose como variables nominales la presencia de glomerulitis, infiltración intersticial, tubulitis, infiltración vascular, hialinosis arteriolar, engrosamiento de la íntima, porcentaje y grado de fibrosis intersticial, esclerosis glomerular y diagnóstico de nefropatía crónica del injerto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los variables numéricas se describen como media \pm error estándar de la media, las variables nominales como frecuencias en porcentajes. Se realizaron pruebas para evaluar el comportamiento de la distribución de las variables numéricas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para evaluar las diferencias de las variables numéricas, cuando tenían una distribución Gaussiana se utilizó una prueba de T no pareada o bien una prueba de suma de rangos de Mann-Whitney-Wilcoxon como prueba no paramétrica. Para las diferencias en las variables nominales se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Las correlaciones de las variables numéricas se realizaron con la prueba de Pearson o bien la correlación de rangos de Spearman. Las diferencias entre tres o mas grupos se realizaron con la prueba de análisis de varianza ANOVA o bien la prueba de Kruskal-Wallis como alternativa no paramétrica. Las variables significativas se incluyeron en un modelo multivariado de regresión logística para la obtención de riesgos. Para evaluar la presencia de deterioro de la función renal como punto final se utilizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y para evaluar las diferencias entre las curvas la prueba logrank. Se consideró significativo una probabilidad menor o igual a 0.05.

RESULTADOS.

Características de los donadores.

Se estudiaron un total de 69 donadores. La edad de los donadores fue de 34.07 ± 1.13 años, de los cuales 54.4% fueron hombres y 45.6% mujeres, la diferencia entre sexos no fue significativa.

Desde el punto de vista del análisis histopatológico, se encontró que el 63.8% de las biopsias de los donadores al momento del trasplante tenían algún tipo de alteración histológica; en cambio en el 36.2% la histología fue normal, esta diferencia fue significativa ($p = 0.002$). Las alteraciones histológicas en el total de la población fueron:

- a).-Fibrosis intersticial menor del 25% grado I, en el 56.5% de las biopsias.
- b).-Arterioesclerosis en el 21.7%.
- c).-Atrofia tubular en el 4.3%.
- d) Esclerosis glomerular en el 4.3%.
- e) Ensanchamiento mesangial en el 2.9%.

Por otra parte, en el grupo que presentaba lesión histológica, la frecuencia de las alteraciones específicas fueron:

- a).-Fibrosis intersticial menor del 25% o grado I, en el 88.6%.
- b).- Fibrosis intersticial grado II (de un 26 a 40%). en el 9.1%.
- c).- Arterioesclerosis en el 34.1%.

- d).-Atrofia tubular en el 6.8%.
- e).- Esclerosis glomerular el 4.5%.
- f).- Ensanchamiento mesangial el 6.8%.

Además se encontró un caso de proliferación fibrocelular extracapilar y otro de esclerosis focal y segmentaria (2.3% respectivamente). El resto de las características generales de los donador se describen en la tabla 1.

La edad del donador fue significativamente mayor en las biopsias renales con alteración histológica que los donadores de menor edad. No existió diferencia entre la frecuencia de lesión histológica entre los donadores en ambos sexos (32.4% en hombres y 30.9% en mujeres, $p=0.87$). Cuando se analizó la edad, con la presencia de alteraciones histológicas según el género; la edad de los hombres con lesión renal fue mayor comparado con las biopsias sin lesión (35.7 ± 2.32 versus 24.08 ± 1.11 , $p=0.001$). no se encontró diferencia en la edad de las biopsias provenientes de mujeres (36.7 ± 2.2 vs 36.3 ± 1.62 , $p=0.9$).

No existió diferencia en la frecuencia de cada una de las alteraciones histológicas específicas según el sexo, ni relacionadas con el tabaquismo. El análisis de cada una de las alteraciones histológicas específicas para encontrar alguna relación con la edad, peso, talla, IMC, niveles séricos de creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, depuración de creatinina y de iodotalamato, presión arterial sistólica, diastólica y media se describen a continuación:

La edad y la presión arterial sistólica fueron mayores en el grupo con fibrosis intersticial grado I que en los que no la presentaron (46.2 ± 5.8 y 130.8 ± 8.1 vs. 34.7 ± 1.2 y 116.4 ± 1.6 respectivamente, $p < 0.01$). Sin embargo cuando se evaluaron mediante un análisis multivariado, ambas variables no fueron factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis intersticial grado I. En cambio, la edad de los donadores con fibrosis intersticial grado II fue significativamente mayor que en los donadores sin la lesión (48 ± 7.1 vs. 34.8 ± 1.2 , $p = 0.005$); no se encontraron diferencias en las variables restantes.

Por otra parte, la presión arterial sistólica en los donadores con lesión histológica caracterizada por arterioesclerosis y atrofia tubular, fue mayor que en los donadores que no presentaron esta lesión (124.3 ± 3 y 132 ± 14.7 vs. 115.03 ± 1.9 y 117 ± 1.6 respectivamente, $p = 0.017$) con un coeficiente de correlación de 0.328 ($p = 0.034$) para la arterioesclerosis. Las diferencias con otras variables no fueron evidentes.

Tanto los niveles séricos de colesterol como de triglicéridos fueron más elevados en las biopsias que presentaron ensanchamiento mesangial (222 ± 30 y 235 ± 54.1 vs. 164.4 ± 6.1 y 127 ± 7.4 respectivamente, $p = 0.018$ y $p = 0.001$).

Cuando se realizó un análisis multivariado, se encontró que los triglicéridos tenían un riesgo relativo de 1.032 con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 1.005 y 1.061 , $p = 0.021$ respectivamente, con un coeficiente de correlación de 0.317 $p = 0.041$. Los niveles de colesterol no fueron un factor de riesgo para la

presencia de ensanchamiento mesangial. No se encontró diferencias entre las variables descritas, en las biopsias con glomeruloesclerosis. Por otra parte, se encontró que la esclerosis glomerular correlaciona con la atrofia tubular (coeficiente de 0.374, $p=0.012$). Las otras lesiones histológicas no correlacionaron entre ellas.

Tabla 1. Características de los donadores. IMC índice de masa corporal, FG filtración glomerular, PAM presión arterial media, DVR donador vivo relacionado, DVNR donador vivo no relacionado, DM2 diabetes mellitus tipo 2, HTA hipertensión arterial.

