

Análisis de la necrosis tubular aguda postrasplante renal de cadáver

F. García Martín, L. Orte, F. Liaño, R. Matesanz, J. L. Teruel, C. Quereda y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

RESUMEN

Sobre un total de 165 trasplantes renales de cadáver (159 primer trasplante) tratados con inmunosupresión convencional (prednisona + azatioprina), estudiamos retrospectivamente los factores que condicionaron la evolución en la primera semana, como necrosis tubular aguda (NTA), de 60 de ellos (36 %), y su repercusión en la evolución del injerto a largo plazo. Las formas oligúricas supusieron el 57 %.

Encontramos una mayor incidencia de NTA en riñones remitidos de otros hospitales o procedentes de donantes con diuresis inferior a 150 ml. en la hora previa a la extracción, no correlacionándose con otros factores generales dependientes del donante ni del receptor. El tiempo de isquemia caliente no mostró diferencias; no así la isquemia fría, que fue significativamente más elevada ($p < 0,01$) en aquellos que cursaron con NTA. La ausencia de diuresis inmediata fue el dato más precoz del desarrollo posterior de NTA ($p < 0,001$). La frecuencia con que apareció rechazo agudo sobre injertos con NTA ($p < 0,001$). La frecuencia con que apareció significativamente menor ($p < 0,05$) que en los casos sin NTA (68 % vs 84 %).

La supervivencia a los veinticuatro meses de los injertos con NTA fue del 59 %, similar a la global de nuestra serie (60 %), y a la de riñones que cursaron sin NTA (62 %). A los dos años la supervivencia del paciente fue del 79 %, independientemente de la evolución del injerto a lo largo de la primera semana.

Aunque con una escasa repercusión sobre la evolución a largo plazo del trasplante renal de cadáver, es deseable una disminución de la incidencia de NTA en la primera semana postrasplante renal, mediante el mantenimiento de una diuresis elevada en el donante y la disminución del tiempo de isquemia fría.

Palabras clave: **Trasplante renal. Donante cadáver. Necrosis tubular aguda.**

ACUTE TUBULAR NECROSIS AFTER CADAVER KIDNEY TRANSPLANTATION

SUMMARY

From a group of 165 cadaveric renal transplant recipients treated with conventional immunosuppression (prednisone + azathioprine), acute tubular necrosis (ATN) in the first week post-transplantation was diagnosed in 60 patients (36 %). We have studied retrospectively the factors implicated in its development and the relationship of the initial evolution to long-term graft outcome. Oliguric forms represented 57 %.

Recibido: 9-IV-1987.

En versión definitiva: 9-VI-1987.

Aceptado: 9-VI-1987.

Correspondencia: Dr. F. García Martín.

Apartado de Correos 269.

16080 Cuenca.

A greater incidence of ATN was found when kidneys were harvested in other hospitals and when diuresis in the last hour before donation was less than 150 ml; no correlation was found between the appearance of NTA and other factors of donors and recipients (age, hypotension time of dialysis and pretransplant blood transfusions). Cold ischemia was significantly more prolonged in case of ATN ($p < 0.01$).

The absence of immediate diuresis after grafting was the earliest finding suggesting late development of ATN ($p < 0.001$). The incidence of acute rejection in patients with ATN was less than in those without ATN (68 % vs 84 %; $p < 0.05$).

Two years actuarial graft survival in cases with first-week ATN was 59 %, similar to overall survival (60 %). Actuarial patient survival at the second year post transplant was similar in all groups (79 %).

Although the development of first week ATN has little influence on long-term outcome in cadaveric renal transplantation, it would be desirable to decrease its appearance. This may be attained by means of an increased donor diuresis and a shortening of the cold ischemia time.

Key words: Renal transplant. Cadaveric Donor. Acute Tubular Necrosis.

Introducción

En el postrasplante inmediato las causas más frecuentes de insuficiencia renal son las debidas al rechazo en sus diferentes formas (hiperagudo, agudo acelerado), la NTA, las complicaciones vasculares (arteriales y venosas) y los problemas de obstrucción de la vía excretora^{1, 2}.

