

## FRA Y TRASPLANTE

# Necrosis tubular aguda en el inmediato postrasplante renal

R. Marcén, L. Orofino y L. Orte

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El trasplante renal (TR) se reconoce, cuando está indicado, como la opción terapéutica ideal en el tratamiento integrado de la insuficiencia renal terminal. Desde su introducción en España en 1965 y hasta diciembre de 1990 se han realizado un total de 10.930 TR (12,5 ppm), y en concreto, en nuestro hospital y desde 1979, un total de 430 TR.

Estas cifras absolutas, con ser esperanzadoras, aún lo son más si tenemos en cuenta que se acompañan de una supervivencia del paciente a los cinco años del TR, en el período 1985-1989, del 87,3 %, y del 60,2 % para el total de los injertos<sup>1</sup>.

Sin embargo, y a pesar de una significativa mejoría en el manejo del donante, la preservación de órganos, la técnica quirúrgica y la introducción de nuevas drogas inmunosupresoras (ciclosporina, OKT3...), el retraso en la función del injerto en el postoperatorio inmediato sigue siendo uno de los problemas más importantes en el TR, sobre todo el de donante cadáver.

Situación clínica que lleva emparejada, a la dificultad de su diagnóstico inicial, la posibilidad de enmascarar a lo largo de su evolución otros problemas o complicaciones del TR, como es el rechazo agudo. A pesar de que la etiología de la misma puede ser múltiple (rechazo hiperagudo, trombosis arterial o venosa, obstrucción ureteral...), en la mayoría de los casos es atribuible a una necrosis tubular aguda (NTA).

La primera dificultad en el abordaje del estudio de la NTA en el postrasplante inmediato radica en su propia definición. La generalización del uso de la ciclosporina y la similitud de las lesiones precoces secundarias a su nefrotoxicidad con las clásicas de la NTA<sup>2</sup> impiden definir a ésta estrictamente por criterios anatomopatológicos.

Se acepta en la práctica clínica una definición de la NTA postrasplante por criterios de exclusión. Descartadas razonablemente causas prerrenales, complicaciones vasculares o urológicas, rechazo agudo y confirmados niveles normales de ciclosporina, consideramos NTA a la incapaci-

dad del injerto para producir un descenso espontáneo de los productos nitrogenados, manteniendo al final de la primera semana postrasplante una creatinina sérica elevada, y ello independientemente de la necesidad o no de diálisis.

La prevalencia de NTA postrasplante inmediato en el injerto renal con tratamiento inmunosupresor convencional osciló, según las series, entre el 14 y el 70 %<sup>3-10</sup>, y la de injertos nunca funcionantes (NF) entre el 4,5 y el 14 %<sup>7-9</sup>. Las diferencias entre los grupos podría venir determinada por los criterios utilizados en su definición, así como por las características de donantes y receptores<sup>10</sup>. En general, la prevalencia de NTA no ha descendido con la introducción de la CsA como tratamiento inmunosupresor, manteniéndose entre el 14 y el 69 %<sup>4,6-21</sup>, a pesar de la mejoría en las técnicas quirúrgicas y el manejo del donante y receptor, habiéndose atribuido este hecho a la potenciación de la lesión isquémica por la acción nefrotóxica de la droga. Por este motivo se ha preconizado el uso de dosis bajas de CsA o la no introducción de la droga hasta que el injerto no haya alcanzado un cierto grado de función, recomendándose una utilización secuencial de los inmunosupresores<sup>16, 22-28</sup>. Hong y cols.<sup>7</sup> señalan que una reducción importante de la dosis de CsA aumenta el número de injertos nunca funcionantes (NF), posiblemente por una inadecuada inmunosupresión. Sin embargo, la prevalencia más baja de NTA, 7,6 %, ha sido descrita con terapia secuencial<sup>23</sup>. No obstante, a pesar del posible efecto perjudicial de la CsA, el número de injertos NF no ha aumentado, manteniéndose entre el 1,9 y el 28,6 %, con una media del 8 %<sup>7, 11-13, 16, 18, 21</sup>. En nuestra experiencia con 430 trasplantes, 202 en tratamiento con AZA y 228 con CsA, la NTA fue más frecuente entre los trasplantes tratados con CsA respecto de aquellos con AZA (45,5 vs 35,7 %,  $p < 0,01$ ), mientras que se mantuvo constante, alrededor del 5 %, el porcentaje de injertos NF. Estos datos son semejantes a otros publicados<sup>6, 14</sup>, en los que la introducción de la CsA se acompañó de un aumento de la NTA. Sin embargo, otros estudios han mostrado una prevalencia de NTA igual<sup>4, 9, 29</sup> o inferior a la de etapas anteriores<sup>7, 8</sup>.