Variable	Sin alteración histológica	Con alteración histológica	P
N (%)	36.2 % (25)	63.8% (44)	0.002
Hombres (%)	17.6	30.9	0.11
Mujeres (%)	19.1	32.4	0.12
Edad (años)	30.64 ± 1.76	36.06 ± 1.38	0.02
Peso (kg)	69.02 ± 2.75	66.13 ± 1.83	0.37
Talla (mts)	1.61 ± 0.01	1.6 ± 0.01	0.68
IMC (kg/m ²)	26.39 ± 0.68	25.7 ± 0.55	0.45
Creatinina serica (mg/dl)	1.05 ± 0.03	1.1 ± 0.02	0.26
Depuracion creatinina (ml/min)	106.42 ± 5.45	111.7 ± 4.3	0.45
FG iodotalamato (ml/min)	94.75 ± 1.77	95.23 ± 1.59	0.84
Ac. Único (mg/dl)	5.4 ± 0.24	5.3 ± 0.24	0.95
Colesterol (mg/dl)	174.25 ± 8.17	168 ± 6.38	0.58
Triglicéridos (mg/dl)	155.45 ± 13.61	134 ± 8.7	0.18
Presión sistólica (mmHg)	117.33 ± 1.47	118.14 ± 1.87	0.76
Presión diastólica (mmHg)	75.29 ± 1.18	76.92 ± 0.87	0.26
PAM (mmHg)	85.73 ± 3.74	90.66 ± 1.0	0.12
Historia DM2 (%)	10.6	16.7	0.34
Historia HTA (%)	10.6	7.6	0.56
Tabaquismo Positivo	7.5	16.4	0.13

Características de los receptores renales.

Los 69 receptores renales que recibieron un injerto fueron de donador vivo. El 54.4 % fueron de donador vivo relacionado y el 45.6% de donador vivo no relacionado. La edad fue de 30.4 ± 1.2 años con un 62.3% de hombres y 37.7% de mujeres. El tiempo en diálisis fue de 11.7 ± 1.2 meses; el 68.3% de los pacientes recibieron un injerto con lesión histológica al momento del trasplante. El 87% de los receptores renales tenían serología positiva para citomegalovirus (CMV) y al 58% se les realizó biopsia del injerto dentro de los primeros 6 a 12 meses.

El tratamiento inmunosupresor consistió en triple esquema con azatioprina (2 mg/kg/día), ciclosporina (4-6 mg/kg/día) modificando la dosis para mantener concentraciones séricas entre 200 y 300 $\mu\text{g/ml}$ y prednisona (0.2 mg/kg/día). Al 34.8% de los pacientes se les retiró el inhibidor de calcineurina de 6 a 12 meses después del trasplante. Cuando se presentó rechazo agudo tubulointerstial (17.1%), el tratamiento consistió en metilprednisolona a dosis de 15 mg/kg/día durante tres días.

Como no se encontraron diferencias entre y hombres y mujeres, se analizaron como grupo; la talla del receptor fue de 1.6 ± 0.01 m con un peso de 60.07 ± 0.01 kg.

Las variables del estudio en el receptor se registraron a 1 mes, 12 y 24 meses, tomando como estado basal la medición del primer mes (tabla 2). Se compararon los grupos que recibieron el injerto con alteración histológica contra los que recibieron un injerto sin lesión.

No se observaron diferencias en cuanto a la proteinuria, niveles séricos de colesterol, triglicéridos, tampoco en los niveles séricos de ciclosporina, dosis de azatioprina ni de prednisona.

Efecto de la lesión histológica del donador en la función del injerto.

Los receptores de riñones con algún tipo de lesión histológica no presentaron diferencias en la concentración de creatinina, depuración de creatinina medida y calculada en el primer mes postrasplante. Sin embargo, en los receptores de injerto con lesiones histológicas tanto la depuración de creatinina medida (41.2 ± 3.06 vs 51.7 ± 4.1 , $p=0.045$) como la calculada (53.5 ± 3.27 vs 67.12 ± 5.0 , $p=0.02$) fueron menores que los receptores de riñones sin lesión a los 24 meses. Las concentraciones de nitrógeno de la urea en el periodo basal y a los 12 meses fueron mas altas en los receptores de injertos con lesión histológica que los que no la presentaron ($p=0.028$ y 0.007 respectivamente). No existió diferencias en los niveles séricos de ácido úrico.

Tabla 2. Características de los receptores de injerto renal. DVR donador vivo relacionado, DVNR donador vivo no relacionado, , CMV citomegalovirus, CsA ciclosporina A, IMC índice de las corporal, BUN nitrógeno de la urea.

Variable	Sin alteración histológica	Con alteración Histológica	P	
DVR %	20.6	33.8	0.13	
DVNR %	16.2	29.4	0.1	
Edad (años)	27.56 ± 1.6	32 ± 1.57	0.071	
Hombres %	23.2	39.1	0.09	
Mujeres %	13	24.6	0.11	
CMV positivo	34.8	52.2	0.12	
Retiro de CsA	13	21.7	0.22	
Talla (metros)	1.6 ± 0.02	1.6 ± 0.01	0.96	
Peso (kg)	1 mes	58.2 ± 2.6	61.07 ± 1.8	0.37
	12 meses	64.15 ± 3.1	64.45 ± 1.7	0.92
	24 meses	67.01 ± 3.8	64.7 ± 2.4	0.59
IMC (kg/m)	1 mes	22.6 ± 0.7	23.7 ± 0.5	0.2
	12 meses	24.8 ± 0.8	25.4 ± 0.48	0.53
	24 meses	26.2 ± 1	25.5 ± 0.6	0.51
Creatinina Sérica (mg/dl)	1 mes	1.36 ± 0.07	1.51 ± 0.06	0.14
	12 meses	1.5 ± 0.08	1.66 ± 0.06	0.11
	24 meses	1.6 ± 0.17	1.97 ± 0.21	0.22
Depuración Creatinina ml/min	1 mes	53.96 ± 2.6	51.6 ± 2.5	0.56
	12 meses	55.33 ± 3.35	48.1 ± 2.79	0.11
	24 meses	51.7 ± 4.1	41.2 ± 3.06	0.045
Dep Creat Calculada ml/min	1 mes	64.8 ± 3.12	59.73 ± 2.55	0.22
	12 meses	66.72 ± 4.0	56.82 ± 2.15	0.02
	24 meses	67.12 ± 5.0	53.53 ± 3.27	0.02
BUN (mg/dl)	1 mes	20.18 ± 1.2	24.5 ± 1.2	0.028
	12 meses	19.2 ± 1.3	24.47 ± 1.2	0.007
	24 meses	21.24 ± 2.17	25.18 ± 2.3	0.24
Ac Unico (mg/dl)	1 mes	5.41 ± 0.3	5.61 ± 0.27	0.66
	12 meses	6.49 ± 0.3	6.74 ± 0.3	0.6
	24 meses	6.75 ± 0.43	7.35 ± 0.43	0.34
Proteinuria (g/dl)	1 mes	0.04 ± 0.02	0.177 ± 0.03	0.07
	12 meses	0.09 ± 0.04	0.175 ± 0.04	0.19
	24 meses	0.203 ± 0.06	0.226 ± 0.05	0.24
Colesterol (mg/dl)	1 mes	217.3 ± 12.4	199 ± 7.7	0.2
	12 meses	168 ± 8.7	191 ± 8.3	0.08
	24 meses	186.8 ± 11.4	185.8 ± 9.6	0.94
Triglicéridos (mg/dl)	1 mes	167.1 ± 16.0	171.9 ± 13.4	0.82
	12 meses	148.64 ± 15.2	163.8 ± 15.09	0.53
	24 meses	160.6 ± 24.4	169.5 ± 16.4	0.75