La sencilla y adecuada preservación mediante perfusión con solución estándar (Eurocollins) y posterior conservación en frío³ ha permitido una mayor utilización de riñones de cadáver al prolongar el tiempo de isquemia y facilitar traslados entre hospitales alejados en busca del mejor receptor posible. Sin embargo, la aparición de NTA isquémica dificulta el manejo postoperatorio, plantea problemas diagnósticos importantes y, para algunos, condiciona los resultados a largo plazo^{4, 5}.

La complejidad del problema se encuentra en la falta de uniformidad y concreción en cuanto a la definición de NTA. Para muchos autores, la simple necesidad de diálisis en la primera semana postrasplante es equiparable a NTA⁶⁻¹⁰. Creemos, en contra de esta opinión generalizada, que en este período de tiempo se presentan otras muchas causas que ocasionan insuficiencia renal y necesitan diálisis para su tratamiento, situaciones completamente diferentes a la NTA (oclusiones vasculares, fenómenos de rechazo, etc.). Por otra parte, no todas las NTA precisan diálisis¹¹.

El análisis del problema obliga a considerar las causas relacionadas con el donante, con el manejo del injerto y con el receptor que pudieran favorecer la aparición de NTA en la primera semana de evolución. Por otra parte, su influencia en la evolución a largo plazo del injerto es controvertida^{1, 7, 9, 12}. Es-

tos aspectos son los estudiados en el presente trabajo a la luz de nuestra experiencia.

Material y métodos

Revisamos 165 trasplantes renales (TR) de cadáver consecutivos realizados entre noviembre de 1979 y mayo de 1985; en 159 casos se trataba del primer trasplante y en seis del segundo. De ellos, 104 eran varones y 61 hembras; su edad estaba comprendida entre nueve y cincuenta y siete años, con una media de $35,5 \pm 11$ años. El período de estancia en hemodiálisis varió entre cuatro y ciento treinta y dos meses, el tiempo medio fue de $33,5 \pm 23$ meses.

Sin protocolo transfusional previo, en el momento del trasplante el 67 % de los pacientes había sido transfundido. El 50 % de los receptores no presentó ninguna incompatibilidad frente al DR del donante, tenían una incompatibilidad el 46 %, y el resto de los casos, dos.

El 55 % de los injertos procedían de donantes de nuestro hospital (HRC); los restantes fueron remitidos de 21 centros diferentes; el rango de envío varió entre uno y once riñones.

Se analizaron los datos relativos al donante, extracción, receptores, protocolo de intervención y evolución de la función renal.

Criterios clínicos y definiciones empleadas

— Diuresis en última hora: se consideró como tal la cantidad de orina obtenida del donante en la hora previa a la nefrectomía.

— Creatinina sérica del donante: obtenida en situación de muerte cerebral, considerándose la más cercana al momento de la extracción cuando existía más de una determinación.

— Hipotensión del donante: tensión arterial sistólica inferior a 100 mmHg de forma mantenida, en situación de muerte cerebral.

— Isquemia caliente: tiempo transcurrido desde la interrupción de la circulación renal (clampaje arterial) hasta el inicio de la perfusión del injerto.

— Isquemia fría: período comprendido entre el inicio de la perfusión del injerto y la extracción del riñón del recipiente con hielo, previo a la anastomosis vascular al receptor.

— Tiempo de anastomosis vascular: comienza cuando se saca el riñón del recipiente con hielo y finaliza con el desclampaje arteriovenoso (revascularización), una vez realizada la anastomosis venosa y arterial.

— Hipotensión intraoperatoria: se consideró cuando la tensión arterial sistólica del receptor en el acto quirúrgico del TR fue inferior a 100 mmHg.

— Diuresis inmediata: considerada como la emisión de orina por el injerto en el mismo acto operatorio, previo a la anastomosis uretero-vesical.

— Necrosis tubular aguda: consideramos NTA en la primera semana postrasplante a la incapacidad del injerto para producir un descenso espontáneo de los productos nitrogenados, con creatinina sérica superior a 3 mg/dl. en el séptimo día postrasplante. Todo ello con exclusión de rechazo agudo (RA) y de complicaciones vasculares o urológicas, independientemente de la necesidad o no de diálisis.

Se subdividieron en no oligúricas y oligúricas, considerando oliguria cuando la diuresis no superó en 400 ml/día a la diuresis residual. Durante el período estudiado, ninguno de los pacientes recibió drogas nefrotóxicas.

El diagnóstico de rechazo se basó en datos clínicos, analíticos y ecográficos¹³⁻¹⁵.