La función inmediata del injerto viene condicionada por determinados factores, provenientes del donante y del receptor, como lo demuestra la diferente evolución

Correspondencia: Dr. R. Marcén.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. Colmenar Viejo, km. 9.100.  
28034 Madrid.

que presentan injertos de diferentes donantes y la que pueden tener dos órganos procedentes del mismo donante y, por tanto, de similares características. A pesar de que parece clara la existencia de estos factores, resulta difícil precisar aquellos que realmente influyen en la función inmediata del injerto. Algunos autores no encuentran diferencias entre los receptores de pares de órganos, unos con función inmediata y otros con NTA<sup>11, 15</sup>.

Edad, tiempo de hospitalización prolongado, situación hemodinámica, procedencia del donante, volumen urinario en la última hora y cambio en la creatinina son los factores del donante que se han relacionado con la función inmediata del injerto<sup>5, 10, 20, 21, 29, 31</sup>; recientemente, con el aumento de trasplantes de otros órganos y, por consiguiente, de la donación múltiple, se ha observado una mayor prevalencia de NTA en los injertos procedentes de estos donantes<sup>17</sup>, no siempre confirmada<sup>15</sup>.

En relación al receptor, métodos de preservación y técnica quirúrgica, se han considerado como factores de riesgo para el desarrollo de NTA: el retrasplante, la presencia de anticuerpos citotóxicos frente a más del 50% de las células del panel, la preservación en hielo, el tiempo de preservación prolongado y el tiempo de anastomosis vascular<sup>5, 7, 8, 11, 13, 17, 18, 21, 32-35</sup>. En nuestra serie, la presencia de NTA en los trasplantes tratados con AZA se asoció con una isquemia fría más larga ( $22,4 \pm 4,9$  vs  $18,6 \pm 8$  horas,  $p \pm 0,001$ ), como se había observado en un estudio previo<sup>31</sup>, y un mayor tiempo de anastomosis vascular ( $50,8 \pm 14,4$  vs  $46,6 \pm 12,7$  minutos,  $p < 0,05$ ) (tabla I). Sin embargo, en los trasplantes tratados con CsA no hubo diferencias entre aquellos que presentaron NTA respecto de los que no la presentaron ni en los tiempos de isquemia ni en el de anastomosis vascular (tabla II). Un tiempo de preservación largo, superior a veinticuatro o treinta y seis horas, se ha asociado con NTA<sup>8, 9, 16</sup>.

Como en otras series<sup>32</sup>, había un mayor predominio de hombres entre los trasplantes con NTA ( $69,4$  vs  $48,2$  %,  $p < 0,01$ ). Este hecho, sin explicación hasta el momento, podría deberse a una peor respuesta al insulto isquémico. La CsA aumenta la duración de la NTA respecto de la AZA ( $10,5 \pm 5,6$  vs  $15,2 \pm 9,9$  días,  $p < 0,05$ ), como ha sido

**Tabla I.** Características de los trasplantes renales tratados con azatioprina según evolución de la función renal inmediata

	FI	NTA	p
Procedencia donante (%)			
Propio .....	63,3	40,7	NS
Otro hospital .....	36,4	59,3	
Isquemia fría (horas) .....	$18,6 \pm 8,0$	$22,4 \pm 4,9$	$< 0,001$
Tiempo anastom. (min) .....	$46,6 \pm 12,7$	$50,8 \pm 14,4$	$< 0,05$
Edad receptor (años) .....	$36,8 \pm 11,3$	$36,9 \pm 10,5$	NS
Sexo (H/M) .....	73/44	43/22	NS
Tiempo diálisis (meses) .....	$34,2 \pm 24,5$	$36,6 \pm 25,6$	NS

FI = función inmediata; NTA = necrosis tubular aguda.