Cuando se analizaron las alteraciones específicas del donador, se encontró que la fibrosis tubulointersticial se correlacionó el grado de fibrosis con la depuración de creatinina calculada a los 24 meses se encontró una correlación significativa de -0.32 $p=0.02$, como se muestra en la figura 3. La arterioesclerosis no correlacionó con la función del injerto.

Cuando se evaluó la presencia de disfunción crónica del injerto se observó diferencia significativa entre los receptores de riñones con alteraciones histológicas contra los que recibieron un riñón sin lesión como se muestra en la figura 4. La diferencia entre ambas curvas tiene prueba del logaritmo del rango logrank de 0.039. El riesgo relativo de presentar disfunción del injerto en los receptores de injertos con alteración histológica fue de 3.43 (IC 95% de 1.002 a 11.76, $p=0.04$). En el modelo de riesgo proporcional de Cox, la fibrosis intersticial mostró ser el principal factor determinante de la disfunción del injerto, con un riesgo relativo (RR) de 3.9 ($p=0.001$). Las demás alteraciones histológicas específicas no contribuyeron significativamente para la presencia de disfunción crónica del injerto.

Por otra parte, la creatinina sérica a los 12 meses correlacionó negativamente con la depuración de creatinina calculada a los 24 meses con un coeficiente de correlación de -0.55 $p<0.001$. Cuando se analizaron estas variables en los receptores de injertos con y sin lesión histológica, el coeficiente de correlación se mantuvo constante en ambos casos.

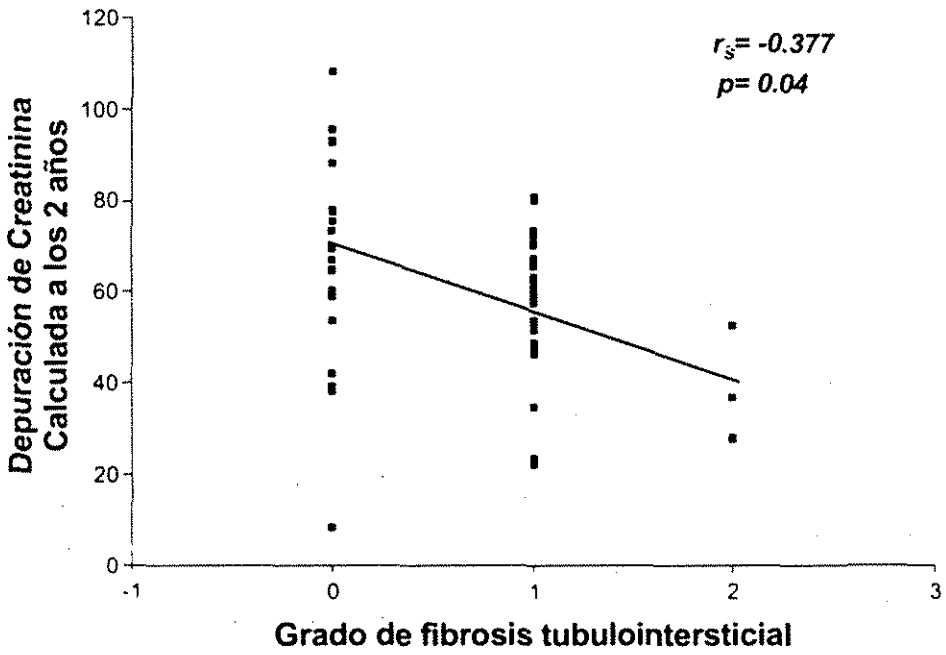


Figura 3. Correlación del grado de fibrosis tubulointersticial con la depuración de creatinina calculada.

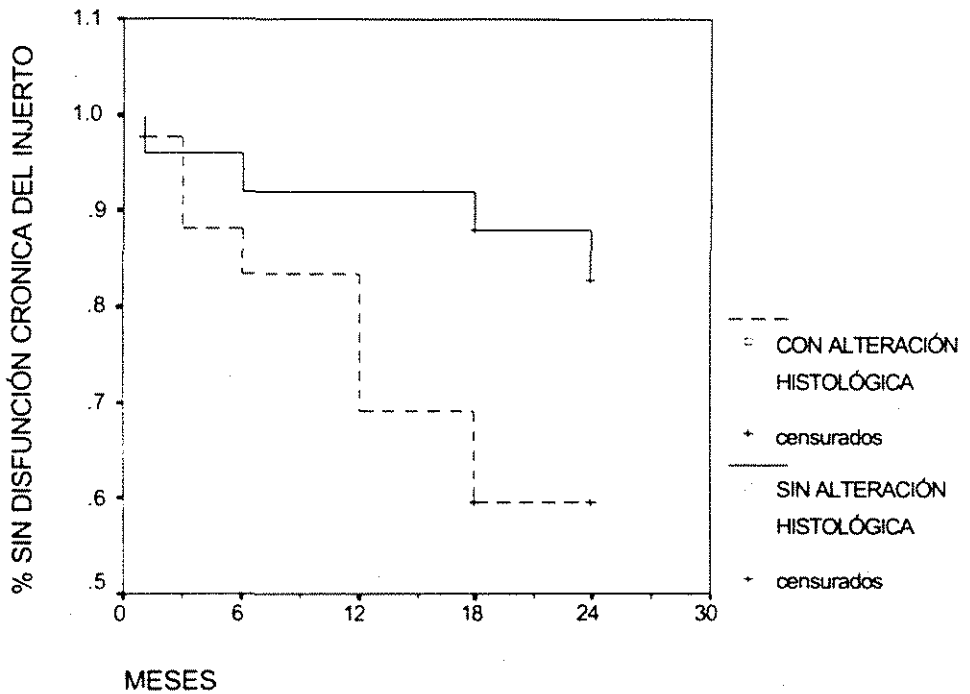


Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier de los receptores que recibieron un riñón con alteración histológica y sin ella con la presencia de disfunción crónica.