Protocolo de trasplante

La conservación renal se realizó mediante la infusión de suero frío por gravedad, canulando la arteria renal con sonda de perfusión tipo DeBakey y colocando el sistema infusor a una altura aproximada de un metro del órgano a perfundir. Se mantuvo la infusión hasta que el efluyente por la vena renal salió transparente, para lo cual empleamos solución de Eurocollins¹⁶ a 0-4° C. Posteriormente se conservó en un recipiente con líquido de perfusión y se mantuvo a 0-4° C hasta el momento del trasplante.

Las drogas utilizadas en la inmunosupresión fueron azatioprina (2,5 mg/k/d.) y prednisona (80 mg/d. inicial hasta 10 mg/d. al final del primer año). El tratamiento de las crisis de rechazo se basó en la administración de 6-metilprednisolona en bolus de 250 mg. diarios.

Estudio de la anuria postrasplante

Una vez asegurada la permeabilidad de la sonda vesical y una adecuada reposición de volumen, la presencia de anuria se siguió de exploraciones encaminadas a descartar alteraciones vasculares y obstructivas. Para ello, en los tres primeros días de anuria se realizó estudio isotópico con Tc^{99m}-DTPA¹⁷, practicándose arteriografía renal si la revascularización era escasa o nula¹⁸. Mediante ultrasonografía renal se descartaron situaciones de obstrucción de la vía excretora. Cuando el estudio isotópico y la ecografía renal fueron normales, en ausencia de hallazgos clínicos sugestivos de rechazo, el cuadro se interpretó como NTA.

Valoración estadística

Los resultados se expresan en valores absolutos y en porcentajes. La comparación de frecuencias se efectuó mediante el test de la chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

Las variables numéricas se compararon globalmente entre los grupos por el análisis de la varianza, y en caso de diferencias significativas, por medio del test de Scheffé¹⁹.

Las curvas de supervivencia se obtuvieron según el método de Cutler y Ederer^{20, 21}, y su comparación con el logrank-test o test de Mantel-Haenszel^{21, 22}.

Resultados

Desarrollaron NTA en la primera semana postrasplante 60 pacientes (36 %); cursó con oliguria en 34 casos, y en los 26 restantes con diuresis conservada. La duración de la NTA osciló entre tres y veintidós días, con un tiempo medio hasta la recuperación de una diuresis eficaz de $11,6 \pm 5$ días.

A efectos comparativos agrupamos los pacientes con TR, y según la evolución en la primera semana, en NTA (n = 60) y no NTA (n = 105).

Los injertos procedentes de otros hospitales, una diuresis inferior a 150 ml. en la hora previa a la extracción y la prolongación del tiempo de isquemia fría fueron los factores del donante más directamente relacionados con el desarrollo posterior de NTA (tabla I).

Ninguno de los factores del receptor se correlacionó con la evolución posterior del injerto (tabla II).

La ausencia de diuresis por el injerto en el acto quirúrgico puede considerarse como un indicio precoz de NTA. Los TR cursaron con NTA mostraron una menor incidencia de diuresis inmediata (52 %) que los del grupo sin NTA (85 %) (tabla III). No encontramos diferencias al vaorar la diuresis inmediata en los casos con NTA oligúrica (50 %) o con diuresis conservada (54 %). En el análisis de los episodios de

Tabla I. Factores del donante implicados en el desarrollo de necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato

	Global (n = 165)	NTA (n = 60)	No NTA (n = 105)
Hospital de procedencia (%)			
— HRC	55	27	73
— Otros	45	47*	53
Edad (años)	27,5 ± 14	27 ± 14	28 ± 14
Diuresis < 150 ml. última hora (%)	22	35♦	15
Creatinina sérica (mg/dl.)	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,5	1,3 ± 0,5
Drogas vasoactivas (%)	73	78	70
Hipotensión (%)	45	43	47
Isquemia caliente (min.)	3,8 ± 3,2	4 ± 3,5	3,7 ± 3
Isquemia fría (horas)	21,5 ± 5,4	23 ± 5♦	20,5 ± 5,5

* p < 0,01 vs HRC.
♦ p < 0,01 vs no NTA.