**Tabla II.** Características de los trasplantes renales tratados con ciclosporina según evolución de la función renal inmediata

	FI	NTA	p
Procedencia donante (%)			
Propio .....	57,4	46,5	NS
Otro hospital .....	42,6	53,5	
Isquemia fría (horas) .....	$22,2 \pm 5,7$	$22,3 \pm 4,9$	NS
Tiempo anastom. (min) .....	$46,8 \pm 13,4$	$48,8 \pm 12,9$	NS
Edad receptor (años) .....	$39,4 \pm 13,2$	$36,8 \pm 13,4$	NS
Sexo (H/M) .....	55/59	66/29	$< 0,01$
Tiempo diálisis (meses) .....	$35,2 \pm 31,7$	$38,1 \pm 33,7$	NS

FI = función inmediata; NTA = necrosis tubular aguda.

descrito<sup>4, 21, 29</sup>; esta mayor duración de la NTA condiciona una estancia más larga en el hospital, así como un mayor coste del procedimiento<sup>21</sup>. Por otra parte, los niveles de creatinina sérica a los tres meses fueron más elevados en los enfermos tratados con CsA que cursaron con NTA que en aquellos con función inmediata ( $2,1 \pm 1,4$  vs  $1,6 \pm 0,6$  mg/dl,  $p < 0,01$ ); estas diferencias se mantenían a los doce meses, pero sin alcanzar significación estadística ( $2 \pm 1,5$  vs  $1,6 \pm 0,9$  mg/dl). Independientemente de la influencia de la NTA en la supervivencia del injerto, de la que se hablará posteriormente, esta elevación de la creatinina indicaría que en los injertos funcionantes la lesión, o su efecto, fue permanente, aunque probablemente no progresivo<sup>13, 24</sup>.

Una buena función inmediata del injerto facilita el diagnóstico de rechazo, permite la utilización de dosis plenas de CsA, mejora la situación metabólica del receptor y obvia las complicaciones de la diálisis. Por el contrario, la ausencia de función dificulta el diagnóstico del rechazo y de nefrotoxicidad, con lo que se aumentaría el riesgo de pérdida del injerto. Además, la utilización de la CsA como inmunosupresor ha hecho desaparecer o atenuar en gran medida los signos clínicos de rechazo, por lo que su detección todavía se ha hecho más difícil. La distinción entre NTA, nefrotoxicidad por CsA y rechazo ha de hacerse generalmente basándonos en los datos de pruebas complementarias, como análisis de laboratorio, estudios isotópicos<sup>36, 37</sup>, la ultrasonografía<sup>38-40</sup> y la biopsia renal, convencional<sup>41, 42</sup> o aspirativa<sup>43, 44</sup>. Se ha descrito que una excreción fraccional de sodio baja, indicativa de rechazo con inmunosupresión convencional<sup>45</sup>, en los enfermos tratados con CsA, sería sugestiva de toxicidad por dicha droga<sup>46</sup>, pero estos hallazgos no han sido siempre confirmados<sup>47, 48</sup>.

En un estudio reciente, el renograma isotópico se mostró tan útil en la diferenciación entre NTA y rechazo como la biopsia renal<sup>49</sup>. Otros métodos isotópicos, como las plaquetas marcadas con indio, también se han utilizado en el seguimiento del trasplante en el inmediato postoperatorio<sup>50, 51</sup>. El doppler no parece haber añadido ninguna ventaja a la ultrasonografía convencional, salvo en el diagnóstico de problemas vasculares<sup>52-54</sup>.

La biopsia del injerto se ha considerado como el procedimiento diagnóstico más idóneo, pero es una técnica invasiva, no exenta de riesgos, y no puede repetirse reiteradamente. La biopsia por punción aspirativa puede realizarse repetidamente sin riesgo para el injerto ni para el receptor<sup>43</sup>, pero necesita un patólogo experto y no es muy precisa en el diagnóstico del rechazo vascular<sup>55</sup>.

La ausencia de un procedimiento diagnóstico definitivo hace necesaria una actuación sistematizada para evitar exploraciones innecesarias y riesgos inútiles para el enfermo o para el injerto. Una razonable pauta de diagnóstico y seguimiento puede ser la seguida por nosotros: en caso de no función del injerto se realizan estudios isotópicos y ecográficos cada dos-tres días; si a los siete-nueve días no hay todavía función, se realiza biopsia renal para descartar la existencia de rechazo; en ausencia de rechazo tras una segunda biopsia a los quince días, se comienza a introducir AZA y se descende la dosis de CsA.

No es fácil conocer si la NTA influye en la supervivencia del injerto. Aquí también el concepto de NTA y las diferentes metodologías de estudio contribuyen a facilitar la controversia. Algunas series encuentran peor pronóstico del injerto que ha presentado NTA, con diferencias de hasta un 20 % respecto a los que no la presentaron<sup>9,11,56</sup>. Otros observan peor supervivencia a seis meses en casos de NTA previa, pero no encuentran diferencias a un año<sup>12</sup>. Finalmente, hay quien relaciona la peor supervivencia con la duración de la NTA<sup>57</sup>.