Efecto de la lesión histológica del donador sobre la presión arterial del receptor.

No se encontraron diferencias en los valores de presión arterial sistólica, diastólica y media, ni en el grupo con lesión histológica global ni por lesión específica, tampoco en el número y tipo de antihipertensivo a 12 y 24 meses. Por otro lado los receptores de injertos con alteración histológica requirieron de

tratamiento antihipertensivo en un número mayor de pacientes, tanto calcio-antagonistas como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el primer mes postrasplante ($p=0.048$).

Efecto de la lesión histológica del donador sobre la presencia de rechazo agudo.

Los receptores de injerto con alteración histológica inicial tuvieron una frecuencia mayor de rechazo agudo que en aquellos que recibieron un riñón sin alteración histológica (14.5% vs. 2.9%, $p=0.021$). Además el grado de fibrosis de la biopsia inmediata correlacionó con la presencia de rechazo agudo r_s 0.24 $p=0.04$. El resto de las alteraciones histológicas no presentaron una correlación significativa con la presencia de rechazo agudo.

Efecto de la lesión histológica del donador sobre la histología del injerto en el primer año postrasplante.

Las alteraciones histológicas encontradas en la biopsia del injerto se muestran en la tabla 4. La infiltración intersticial fue significativamente más frecuente en aquellos injertos que presentaban lesión histológica al momento del trasplante (47.5% versus 15%, $p=0.009$), así como la fibrosis intersticial (60% vs. 25%, $p=0.016$). Cuando se evaluó el impacto de las lesiones histológicas iniciales sobre las características subsecuentes del injerto, se encontró que la atrofia tubular correlacionó con la presencia de esclerosis glomerular y nefropatía crónica (r_s 0.55, $p=0.003$). No se encontró que las lesiones específicas fueran un factor de riesgo para la presencia del desarrollo de otras lesiones posteriores en el injerto.

Tabla 4. Comparación de las alteraciones histológicas subsecuentes en los grupos con y sin lesión renal inicial.

Variable	Sin lesión	Con lesión	P
	histológica inicial	histológica inicial	
	%	%	
Rechazo Agudo	2.9	14.5	0.021
Nefropatía crónica del injerto	5	2.5	0.56
Infiltrado intersticial	15	47.5	0.009
Hialinosis arteriolar	10	22.5	0.166
Engrosamiento de la íntima	17.5	32.5	0.18
fibrosis intersticial	25	60	0.016
Grado I	20.5	38.5	0.14
Grado II	2.6	12.8	0.1
Grado III	2.6	10.3	0.18
Atrofia tubular	20	20	1
Esclerosis glomerular	5	7.5	0.65

Los resultados muestran que los receptores de un injerto con lesión histológica inicial, la frecuencia de fibrosis intersticial, infiltración intersticial y rechazo agudo fue mayor en la segunda biopsia que los que recibieron un injerto sin lesión inicial.

DISCUSIÓN

En la primera parte del presente estudio se investigó cual era la frecuencia y los factores asociados de las lesiones histológicas en donadores vivos mexicanos, en quienes la evaluación clínica y de laboratorio fueron normales. Encontramos que las alteraciones histológicas se presentaron en un 63.8% de los donadores incluidos en esta cohorte. La fibrosis intersticial fue la alteración más frecuente observándose en el 56.5% de las biopsias, seguida por la arterioesclerosis; estos resultados son similares a lo reportado en los estudios de países donde la población es predominantemente caucásica (75).

El factor más relevante para la presencia de una alteración histológica, fue la edad del donador. El género del donador no influyó en la presencia de una alteración histológica, sin embargo los donadores del sexo masculino de mayor edad tuvieron más lesiones histológicas que los del sexo femenino, para un mismo grupo de edad. Una posible explicación para esta observación es que con la edad, el número y la función de las nefronas disminuye (85); a pesar de esto, no existieron diferencias en la filtración glomerular de los donadores con y sin alteraciones histológicas. Cuando existe una lesión renal, se produce pérdida de nefronas, y las nefronas remanentes compensan la función de la masa renal perdida, esto ocasiona hiperfiltración, lo que enmascara la diferencia en las cifras de filtración glomerular observadas en los donadores (17,18). Para poder demostrar esta hipótesis se requeriría realizar estudios hemodinámicos antes de la donación, pero para ello son necesarios estudios prospectivos.

Cuando se analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de una lesión específica en el grupo con alteraciones histológicas, se encontró que en los riñones que presentaban fibrosis intersticial la edad del donador era mayor que en los que no la presentaron. Por otra parte, la presión arterial sistólica fue significativamente mayor en los donadores que presentaron fibrosis tubulointersticial y arterioloesclerosis. Esto sugiere que en los riñones con lesión tubulointersticial pudiera existir una alteración en el mecanismo de natriuresis de presión; esto produciría un aumento de la presión arterial para mantener la excreción de sodio. Por otra parte, el incremento de presión arterial puede lesionar los vasos preglomerulares, produciendo un aumento del tono vascular que eventualmente causaría hipertrofia y esclerosis de los mismos. El hecho de que no todas las biopsias con lesión tubulointersticial presentaban arterioloesclerosis, podría reflejar que se encuentran en diferentes estadios de lesión. En estudios recientes, se ha demostrado que la hipertensión transitoria puede producir lesión intersticial que se asocia al desarrollo de hipertensión arterial sostenida (79,80). El daño renal puede ser mediado por un incremento en la reactividad vascular, con cambios súbitos en la presión arterial que son transmitidos a los capilares glomerulares y peritubulares, debido a una autorregulación deficiente.

El efecto que estas lesiones pueden traer en el desarrollo de hipertensión arterial sostenida en los donadores, es una hipótesis que aun no se ha explorado por completo. Algunos estudios de seguimiento en donadores renales, han encontrado una frecuencia alrededor del 35% de hipertensión, evaluando tanto las

cifras tensionales como los pacientes que tomaban antihipertensivos; la hipertensión se observó sobre todo en aquellos donadores de mayor edad, sin encontrar diferencias en el género, ni deterioro de la función renal (81-83). Aunque a estos donadores no se les realizó biopsia inmediata al momento del trasplante, es posible que aquellos que desarrollaron hipertensión arterial a largo plazo, tuvieran algún tipo de lesión histológica renal.

Debido a que no existe evidencia suficiente del impacto de las alteraciones histológicas en el desarrollo de hipertensión arterial y la función renal en los donadores, no podemos recomendar que individuos con presión arterial normal pero en límites altos puedan ser descartados como donadores renales.