RA a lo largo de toda la evolución del trasplante, un 78 % del total de pacientes estudiados presentó uno o varios cuadros de RA y recibió tratamiento antirrechazo. La incidencia fue significativamente más baja (p < 0,05) en los injertos que cursaron con NTA (68 % vs 84 %).

La supervivencia de los injertos con NTA en la primera semana del TR no se diferenció de manera significativa de los casos que cursaron sin NTA. A los dos años, en el grupo con NTA es del 59 %, y del 62 % en el no NTA (fig. 1).

Al finalizar el primer año la supervivencia global del paciente es del 87 %, y del 79 % a los dos años. La NTA postrasplante no tuvo importancia en la supervivencia del paciente a largo plazo, y así a los dos años fue idéntica para ambos grupos (fig. 2).

Discusión

El riñón trasplantado puede presentar en el postoperatorio complicaciones vasculares o urológicas, complicaciones inmunológicas y NTA². De ellas, la NTA merece especial consideración debido a la frecuencia con que se presenta y a que su existencia aumenta la dificultad para diagnosticar RA (sobreañadido).

La incidencia de NTA postrasplante en injertos de donante vivo es escasa, no sobrepasando el 12 %^{1, 12, 23}. Sin embargo, en TR de cadáver la frecuencia de presentación es mayor, variando entre un 17 % (Squifflet, 1981) y un 70 % (Haberl, 1984)²⁴. Nuestros resultados, 36 % de NTA, son comparables a los publicados por Kjellstrand¹, Heil⁹ y Spafilippo²⁵.

Al analizar las características del donante implicadas en la NTA observamos una mayor incidencia cuando la diuresis en la hora previa a la extracción era inferior a 150 ml. Este hecho, ya referido

Tabla II. Datos generales del receptor

	Global (n = 165)	NTA (n = 60)	No NTA (n = 105)
Edad del receptor (años)	35,5 ± 11	37 ± 11	34,5 ± 11
Sexo (varones/hembras)	104/61	36/24	68/37
Tiempo en hemodiálisis (meses)	33,5 ± 23	35,5 ± 26	32 ± 21
Transfundidos pretrasplante (%)	67	70	65
Una incompatibilidad DR (%)	49	48	49

Diferencias entre grupos no significativas.

Tabla III. Influencia de la intervención quirúrgica en el desarrollo de necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato

	Global (n = 165)	NTA (n = 60)	No NTA (n = 105)
Tiempo de anastomosis vascular (min.)	51 ± 13	53 ± 15	50 ± 12
Hipotensión intraoperatoria (%)	11,5	10	12
Diuresis inmediata (%)	73	52	85♦

♦ p < 0,001 vs NTA.

previamente²⁶⁻²⁹, podemos considerarlo como un signo de hipoperfusión renal, fase inicial de una NTA posterior³⁰.

La escasa repercusión que encontramos al valorar la isquemia caliente se debió fundamentalmente a su homogénea duración, 3,8 minutos por término medio, en relación con la variabilidad recogida por otros autores que analizan este factor, y que encuentran una relación directa entre su prolongación y la NTA^{31, 32}. Van Es³³ sugiere que, además del daño directo, una isquemia caliente prolongada produciría un aumento de la antigenicidad renal y consecuentemente una mayor incidencia de RA.

El período de isquemia fría, independientemente del método de perfusión utilizado, se reconoce como el agente más importante en el desarrollo de daño tubular en el injerto^{8, 24, 34-37}, existiendo una correlación directa entre su duración y la incidencia de NTA^{8, 34, 36-38}. En el presente estudio se confirmó como uno de los factores más significativamente relacionados con la NTA. Así, isquemias por encima de veinticuatro horas desarrollaron con mayor frecuencia NTA (49 % vs 31 %). Otra confirmación para esta correlación la tendríamos en el diferente comportamiento postrasplante entre injertos procedentes de otros hospitales y los obtenidos en nuestro centro; un tiempo más prolongado para aquéllos (diferencia media de 5,5 horas) supuso un aumento del 20 % de NTA.