Cuando estudiamos la NTA con exclusión de otros factores, no encontramos diferencias en el pronóstico funcional del injerto a medio o largo plazo. Con azatioprina, la supervivencia del injerto fue la misma a doce y sesenta meses entre los que presentaron o no NTA. Con CsA, la supervivencia fue algo superior a los doce meses entre los que padecieron NTA,  $p < 0,05$ . Nuestros resultados son similares a los obtenidos en otras series, alguna con más de 700 trasplantes<sup>8,22,58-60</sup>.

La supervivencia del enfermo no varió entre los que padecieron o no NTA con cualquiera de los regímenes de inmunosupresión (tabla III). Tampoco en otras series se observan diferencias en la supervivencia del enfermo con o sin NTA postrasplante<sup>11,57</sup>. Sin embargo, hay autores que encuentran una mayor mortalidad entre los pacientes que presentaron NTA<sup>13</sup> y consideran que esta mayor mortalidad altera el análisis de la supervivencia del injer-

to, ya que muchos de los fallecidos lo fueron con riñón funcionante.

Se han propuesto un sinnúmero de actitudes para evitar la NTA postrasplante, que en definitiva pretenden que el injerto no sufra alteraciones estructurales y/o funcionales. La supresión de la glucosa en las soluciones de perfusión con adición de manitol —solución de Sachs<sup>61</sup>—, la supresión del magnesio en el líquido de Collins convencional<sup>62</sup> para evitar su precipitación en forma de fosfato magnésico<sup>63</sup> o la solución hipertónica de manitol<sup>64</sup> son un ejemplo de la importancia que tiene la conservación del injerto. La solución de Wisconsin, que asocia lactobionato potásico y fosfato como *buffers*, junto a rafinosa, calcio, glutatión y adenosina<sup>65,66</sup>, parece mejorar los resultados en los trasplantes hepático y pancreático, sin que se observe un claro beneficio en el trasplante renal<sup>67</sup>.

En el capítulo de la preservación ideal del riñón, las máquinas de perfusión no parecen ser la solución definitiva, ya que no mejoran los resultados del manejo tradicional y aumentan el gasto<sup>68-70</sup>.

El bloqueo de los radicales libres de oxígeno con superoxidodismutasa<sup>71-76</sup>, clorpromacina<sup>77</sup> o allopurinol<sup>76</sup>, antes o después de la isquemia caliente, aporta resultados contradictorios.

Algo similar ocurre con los bloqueantes de los canales del calcio. En estudios experimentales con empleo de verapamil y nisoldipina<sup>78,79</sup> se observó mejor función renal inmediata. En otros estudios, el empleo de verapamil<sup>80-82</sup> en experimentación animal y en el hombre no demostró su utilidad en la prevención de la NTA postrasplante.

En estudios prospectivos, el diltiazem disminuye en más de un 30 % la incidencia de NTA<sup>83,84</sup>. Sin embargo, en otro estudio realizado en las mismas fechas, los resultados no fueron tan espectaculares<sup>85</sup>.

Se han empleado una larga serie de drogas en un intento de preservar el injerto. Los beneficios de administrar lidocaína al donante y dopamina al receptor, propuesto por algunos autores<sup>86</sup>, no han sido confirmados. La fenoxibenzamina evitaría el vasospasmo, administrada antes del inicio de la isquemia caliente, pero no parece disminuir la incidencia de NTA<sup>77</sup>. Se han encontrado niveles elevados de renina en la NTA postrasplante. El empleo de saralasin, antagonista de la angiotensina, mejoraría la microcirculación renal si es administrada previamente a la isquemia caliente<sup>87</sup>. Recientemente se ha experimentado un antagonista del PAF como protector del daño renal inducido por la isquemia caliente<sup>88</sup>.

La máxima hidratación del receptor disminuye la incidencia de NTA en el postrasplante inmediato<sup>89-91</sup>. Estos resultados parecen confirmados y podrían incluso mejorarse con la asociación de manitol<sup>92,93</sup> y tal vez de furosemida<sup>94</sup>, especialmente con isquemia caliente y/o fría prolongadas. Sin embargo, el empleo de líquidos abundantes no está exento de riesgo en los enfermos renales y debe ser vigilado estrechamente.