Por otra parte, poco se conoce acerca de la influencia de los factores del donador sobre la función del injerto a mediano y largo plazo; especialmente las alteraciones histológicas renales. Por esta razón nosotros evaluamos en la segunda parte del estudio, el efecto de las alteraciones histológicas iniciales sobre la función del injerto, el desarrollo de hipertensión arterial, rechazo agudo y cambios histológicos en una segunda biopsia del injerto. Nuestros resultados indican que la lesión histológica del donador no afecta la función del injerto dentro de el primer mes postrasplante, ya que no existieron diferencias ni en la concentración de creatinina sérica ni en la depuración de creatinina medida y calculada. Sin embargo, cuando se evaluó la función del injerto a los 2 años de seguimiento, los receptores de un riñón con alteración histológica presentaron cifras menores de depuración de creatinina calculada. La principal alteración inicial

que afectó la función renal a los 2 años fue la presencia de fibrosis tubulointersticial, con una correlación significativa con la depuración de creatinina calculada a los 24 meses. Es conocido que cuando la filtración glomerular disminuye, la depuración de creatinina puede estar sobreestimada alrededor de un 50%. Lo anterior además de las recolecciones inadecuadas de orina, aumentan el error de medición de la filtración glomerular, lo que puede explicar la ausencia de diferencias en la función renal entre los grupos con y sin alteración histológica, cuando se utilizó la depuración de creatinina medida. Por tal motivo, utilizamos la depuración de creatinina calculada, éste método nos permite tener una estimación más exacta de la filtración glomerular, con lo cual las diferencias en la función del injerto se hicieron evidentes

A pesar de que la creatinina sérica no es un buen marcador de la función renal, cuando evaluamos el impacto en la disfunción del injerto (medida como un aumento del 50% de la creatinina sérica basal), se encontró una diferencia significativa en las curvas de Kaplan-Meier entre los pacientes a quienes se les injertaba un riñón con lesión histológica comparados con sus controles. Se debe enfatizar, que habitualmente el aumento discreto de la creatinina sérica no se considera relevante para la función a largo plazo, sin embargo nuestras observaciones lo señalan como un fuerte indicador de la sobrevida del injerto.

Por otra parte, el grado de fibrosis del donador es el marcador histológico más importante para predecir la disfunción del injerto a 2 años. Esto indica que una alteración en la anatomía del riñón se asocia a una menor función del injerto a

largo plazo; en esta situación, tanto los factores inmunológicos como los no inmunológicos inician un daño temprano en el tubulointersticio en el sitio de una lesión preexistente del donador. El daño y la disminución de la reserva funcional renal subsecuentes, reflejan una lesión acumulativa que evolucionará a fibrosis intersticial y daño vascular, asociados a cambios inmunológicos con infiltración de células inflamatorias crónicas. Por lo que podemos considerar que la sobrevida del injerto a largo plazo se puede predecir por la calidad del riñón del donador combinada con la frecuencia, severidad e irreversibilidad de los insultos nocivos como la presencia de rechazos, infecciones, toxicidad de los fármacos, hipercolesterolemia e hipertensión arterial.

En nuestro estudio no se evidenció un efecto entre la glomérulo y arterioloesclerosis sobre la función de injerto. Sin embargo estudios que han evaluado específicamente el grado de glomeruloesclerosis y lesión vascular caracterizada por engrosamiento de la íntima o arterioloesclerosis (29), han encontrado que la lesión vascular del donador pueden predecir la función y sobrevida del injerto (77). Nosotros consideramos que las alteraciones histológicas del donador pueden modificar la sobrevida del injerto; aunque en el presente estudio no encontramos que la lesión vascular afectará la función del injerto a los 2 años, la lesión arteriolar es muy importante para el desarrollo de glomeruloesclerosis, por lo que necesariamente debe influir en la sobrevida y función del injerto a largo plazo.

La literatura reporta resultados controversiales acerca del impacto que tiene la alteración histológica inicial en la función del injerto a largo plazo. Nicholson evaluó histomorfométricamente el índice de fibrosis intersticial en biopsias seriadas antes del implante, a 1, 6 y 12 meses, y no encontró correlación con el índice de fibrosis al momento del trasplante y la función renal. Sin embargo, existió una correlación negativa del índice de fibrosis de los 6 meses con la sobrevida y función del injerto (76). Otros autores han encontrado que la lesión histológica basal correlaciona con una disminución de la función renal dentro de los primeros 6 meses postrasplante, con un riesgo relativo de 2.6 para el grado de fibrosis y de 2.3 para el de glomeruloesclerosis (72). Por otra parte, cuando existe correlación entre la alteración histológica basal y la función renal, se ha encontrado que afecta solamente la función del injerto a 1 año, por lo que la disminución de la función renal a largo plazo es alterada por otros factores asociados mas al receptor que a los factores del donador

En nuestro estudio las alteraciones histológicas iniciales influyen la función del injerto a 2 años. Una explicación a estas diferencias, es porque en los estudios anteriores los donadores son cadavéricos, en quienes la necrosis tubular y el retardo del inicio de la función renal son mas frecuentes, los cuales son factores de riesgo importantes para una menor función y sobrevida a largo plazo. Además, en los estudios que evalúan la influencia de las alteraciones histológicas en donadores vivos en la función del injerto a largo plazo, la biopsia inicial es realizada una semana después del trasplante, tiempo en el cual pueden afectar los factores inmunológicos en la histología del injerto, por tal motivo, no fueron

evidentes las diferencias entre las biopsias con y sin lesión histológica en la función y sobrevida a largo plazo. Por otra parte, en nuestra cohorte la cantidad de pacientes que presentan daño renal secundario al inhibidor de calcineurina es menor, debido a que este es retirado durante el primar año postrasplante, un efecto que puede estar subestimado en algunos estudios. La administración crónica de inhibidores de calcineurina puede aumentar el daño histológico tubulointerstitial en los injertos sin lesión histológica inicial y enmascarar las diferencias en la función a largo plazo del injerto.

De forma adicional, encontramos una correlación significativa de los niveles creatinina sérica a un año con la depuración de creatinina calculada a 2 años tanto en los receptores de riñones sanos como en los que recibieron un injerto con alteración histológica. Un estudio reciente encuentra un resultado similar pero a mayor tiempo de seguimiento (84). Por lo anterior, consideramos también que la concentración de la creatinina sérica a 1 año predice la función del injerto a largo plazo. Es posible que aquellos receptores de riñón con lesión histológica puedan tener alteraciones de la función del injerto a un año y esto a su vez resulte en deterioro de la función y sobrevida del injerto a largo plazo.