El mecanismo por el que produce el daño renal es poco conocido. Algunos autores invocan un efecto tóxico directo sobre la célula tubular^{4, 29, 36}; Spees considera la isquemia como un tóxico que actuaría

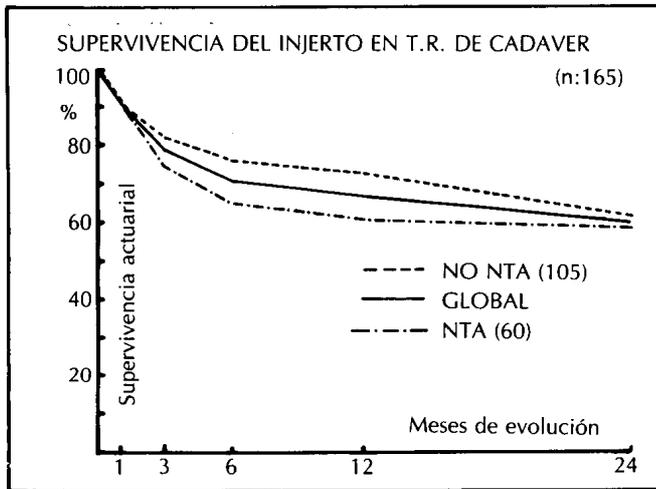


Fig. 1.—Supervivencia actuarial del injerto.

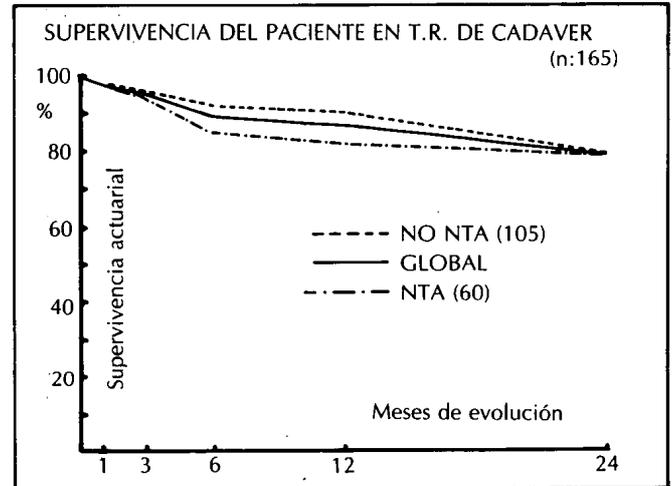


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del paciente.

no sólo a nivel tubular, sino también sobre las células del endotelio vascular³⁹. Homway sugiere que la liberación de tromboxano A2 de las plaquetas (potente agente vasoactivo) sería responsable de la NTA después de agresiones isquémicas⁴⁰.

Las características del receptor tuvieron una escasa repercusión sobre la NTA postrasplante; únicamente la estancia en diálisis fue más prolongada en los casos con daño tubular, aunque sin significación estadística²⁸.

La intervención quirúrgica del TR «per se» puede tener su influencia en la aparición de NTA. La escasa incidencia de hipotensión intraoperatoria (11,5 %) no permitió valorar su repercusión sobre el injerto. Tampoco el tiempo de anastomosis vascular se mostró como un agente importante en la NTA postrasplante.

La ausencia de diuresis inmediata mostró una elevada correlación con la aparición de NTA en el postrasplante inmediato. A pesar de ello, no condicionó el comportamiento de la diuresis en la NTA; y así, en las formas oligúricas su incidencia fue del 50 %, similar al 46 % en las no oligúricas. La diuresis inmediata es la expresión de una adecuada perfusión y vascularización renal⁴¹, y su ausencia puede considerarse como un signo precoz de NTA.

La NTA postrasplante inmediato conlleva una serie de problemas que dificultan el manejo clínico del enfermo y el RA sobreañadido. La sobrecarga de volumen, más frecuente en formas oligúricas; la situación hemodinámica del enfermo, la heparinización y la hemodiálisis en un paciente recién operado, y la administración de agentes potencialmente nefrotóxicos, son algunos de los problemas de manejo en estas situaciones.

Un dilema habitual en la práctica clínica con estos enfermos es la diferenciación entre RA y NTA, una vez excluida la trombosis de la arteria renal y la obstrucción de la vía excretora¹¹. El diagnóstico se hace

especialmente difícil si el RA sobreviene cuando la NTA está instaurada, dada la imposibilidad de valorar los parámetros clínicos y analíticos habituales^{14, 15, 42}. La introducción de métodos sofisticados^{17, 43-47} y los estudios histológicos⁴⁸ no siempre son concluyentes.