En definitiva, tantas y tan variadas posibilidades de actuación en algo tan concreto como disminuir el retraso

**Tabla III.** Supervivencia actuarial del injerto renal y enfermo según evolución funcional en el postrasplante inmediato

	Injerto		Enfermo					
	NTA	No NTA	NTA	No NTA				
Meses .....	12	60	12	60	12	60	12	60
Azatioprina .....	67,0	56,5	70,0	56,4	85,4	79,3	89,5	79,7
CsA .....	86,3	62,4	73,5	64,5	93,8	86,1	98,5	81,9

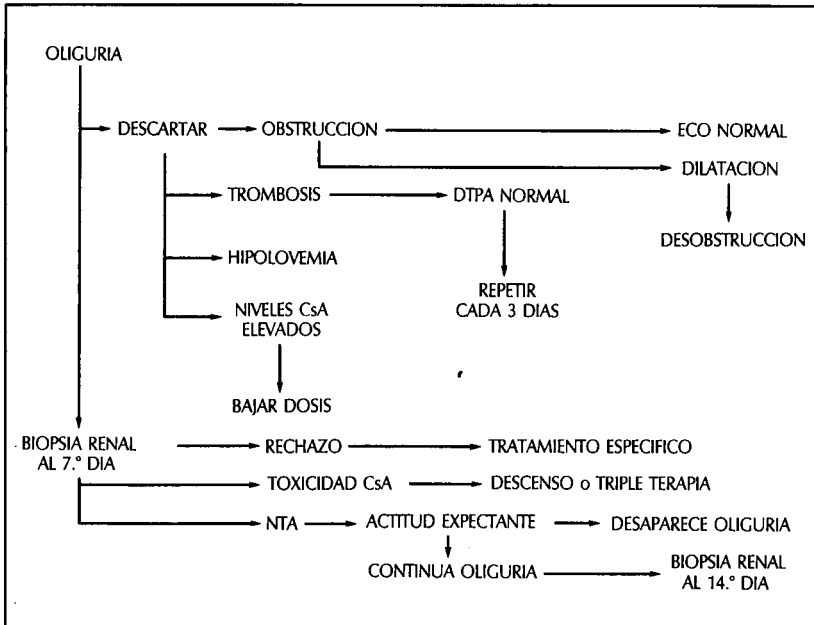


Fig. 1.—Esquema de actuación en la oliguria postrasplante renal.

en la función renal postrasplante hacen deducir que no existe una sola solución ideal. El manejo cuidadoso de la situación hemodinámica del donante, una primera y segunda isquemia caliente breves, isquemia fría menor de veinticuatro horas e hidratación adecuada del receptor son actitudes razonables y de eficacia probada. El resto de las medidas pueden mejorar los resultados en este capítulo, pero con un peso específico mucho menor.

Aunque no se puede soslayar el aspecto económico por el mayor coste del trasplante que cursa con NTA, no parece que esta complicación condicione la evolución posterior de injerto o el paciente. Una vez instaurada es preciso, ante todo, evitar la tempestad de movimientos y actuar como ante cualquier fracaso renal agudo. Dosis de paciencia y espera armada, con una actitud sistematizada para evitar exploraciones innecesarias y riesgos inútiles para el injerto o el paciente. La pauta que seguimos se expone en la figura 1. Se combinan estudios clínicos, eco-gráficos, isotópicos e histológicos de forma escalonada en un intento de obtener la máxima información y eficacia con la menor yatrogenia.