En cuanto al efecto que tienen las lesiones histológicas iniciales en la presión arterial, el estudio no encontró diferencias en las cifras de presión arterial sistólica, diastólica ni media, tampoco en los requerimientos de antihipertensivos a los 12 y 24 meses de seguimiento. Estos resultados pueden deberse a que la población del estudio pudiese ser insuficiente para encontrar tales diferencias, o

bien que la lesión histológica del donador no influya en el desarrollo de hipertensión arterial a largo plazo. En tal caso, en los receptores renales con hipertensión arterial intervienen otros factores propios del receptor como el daño intersticial inmunológico, el efecto de inmunosupresores como los inhibidores de calcineurina o la pérdida de masa renal, que trae consigo la nefropatía crónica del injerto (87).

En relación a la presencia de rechazo agudo, los receptores de injertos con alteración histológica mostraron una frecuencia significativamente mayor de episodios de rechazo que sus controles. El tipo de lesión específica que se asocia con la presencia de rechazo agudo fue la fibrosis intersticial. El rechazo agudo es un proceso principalmente inmunológico en donde interviene el alorreconocimiento de antígenos del donador por las células dendríticas, monocitos y macrófagos, que mediante la presentación de antígenos instalan un proceso inflamatorio contra los antígenos del donador. Es bien conocido que uno de los principales factores para una pobre sobrevida del injerto radica en el número, frecuencia y severidad de los episodios de rechazo agudo; por lo que podemos especular que la presencia de una lesión tubulointersticial previa en el riñón, incrementa el daño histológico del injerto propiciando a un fenómeno inmunológico más severo. Así la lesión tubulointersticial progresiva producida tanto por la infiltración de células inflamatorias con daño citotóxico y producción de factores proinflamatorios como por el proceso de reparación, afectan la función del injerto debido a una disminución del número de nefronas funcionantes y por lo tanto la sobrevida del injerto. A pesar de lo anterior, en nuestro estudio no encontramos que la lesión del

riñón en el momento del trasplante fuera un factor de riesgo para el desarrollo de rechazo agudo.

Los injertos con alteración histológica al momento del trasplante mostraron una mayor frecuencia de infiltración inflamatoria y fibrosis intersticial, posiblemente por los mecanismos previamente mencionados. Estos resultados son similares a estudios de biopsias seriadas, en donde también se ha encontrado que los injertos con daño tubulointersticial previo sufren de un mayor deterioro una vez trasplantados (75), lo cual implica un peor pronóstico histológico y funcional. No se encontró una correlación entre la fibrosis del donador y la del injerto; la lesión preexistente en el riñón del donador complica la interpretación de la lesión renal postransplante. Por otra parte, en nuestro estudio existió una correlación entre la presencia de atrofia tubular en el donador con la glomeruloesclerosis y el diagnóstico de nefropatía crónica del injerto. Estos resultados pueden traducir que la isquemia tubular por un daño de la microcirculación renal, podría estar asociada a factores del donador como la edad y calidad del injerto, que en conjunto con los factores del receptor, juegan un papel importante en el deterioro del riñón con mayor fibrosis intersticial y atrofia tubular, que forman parte de la nefropatía crónica del injerto

Como la mayoría de los insultos nocivos al riñón trasplantado ocurren en el compartimento tubulointersticial, es frecuente que la fibrosis tubulointersticial represente una vía final común de inflamación con destrucción de nefronas, progresando eventualmente a un deterioro de la función renal. Por lo tanto, la

lesión histológica inicial, especialmente la fibrosis tubulointersticial, en conjunto con los insultos posteriores al trasplante, puede contribuir en la histopatología, función y supervivencia del injerto.

Por tal motivo, consideramos que la realización rutinaria de biopsias al momento del trasplante independientemente de la condición clínica del donador, documenta el estado histológico del riñón; lo que puede ayudar a distinguir a los receptores en riesgo potencial de deterioro en la función renal y disfunción crónica del injerto, en particular aquellos que reciben un riñón con fibrosis intersticial. El reconocimiento este tipo de pacientes, implicará una mayor atención y modificación de los factores de riesgo que pueden afectar la función y supervivencia del injerto a largo plazo. Por otra parte, la identificación de lesiones preexistentes en el riñón facilitará distinguir entre el diagnóstico de nefropatía crónica y el daño histológico previo en biopsias subsecuentes.

CONCLUSIONES

1. La frecuencia de alteraciones histológicas en los riñones de donadores vivos es del 63.8% en nuestra población.
2. La alteración histológica más frecuente es la fibrosis tubulointersticial seguida de la arterioloesclerosis.
3. La edad es el principal factor relacionado con la presencia de lesiones histológicas en el riñón del donador.
4. La edad y la presión arterial sistólica son los factores relacionados con la presencia de fibrosis tubulointersticial en el riñón del donador.
5. La presencia de una lesión histológica renal al momento del trasplante, especialmente la fibrosis tubulointersticial, es un factor pronóstico de mayor disfunción del injerto a 2 años.
6. La mayor concentración de creatinina sérica al año del receptor se correlaciona con una menor depuración de creatinina calculada a los 2 años.

7. La lesión histológica renal del donador no se asocia al desarrollo de hipertensión arterial postrasplante.
8. El rechazo agudo es más frecuente en los receptores renales que reciben un injerto con alteración histológica, correlacionándose principalmente con el grado de fibrosis intersticial del donador.
9. La infiltración inflamatoria intersticial y la fibrosis intersticial después de 6 meses del trasplante es más frecuente en los receptores de injertos con una lesión histológica del donador.
10. La atrofia tubular del donador se correlaciona con la presencia de glomeruloesclerosis y nefropatía crónica del injerto después de 6 meses del trasplante.

REFERENCIAS

1. Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Tolloff-Rubin N, Cosimi B. Strategies To Improve Long-Term Outcome After Renal Transplantation. *N Eng J Med* 346:580-589, 2002.
2. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 55: 713-723, 1999.
3. Paris HA, Ponticelli C. *Transplantation* 71:SS5-SS9, 2001.
4. Cecka J: Early Rejection: Determining the fate of renal transplants. *Transplant Proc* 23:1263, 1991.
5. Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Najarian JS. The impact of an acute rejection episode on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 7:857, 1994.
6. Leggat JE Jr, Ojo AO, Leichtman AB, et al. Long-term renal allograft survival. Prognostic implication of the timing of acute rejection episodes. *Transplantation* 63 (9): 1268, 1997.
7. Van Saase JL, van der Woude FJ, Thorogood J, et al. The relation between acute vascular and interstitial renal allograft rejection and subsequent chronic rejection. *Transplantation* 59:1280, 1995.
8. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR, Schroeder TJ, Gough J. Histological finding in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 57:208, 1994.