La instauración de RA sobre NTA es difícilmente cuantificable y su trascendencia es un tema controvertido en la actualidad^{5, 6, 12}. Nuestros resultados muestran una menor incidencia de RA en injertos con NTA en el postrasplante inmediato (68 % vs 84 %). Independientemente de las teorías que apoyan la protección ejercida por la NTA^{49, 50}, y de acuerdo con Kjellstrand¹, creemos que, al menos en parte, esto es debido a la dificultad en el diagnóstico de RA.

Los datos relativos a la supervivencia a largo plazo del injerto no se modificaron por la existencia o no de NTA postrasplante y concuerdan con los referidos por Barry⁸, Brophy¹² y Kjellstrand¹, pero discrepan de los encontrados en otras series^{7, 9, 28, 31, 51, 52}. Estas diferencias se basan en la sistemática diagnóstica en situaciones de oliguria postrasplante con elevada morbilidad^{51, 52}, y por incluir dentro de la definición de NTA todas las circunstancias que precisan diálisis en la primera semana, considerando como tal el rechazo hiperagudo y la trombosis de la arteria renal^{9, 28, 31}.

Tampoco la supervivencia del paciente se influyó por la presencia de NTA en la primera semana del trasplante, dato referido en la mayoría de las series^{1, 6, 7, 12, 25, 28, 36}.

El mantenimiento de una diuresis efectiva en el donante en el momento de la extracción y la reducción del tiempo de isquemia fría deben ser objetivos prioritarios en la prevención de la NTA. A pesar de las dificultades en el manejo de la NTA postrasplante y en su diagnóstico diferencial, no hemos detectado influencia sobre el TR a largo plazo. A la vista de los

buenos resultados en la supervivencia de injertos con NTA⁵⁴ en relación con otras situaciones clínicas postrasplante, no debe preocuparnos excesivamente el debut de un trasplante como NTA.