### Bibliografía

- Comité de Registro de la Sociedad Española de Nefrología: Registro Nacional de Diálisis y Trasplante de la SEN. Informe 1990. Informe combinado 1984-1989. XXIII Reunión Nacional de la SEN. Madrid, octubre 1991.
- Keown PA, Stiller CR y Wallace AC: Nephrotoxicity of Cyclosporin A. En Williams GM, Burdick JF y Solez K (eds.). *Kidney Transplant Rejection. Diagnosis and Treatment*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1986.
- Brophy D, Najarian JS y Kjellstrand CM: Acute tubular necrosis after renal transplantation. *Transplantation*, 29:245-248, 1980.
- Najarian JS, Fryd DS, Strand M, Canafax DM, Ascher NL, Payne WD, Simmons RL y Sutherland ER: A single institution, prospective trial of cyclosporine versus azathioprine-antilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients. *Ann Surg*, 201: 142-157, 1984.
- Sanfilippo F, Vaughn WK, Spees EK y Lucas BA: The effects of delayed graft function on renal transplantation. *Transpl Proc*, 17:13-15, 1985.
- Chapman J, Arias M, Marcén R y Morris PJ: Ciclosporina: la experiencia de Oxford. *Nefrología*, 6:57-64, 1986.
- Hong JH, Lipkowitz GS, Yen CY, Greenstein SM, Manis T y Butt MH: Impact of immunosuppressive regimen on early posttransplant renal function. *Transplant Proc*, 19:2106-2110, 1987.
- Fischer J, Kirste G, Keller H y Wilms H: Does ATN influence renal transplant function negatively? *Transplant Proc*, 20:908-909, 1988.
- Toledo-Pereira LH y Whitten JI: Comparison of the incidence and effect of ATN in the Cyclosporine and ALG eras. *Transpl Proc*, 20:910-912, 1988.
- Hall BM, Tiller DJ, Duggin GG, Horvath JS, Farnsworth A, May J, Johnson JR y Sheil AGR: Posttransplant acute renal failure in cadaver renal recipients treated with cyclosporine. *Kidney Int*, 28:178-186, 1985.
- Taylor RJ, Landreneau MD, Makowka L, Rosenthal TJ, Gordon RD, Tzakis AG, Starzl TE y Hakala TR: Cyclosporine immunosuppression and delayed graft function in 455 cadaveric renal transplants. *Transplant Proc*, 19:2100-2103, 1987.
- Paramasivan ON, Griffin PJA, Ross WB y Salaman JR: The effect of acute tubular necrosis on cyclosporine-treated kidney transplants. *Transplant Proc*, 19:2085, 1987.
- Belitski P, MacDonald AS, Gajewski J, Boundreau J, Bitter-Suerman H y Cohen A: Significance of delayed function in cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc*, 19:2096-2099, 1987.
- Lennard TWJ, Parrott NR, Wilson RG, Proud G, Farnham JR, Simpson J y Taylor RMR: Primary nonfunction after renal transplantation: a prospective multifactorial analysis of possible causes in 106 consecutive transplants. *Transplant Proc*, 20:439-441, 1988.