9. Rush DN, Nickerson P, Gough J, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 9: 2129, 1998.
10. Legendre C, Thervet E, Skhiri H, et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 65:1506, 1998.
11. Schroeder TJ, Hariharan S, First MR. Variations in bioavailability of cyclosporine and relationship to clinical outcome in renal transplant subpopulations. *Transplant Proc* 27: 837, 1995.
12. Paul LC. Immunologic risk factors for chronic allograft dysfunction. *Transplantation* 71: SS17-SS23, 2001.
13. Kerman RH, Kimball PM, Lindholm A, et al. Influence of HLA matching on rejections and short-term an long-term primary cadaveric allograft survival. *Transplantation* 56:1242, 1993.
14. Vella JP, Spadafora-Ferreira M, Murphy B, et al. Indirect allorecognition of major histocompatibility complex allopeptides in human renal transplant recipients with chronic graft dysfunction. *Transplantation* 64: 795, 1997.
15. Allan JS, Madsen JC. Recent advances in the immunology of chronic rejection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 11:315-321, 2002.
16. Tullius SG, Hancock WW, Heeman U, et al. Reversibility of chronic renal allograft rejection. Critical effect of time after transplantation suggest both host immune dependent an independent phases of progressive injury. *Transplantation* 58:93-99, 1994.
17. Praga M. Nefropatia por hiperfiltración. *Nefrología* 20: 4, 2002.

18. Brenner BM: Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 23:647-655, 1983.
19. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 339:1448-1456, 1998.
20. Nahas AM, Muchaneta-Kubara EC, Essawy M, Soylemezoglu. Renal Fibrosis: insight into pathogenesis and treatment. *Int J Biochem Cell Biol* 29:55-67, 1997.
21. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Role of immunocompetent cell in nonimmune renal disease. *Kidney Int* 59:1626-1640, 2001.
22. Bochicchio T, Sandoval G, Ron O, Perez-Grovas H, Bordes J, Herrera-Acosta J: Fosinopril prevents hyperfiltration and decreases proteinuria in post-transplant hypertensives. *Kidney Int* 38: 873-879, 1990.
23. Haefa JG, Ladefoged J. Hyperfiltration, creatinine clearance and chronic graft loss. *Clin Transplant* 12(1):11-18, 1998.
24. Nicholson ML, Wildmill DC, Horsburg T, Harris KP. Influence of allograft size to recipient body-weight ratio on the long-term outcome of renal transplantation. *Br J Surg* 87(3):314-319, 2000.
25. Vianello A, Calconi G, Chiara G, Pignata G, Maresca MC. Importance of donor/recipient body weight ratio as cause of kidney graft loss in the short to medium term. *Nephron* 72(2): 205-211, 1996.
26. Vareerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, Abramowicz D, Kinnaert P. Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss

- from both rejection and technical failure. *Clin Transplant* 13 (2):181-186, 1999.
27. Gjertson DW. A multi-factor analysis of kidney graft outcomes at one an five year post transplantation: 1996 UNOS Update. *Clin Transpl* 343-360, 1996.
28. Terasaki PI, Cecka JM, Gjertson DW, et al. High survival rates of kidney transplant from spousal and living unrelated donors. *N Engl J Med* 10:333-336, 1995.
29. Pokorna E, Vitko St, Chadimova M, et al. Proportion of glomerulosclerosis in procurement wedge renal biopsy cannot alone discriminate for acceptance of marginal donors. *Transplantation* 69:36-43, 2000.
30. Waiser J, Schreiber M, Budde K, Fritsche L, Böhler T, Hauser I, Neumayer H. Age-matching in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:696-700, 2000
31. Moresco F, Serón D, Gil-Vernet S, Riera L, Fulladosa X, Ramos R, Alsina J, Griyó JM. Donor age and delayed graft function as predictor of renal allograft survival in rejection-free patients. *Nephrol Dial Transplant* 14: 930-935, 1999
32. Kasiske BL. The influence of donors age on renal function in transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 11:248-253, 1988.
33. Meier-Kriesche HU, Ojo Aom Cibrik DM et al, Relationship of recipient age and development of chronic allograft failure. *Transplantation* 70:306-310, 2000
34. Schratzberber G. Mayer G. Chronic allograft failure: a disease we don't understand and can't cure?. *Nephrol Dial Transplant* 17:1384-1390, 2002.

35. Takada M, Nadeau KC, Hancock WW et al. Effects of explosive brain death on cytokine activation of peripheral organs in the rat. *Transplantation* 65:1533-1542, 1998.
36. Schuwarz C, Regele H, Steiniger R, et al. The contribution of adhesion molecules expression in donor kidneys biopsies to early allograft dysfunction. *Transplantation* 75:1510-1511, 2001.
37. Schnuelle P, Lorenz D, Mueller A, et al. Donor catecholamine use reduce acute allograft rejection and improves graft survival after cadaveric renal transplantation. *Kidney Int* 56: 738-746, 1999.
38. Smith RB, Fairchild R, Bradley JW, et al. Cadaver kidney donors with hypertensive histories. *Transpl Proc* 20:271-272, 1988.
39. Fellström B. Nonimmune risk factors for chronic renal allograft dysfunction. *Transplantation* 71: SS10-SS16, 2001.
40. Woerner KL, Vella JP, Sayegh MH. Chronic allograft Dysfunction: Mechanism and new approaches to therapy. *Seminars Nephrology* 20:126-1247, 2000.
41. Azuma H, Nadeau K, Takada M, Mackenzie HS, Tilney NL. Cellular and molecular predictors of chronic renal dysfunction after initial ischemia/reperfusion injury of a single kidney. *Transplantation* 64: 190, 1997.
42. Prevention of reperfusion-induced, free radical-mediated acute endothelial injury by superoxido dismutasa as an effective tool to delay/ prevent chronic renal allograft failure: a review. *Tranplant Proc* 29: 2567, 1997.