Bibliografía

1. Kjellstrand CM, Casali RE, Simmons AL, Shideman JR, Bulselmeier TJ y Najarian JS: Etiology and prognosis in acute post-transplant renal failure. *Am J Med* 61:190-199, 1976.
2. Castela AM, Caralps A, Griño JM, Gil-Vernet S, Andrés E, Sabater R y Alsina J: Insuficiencia renal postrasplante no debida a rechazo. *Nefrología* 5:67-73, 1985.
3. Marshall VC: Renal preservation. En: *Kidney Transplantation*, PJ Morris (ed.). London. Grune Stratton, 129-157, 1984.
4. Davison JM, Uldall PR y Ros Taylor RM: Relation of immediate post-transplant renal function to long-term function in cadaver kidney recipients. *Transplantation* 23:310-315, 1977.
5. Williams GM, White HJO y Hume DM: Factors influencing the long term functional success rate of human renal allograft. *Transplantation* 5:837-843, 1967.
6. Anderson CB, Sicard GA y Etheredge EE: Delayed primary renal function and cadaver renal allograft results. *Surg Gynecol Obstet* 149:697-702, 1979.
7. Anderson CB, Sicard GA y Etheredge EE: Delayed renal function and long-term cadaver renal allograft survival. *Transplant Proc* 11:482-485, 1981.
8. Barry JM, Lioberman S, Wicre C, Lieberman C, Fisher S y Craig D: Human kidney preservation by intracellular electrolyte flush followed by cold storage for over 24 hours. *Transplantation* 32:485-487, 1981.
9. Heil J, Sutherland DER, Fryd DS, Ascher NL, Simmons RL y Najarian JS: Acute tubular necrosis of cadaver renal allografts does not correlate with organ sharing or preservation time but portends a poorer prognosis for long-term graft survival. *Transplant Proc* 14:270-272, 1984.
10. Squifflet JP, Pirson Y, Gianello P, Van Cangh P y Alexandre GPJ: Safe preservation of human renal cadaver transplants by Euro-Collins solution up to 50 hours. *Transplant Proc* 13:693-696, 1981.
11. Alarcón Zurita A y Ladefoged J: Diagnóstico y evolución de los diferentes tipos de fracaso renal aparecidos en los primeros momentos de la evolución de los trasplantes de este órgano. *Rev Clin Esp* 149:477-484, 1978.
12. Brophy D, Najarian JS y Kjellstrand CM: Acute tubular necrosis after renal transplantation. *Transplantation* 29:245-248, 1980.
13. Teruel JL, Mayayo T, Martín E, Marcén R, Salinas F y Ortuño J: Contribución de la ecografía al diagnóstico de rechazo agudo en el postoperatorio inmediato del trasplante renal. *Actas Urol Esp* 9:127-134, 1985.
14. Martín Escobar E, Fernández A, Liaño F, Marcén R, Teruel JL, Querada C y Ortuño J: Comportamiento de la excreción fraccional de sodio en el postrasplante inmediato. *Nefrología* 4 (supl. 1) 58, 1984.
15. Thier SO, Henderson LW y Root AK: Renal transplantation: medical management of the transplant recipient. En: *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC (eds.). Filadelfia. WB Saunders Co., 1819-1960, 1976.
16. Collins GM y Halasz NA: Forty-eight hours ice storage of kidneys: importance of cation content. *Surgery* 79:432-435, 1976.
17. Marcén R, Rodríguez Eyre JL, García-Cosmes P, Jiménez del Cerro L y Ortuño J: Renograma con DTPA Tc-99m en el seguimiento del trasplante renal. *Nefrología* 2:261-264, 1982.
18. Jones BJ, Falmer FJ, Charlesworth JA, Shirley DV, McDonald GY, Williams RM y Robertson MR: Angiography in the diagnosis of renal allograft dysfunction. *J Urol* 119:461-462, 1978.
19. Scheffé H: A method for judging all contrast in the analysis of variance. *Biometrika* 40:87-104, 1953.
20. Cutler S y Ederer F: Maximum utilization of the life-table method in analysing survival. *J Chronic Dis* 8:699-712, 1958.
21. Friedman LM, Furberg CD y DeMets DL: *Fundamentals of clinical trials*. Boston. John Wright PSG Inc. 174-194, 1982.
22. Peto R, Pike MC, Armitage P, Beslow NE, Cox DR y cols: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 35:1-39, 1977.
23. Flanigan WJ, Ardon LF, Brewer TE y Caldwell FT: Etiology and diagnosis of early post-transplantation oliguria. *Am J Surg* 132:808-815, 1976.
24. Haberal M, Oner Z, Karamhmetoglu M, Gulay H y Bilgin N: Cadaver kidney transplantation with cold ischemia time from 48 to 95 hours. *Transplant Proc* 16:1330-1332, 1984.
25. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK y Lucas BA: The effects of delayed graft function on renal transplantation. *Transplant Proc* 17:13-15, 1985.
26. Grundmann R y Wienand P: Donor condition and 1-year graft survival rate. *Transplant Proc* 16:69-71, 1984.
27. McDonald JC, Vaughn W, Filo RS, Méndez-Picón G, Niblack G, Spees EK y Williams GM: Cadaver donor transplantation by centers of the Southeastern Organ Procurement Foundation. *Ann Surg* 193:1-8, 1981.
28. Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK y Lucas BA: The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. *Transplantation* 38:643-648, 1984.
29. Sterling WA, Turner ME, Aldrete JS, Morgan JM, Shaw JF y Diethelm AG: Cadaver kidney preservation: effect of ischemia, preservation method and other factors on subsequent function. *Transplantation* 23:98-100, 1977.
30. Hostetter TH, Wilkes BM y Brenner BM: Mechanism of impaired glomerular filtration in acute renal failure. En: Brenner BM, Stein JH (eds.) *Acute renal failure*. New York. Churchill Livingstone, 52-78, 1980.
31. Cho SI, Zalneraitis BP, Franklin C y Bradley JW: The influence of acute tubular necrosis on kidney transplant survival. *Transplant Proc* 17:16-17, 1985.
32. Collaborative study from four Paris hospitals: Influence of inchaemia on post-transplant function of 188 cadaver renal graft. *Lancet* 11:887-890, 1972.
33. Es A Van, Hermans J, Bockel JH, Persijn GG, Hooff JP y Graeff J: Effect of warm ischemia time and HLA (A and B) matching on renal cadaveric graft survival and rejection episodes. *Transplantation* 36:255-258, 1983.
34. Opelz G y Terasaki PI: Advantage of cold storage over machine perfusion preservation of cadaver kidneys. *Transplantation* 33:64-68, 1982.
35. Spees EK, Vaughn WK, Méndez-Picón G y Humphries AL: Preservation methods do not affect cadaver renal allograft outcome: the SEOPF prospective study 1977-1982. *Transplant Proc* 16:177-179, 1984.
36. Squifflet JP, Gianello P, Pirson Y, Jamart J, Van Vyve E y Alexandre GPJ: Successful long-term preservation of human cadaver renal allograft with Euro-Collins solution. *Transplant Proc* 16:303-306, 1984.
37. Vaughn WK, Méndez-Picón G, Humphries AL y Spees EK: Method of preservation is not determinant of graft outcome in kidneys transplanted by southeastern organ procurement foundation institutions. *Transplantation* 32:490-494, 1981.
38. Clark ED, Mickey MR, Opelz G y Terasaki PI: Evaluation of Belzer and Collins kidney preservation methods. *Lancet* 1:361-363, 1973.
39. Spees EK, Oakes DD, Hill GS, Light JA, Williams GM y Ernst CB: Why some preserved kidney do not function: a review of preservation-related endothelial injury. *Transplant Proc* 14:80-85, 1982.
40. Homway S, Novick A, Braun WE, Levin H, Banowsky L, Alford R y Magnusson M: Impaired renal allograft function: A comparative study with angiography and histopathology. *J Urol* 122:292-297, 1979.
41. Luciani J, Frantz P, Thibault P, Ghesquière F, Conseiller C,