15. Belli LS, De Carlis L, Del Favero E, Civati G, Brando B, Romani F, Aseni P, Rondinara GF, Palmieri B, Meroni A y Belli L: The role of donor and recipient factors in initial renal graft non-function. *Transplant Proc*, 20:861-864, 1988.
16. Barry JM, Shivey N, Hubert B, Hefty T, Norman DJ y Bennett WM: Significance of delayed graft function in cyclosporine-treated recipients of cadaver kidney transplants. *Transplantation*, 45:346-358, 1988.
17. Scandling JD, Izzo JL, Ricotta JJ y Paprocki S: Influence of cadaveric organ source on delayed renal allograft function. *Transplantation*, 47:245-249, 1989.
18. Jordan ML, Aprile MA y Cardella CJ: The role of cold ischemia in a provincial organ-sharing program in the cyclosporine era. *Transplantation*, 49:367-373, 1990.
19. Richardson AJ, Higgins RM, Ratcliffe PJ, Ting A, Murie J y Morris PJ: Triple therapy immunosuppression in cadaveric renal transplantation. *Transplant Int*, 3:26-31, 1990.
20. Ferguson CJ, Hillis AN, Williams JD, Griffin PJA y Salaman JR: Calcium-channel blockers and other factors influencing delayed function in renal allografts. *Nephrol Dial Transplant*, 5:816-820, 1990.
21. Rosenthal JT, Danovitch GM, Wilkinson A y Ettenger RB: The high cost of delayed graft function in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 51:1115-1118, 1991.
22. Lewis R, Hodge E, Novick A, Steinmuller D, Streen S, Cunningham R, Swift C, Goormastic M y Badhwar K: Effect of initial versus delayed cyclosporine therapy in cadaveric renal transplant patients. *Transplant Proc*, 19:2088-2092, 1987.
23. Sommer BG, Henry M y Ferguson RM: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplantation*, 43:85-90, 1987.
24. Matas AJ, Tellis VA, Quinn TA, Glicklich D, Soberman R y Veith FJ: Individualization of immediate posttransplant immunosuppression. *Transplantation*, 45:406-409, 1988.
25. Losada M, González-Posada JM, Torres A, Hernández D, García J, Lorenzo V y Maceira B: Terapéutica cuádruple en el trasplante renal de cadáver: un régimen alternativo en pacientes con necrosis tubular aguda. *Nefrología*, 8:105-109, 1988.
26. Griño JM, Alsina J, Sabater R, Castela AM, Gil-Vemet S, Andrés E, Sabaté I, Mestre M, Serón D y Díaz C: Antilymphoblast globulin, cyclosporine, and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 49:1114-1117, 1990.
27. Kahana L, Navarte J, Acketmann J, LeFor W, Weinstein S, Wright C y Shires D: OKT3 profilaxis versus conventional drug therapy: single-center perspective, part of a multicenter trial. *Am J Kidney Dis*, 14 (Suppl. 2):5-9, 1989.
28. Cohen DJ, Benvenisty AI, Cianci J y Hardy MA: OKT3 profilaxis in cadaveric kidney transplant recipients with delayed graft function. *Am J Kidney Dis*, 14 (Suppl. 2):19-27, 1989.
29. Ricard MJ, Andreu J, Oppenheimer F, Vilardell J, Sans A y Orihuela S: Acute renal failure after renal transplantation under various immunosuppressive regimens. *Transplant Proc*, 20:36-37, 1988.
30. Jarrell BE, Besarab A, Carabasi RA, Yang SL, Mallon E, Hirsch S, Burke JF, Francos GC y Karsch R: The effect of cyclosporine dose on the severity of acute tubular necrosis. *Transplant Proc*, 18:785-788, 1986.
31. García Martín F, Orte L, Liaño F, Matesanz R, Teruel JL, Quereda C y Ortuño J: Análisis de la necrosis tubular aguda postrasplante renal de cadáver. *Nefrología*, 7:377-383, 1987.
32. Halloran PF, Aprile M y Farewell V: Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. *Transplantation*, 45:122-127, 1988.
33. Halloran PF, Aprile MA, Farewell V, Ludwin D, Smith AK, Tsai SY, Bear RA, Cole EH, Fenton SS y Cattran DC: Early function as the principal correlate of graft survival. A multivariate analysis of 200 cadaveric renal transplants treated with a protocol incorporating antilymphocyte globulin and cyclosporine. *Transplantation*, 46:223-228, 1988.
34. Rao KV y Andrievic JH: Prolonged cold ischemia time exerts an independent adverse effect on graft survival in recipients of cadaver renal transplants. *Transplant Proc*, 20:942-943, 1988.
35. Flechner SM, Payne WD, Van Buren C, Kerman R y Kahan BD: The effect of cyclosporine on early graft function in human renal transplantation. *Transplantation*, 36:268-272, 1983.
36. Kjellstrand CM, Casali RE, Simmons RL, Shideman JR, Buselmeier TJ y Najarian JS: Etiology and prognosis in acute posttransplant renal failure. *Am J Med*, 61:190-199, 1976.
37. 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.
38. Hillman BJ, Bimholz JC y Busch J: Correlation of ecografic and histologic findings in suspected renal allograft rejection. *Radiology*, 132:673-676, 1979.
39. Cruz C, Hricak H, Eyer WR, Levin NW y Uniewski M: Sonographic features of ATN and of acute rejection in renal allografts. *Proc Eur Dial Transplant Ass*, 17:413-417, 1980.
40. Torras J, Caralps A, Cañas C, Griño JM, Castela AM, Turell L, Gil-Vemet S, Franco E y Alsina J: Valor de la ecografía en el trasplante renal. En *Trasplante de órganos y tejidos*. Ediciones Doyma Barcelona, pp. 102-110, 1987.
41. Bergstrand A, Bohman SO, Farnsworth A, Gokel JM, Krause PH, Lang W, Hihatsch MJ, Oppedal B, Sell S, Sibley RK, Thiru S, Verani R, Wallace AC, Zollinger HU, Ryffel B, Thiel G y Wonigeit K: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of a international workshop. *Clin Nephrol*, 24:107-119, 1985.
42. Rohr MS y Childress LB: Quantitation of tubular abnormalities in human renal allografts with normal or delayed function. *Transplant Proc*, 18:499-503, 1986.
43. Hayry P, Von Willebrand E, Ahonen J, Eklund B y Lautenschlager I: Monitoring of organ allograft rejection by transplant aspiration cytology. *Ann Clin Res*, 13:264-287, 1981.
44. González-Posada JM, García Castro MC, Losada M, Torres A, Ravina M, Lorenzo V, Hernández D, Getino MA y Maceira B: Valor de la biopsia aspirativa con aguja fina (BAAF) en el diagnóstico de rechazo en el trasplante renal (Tx). *Nefrología*, 8 (supl. 2):81, 1988.
45. Flanigan WJ, Ardon LF, Brewer TE y Caldwell FT: Etiology and diagnosis of early posttransplantation oliguria. *Am J Surg*, 132:809-815, 1976.
46. Morales JM, Andrés A, Prieto C, Martínez MA, Hernández E, Ortuño T, Rodríguez Patemina E, Praga M, Díaz Rolón JA y Rodicio JL: La excreción fraccional de sodio es un marcador precoz de la nefrotoxicidad por CsA en el trasplante renal. *Nefrología*, 8 (supl. 2):79, 1988.
47. Naya MT, Marcén R, Pascual J, Orofino L, Quereda C, Mampaso F, Liaño F y Ortuño J: Excreción fraccional de sodio en la necrosis tubular aguda postrasplante renal. *Nefrología*, 9 (supl. 1):87, 1989.
48. Coronel F, Macía M, Herrero JA, Tomero F, D'Oleo P, Hidalgo L, González-Mate A y Barrientos A: Oliguria postrasplante (OP) con patrón urinario inusual. *Nefrología*, 9 (supl. 1):87, 1989.
49. Notghi A, Merrick MV, Anderton JL y Yates PA: Value of the gamma camera renogram in the differential diagnosis of acute tubular necrosis and rejection in the early posttransplant period. Comparison with biopsy findings. *Br J Urol*, 63:594-599, 1989.
50. Griño JM, Alsina J, Martín J, Roca M, Castela A, Romero R y Caralps A: Indium-111 labeled autologous platelets as a diagnostic method in kidney allograft rejection. *Transplant Proc*, 14:198-200, 1982.
51. Griño JM, Martín J, Torras J, Castela AM, Gil-Vemet S, Carreras M, Sabater R y Roca M: Plaquetas autólogas marcadas con oxina-111 en el diagnóstico de rechazo agudo del injerto renal en pacientes tratados con ciclosporina. En *Trasplante de órganos y tejidos*. Ediciones Doyma. Barcelona, pp. 115-118, 1987.
52. Rasmussen K y Pedersen E: Doppler ultrasound in the diagnosis of renal allograft rejection and in the monitoring the effect of treatment.
53. Kaveggia LP, Perrella RR, Grant EG, Tessler FN, Rosenthal JT, Wilkinson A y Danovich GM: Duplex doppler sonography in renal allografts: the significance of reversed flow in diastole. *AJR*, 155:295-298, 1990.
54. Meyer M, Paushter D y Steinmuller DR: The use of doppler ultrasonography to evaluate renal allograft dysfunction. *Transplantation*, 50:974-978, 1990.