43. Almond PS, Matas AJ, Gillingham KJ, et al. Risk factors for chronic rejections in renal allograft recipients: *Transplantation* 55: 752, 1993.
44. Tesi RJ, Elkhammas EA, Henry ML, Davies EA, Salazar A, Ferguson RM. Acute rejections episodes: best predictors of long-term primary cadaveric renal transplant survival. *Transplant Proc* 25:901, 1993.
45. Troppmann C, Gillingham KJ, Gruessner RWG, et al. Delayed graft function in the absence of rejection has no long-term impact. A study of cadaver kidney recipients with good graft function at 1 year after transplantation. *Transplantation* 61:1331, 1996.
46. Halloran P. An alternative view of injury and chronic allograft dysfunction: The case for cellular senescence. *Graft* 1 suppl II:37-40, 1998.
47. Halloran P, Melk A, Barth C. Rethinking chronic allograft nephropathy: The concept of accelerated senescence. *J Am Soc Nephrol* 10: 167-181, 1999.
48. Koskinen P, Lemstrom K, Bruggeman C et al. Acute cytomegalovirus infection induce a subendothelial inflammation (endothelitis) in the allograft vascular wall. A possible linkage with enhanced allograft arteriosclerosis. *Am J Pathol* 144: 41-50, 1994.
49. Isoniemi H, Nurminen M, Tikkanen MJ, et al. Risk factors chronic rejection of renal allograft. *Transplantation* 57: 68, 1994.
50. Guijarro C, Massy ZA, Kasiske BL. Clinical correlation between renal allograft failure and hyperlipidemia. *Kidney Int* 52:s56, 1995.
51. Roodnat JJ, Mulder PGH, Zietse R, et al. Cholesterol as independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation* 69: 1704, 2000.

52. Diméry E, Wahlberg J, Lithell H, Fellström B. Hyperlipidaemia in renal transplantation – risk factor for long-term graft outcome. *Eur J Clin Invest* 25: 574, 1995.
53. Myers B, Ross J, Newton L, et al. Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311: 699-705, 1984.
54. Solez K, Vincenti F, Filo RS. Histopathologic Findings from 2-years protocols biopsies from a U.S. multicenter kidney transplant trial comparing tacrolimus versus cyclosporine: A report of the FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 66: 1736-1740, 1998.
55. Kahan B, Welsh M, Schoenberg L, et al. Variable oral absorption of cyclosporine A. A biopharmaceutical risk factor of chronic allograft rejection. *Transplant* 62: 599-606, 1996.
56. Bia M. Nonimmunological causes of renal graft loss. *Kidney Int* 47:1470-1480, 1995.
57. Chiegh JS, Haschemeyer RH, Wang JCL, Riggio RR, Tapia L, Stenzel KH, Rubin AL. Hypertension in kidney transplant recipients – effect on long-term renal allograft survival. *Am J Hypertens* 2: 341-348, 1989.
58. Peschke B, Scherermann EH, Geiger H, Bolscher S, Kachel HG, Ienz T. Hypertension is associated with hyperlipidemia, coronary heart disease and chronic graft failure in kidney transplant recipients. *Clin Nephrol* 51: 290, 1999.
59. Opelz G, Wujciak T, Ritz E. Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int* 53: 217, 1998.

60. Sanders CE, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 52: S43, 1995.
61. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 4: S30, 1994.
62. Frei U, Schindler R, Wieters D, Grouven U, Brunkhorst R, Koch KM. Pre-transplant hypertension: a mayor risk factor for chronic progressive renal allograft dysfunction? *Nephrol Dial Transplant* 10:1206, 1995.
63. Pérez-Fontan M, Rodríguez-Carmona A, García T, et al. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. *AJKD* 33:21-28,1999.
64. Paul LC, Benediksson H. Pos-transplant hypertension and chronic renal allograft failure. *Kidney Int* 48: S34, 1995.
65. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 51: 2, 1997.
66. Wolf G, Neilson EG. Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 3 : 1531, 1993.
67. O'Donnell MP. Renal tubulointerstitial fibrosis. New thoughts on its development and progression. *Postgrad Med* 108:159, 2000.
68. Sund S, Reisaeter AV, Scott H, Fauchald P, Bentdal O, Sodal G, Hoving T. Morphological studies of baseline needle biopsies from living donor kidneys: light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural findings. *APMIS* 106:1017-1034, 1998.

69. Cosyns JP, Malaise J, Hanique G, Mourad M, Baldi A, Goebbels RM, Squifflet JP. Lesions of donor kidneys: nature, incidence and influence on graft function. *Transpl Int* 11:22-27, 1998.
70. Curschellas E, Landmann J, Durig M, Huser B, Kyo M, Basler V, Thiel G, Mihatsch MJ. Morphological findings in "zero-hour" biopsies of renal transplant. *Clin Nephrol* 36:215-222, 1991.
71. Nyberg G, Hedman L, Blohme I, Svalander C. Morphologic findings in baseline kidneys biopsies from living related donors. *Transplant Proc* 24:355, 1992.
72. Randhawa PS, Minervini MI, Lombardero M, Duquesnoy R, Fung J, Shapiro R, Jordan M, Vivas C, Sacntlebury V, Demetris A. Biopsy of marginal donor kidneys: correlation of histologic findings with graft dysfunction. *Transplantation* 69:1352-1357, 2000.
73. Lehtonen SR, Taskinen EI, Isoniemi HM. Histopathological findings in renal allografts at time of transplantation and correlation with onset of graft function. *APMIS* 107: 945-950, 1999.
74. Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation* 67: 1222-1230, 1999.
75. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers D, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation* 71:515-523, 2001.
76. Nicholson ML, McCulloch TA, Harper SJ, Wheatley TJ, Edwards CM, Feehally J, Furness PN. Early measurement of interstitial fibrosis predict

long-term function and graft survival in renal transplantation. *Br J Surg* 83:1082-1085, 1996.

77. Pokorna E, Vitko S, Chadimova M, Schuck O. Adverse effect of donor arteriosclerosis on graft outcome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 15:705-10, 2000.
78. Bosmans JL, Woestenburg A, Ysebaert DK, et al. Fibrous intimal thickening at implantation as a risk factor for outcome of cadaveric allograft. *Transplantation* 69: 2388-94, 2000.
79. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Schreiner GF, Herrera-Acosta J. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease. *J Hypertens* 20 suppl 3: S1-S7, 2002.
80. Rodriguez-Iturbe B, Quiroz J, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Pons HA. The role of immune cells infiltrating the kidney in the pathogenesis of salt-sensitive hypertension. *J hypertens* 20 suppl 3:S9-S14, 2002
81. Najarian JS, Chavers BC, McHugh LE, Matas AJ. 20 years or more of follow-up of living kidney donors. *Lancet* 340: 807-810, 1992.
82. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1615-1621, 1997.
83. Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK. Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 48: 814-819, 1995.
84. Hantharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int* 62:311-318, 2002.

85. Porush J. The kidney and aging. In Primer of Kidney Diseases 3 ed, Hardcourt Brace, pp 411-414, 1998.
86. Wang HJ, Kjellstrand CM, Cockfield SM, Solez K. On the influence of sample size on prognostic accuracy and reproducibility of renal transplant biopsy. Nephrol Dial Transplant 13:165, 1998.
87. Pérez-Fontán M, Rodríguez-Carmona A, García-Falcón T, et al. Early immunologic and nonimmunologic predictors of arterial hypertension after renal transplantation. Am J Kidney Dis 33:21-28,1999.