- Cousin MT, Glaser P, LeGrain M, Viars P y Küss C: Early anuria prevention in human kidney transplantation. *Transplantation* 28:308-312, 1979.
42. Hong CA, Kapour BS, First MA, Pollack VE y Alexander JW: Fractional excretion of sodium after renal transplantation. *Kidney Intern* 16:167-168, 1979.
 43. Uthmann U, Geisen HP, Rolh G, Dreikorn K, Horsch A y Rosen W: The diagnostics value of B2 microglobulin determination in serum and urine for differential diagnostic of posttransplant renal failure. En: *Transplantation and Clinical Immunology*, XII. Amsterdam. Excerpta Med., 259-262, 1980.
 44. Griñó JM, Alsina J, Martín J, Roca M, Castela A, Romero R y Caralps A: Indium 111-labeled autologous platelets as diagnostic method in kidney allograft rejection. *Transplant Proc* 14:198-200, 1982.
 45. Smith N, Chandler S, Hawker LM y Barnes AD: Indium 111-labelled autologous platelets as diagnostic aid after renal transplantation. *Lancet* 11:1241-1242, 1979.
 46. Ortuño J, Revaldería JG, Teruel JL, Villafruela JJ, Sabater J, Matesanz R y Quereda C: Valor de la eliminación urinaria de tromboxano B2 en el diagnóstico de rechazo agudo. *Nefrología* 5 (supl. 1):74, 1985.
 47. Cosimi AB, Burton RC, Colvin RB, Hamsen WP y Goldstein G: Immunological monitoring and immunosuppression with monoclonal antibodies to human T-cells subsets. En: *Transplantation and Clinical Immunology*, XII. Proceeding of the XIIth International Course. Amsterdam. Excerpta Medica, vol. XIII, 234-241, 1981.
 48. Kreis H, Finch TW, Moreau JF, Noel LH, Lacombe M y Crosnier J: Insuffisance rénale aigüe précoce après transplantation de reins de cadavres. En: *Actualités Nephrologiques de L'Hôpital Necker, Paris*. Flammarion Médecine Sc. 337-361, 1978.
 49. White E y Munster AM: Ischemia time and the prolonged survival of (BN x Lewis) F1 to Lewis rat renal allografts. *Transplantation* 23:523-524, 1977.
 50. Steinman RM: Dendritic cells. *Transplantation* 31:151-155, 1981.
 51. Anderson CB, Sicard GA y Etheredge EE: Delayed renal function and long-term cadaver renal allograft survival. *Transplant Proc* 11:482-485, 1981.
 52. Whittaker JR, Veith FJ, Soberman R, Lalezari P, Tellis J, Freed SZ y Gliedman ML: The fate of the renal transplant with delayed function. *Surg Gynecol Obstet* 136:919-923, 1973.
 54. Daehm R, Rodríguez Puyol D, Plaza JJ y Hernando L: Influencia de la necrosis tubular aguda inicial en la evolución del trasplante renal. *Nefrología* 3 (supl 1):57, 1983.