55. Almirall J, Campistol JM, Soler M, Oppenheimer F, Montané J y Andreu J: Limitaciones de la citología aspirativa (CA) en el diagnóstico del rechazo agudo vascular. *Nefrología*, 9 (supl. 1):81, 1989.
56. Albrecht K, Niebel W, Erhard J y Eigler FW: Does initial graft function in cadaveric renal transplantation have a benefit for the 1-year graft survival rate? *Transplant Proc*, 20:931, 1988.
57. Rocher LL, Landis C, Dafoe DC, Keyserling C, Swartz RD y Campbell DA Jr: The long-term deleterious effect of delayed graft function in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 19:2093-2095, 1987.
58. Barru JM, Norman D, Fuchs EF, Fischer S y Bennett WM: Influence of acute tubular necrosis on first cadaver kidney transplant function. *J Urol*, 132:234-236, 1984.
59. Piza F, Muhlbacher F y Schemper M: Der einfluss von risikofaktoren auf regionale fruh-und langzeitergebnisse nach nierentransplantation. *Wien Klin Wochenschr*, 99:665-672, 1987.
60. Neumayer HH, Eis M, Link J, Muhlberg J y Wagner K: Factors influencing primary kidney graft function. *Transplant Proc*, 18:506-509, 1986.
61. Sacks SA, Petritsch PH y Kaufman JJ: Canine kidney preservation using a new perfusate. *Lancet*, 1:1024-1028, 1973.
62. Collins GM, Bravo-Sugarman M y Terasaki M: Kidney preservation for transplantation. *Lancet*, 1:1219-1222, 1969.
63. Dreikom K, Horsch R y Rohl L: 48-to 96-hour preservation of canine kidneys by initial perfusion and hypothermic storage using the Euro-Collins solution. *Eur Urol*, 6:221-224, 1980.
64. Griño JM, Pallardó L, Porras I, Gallego ML, Torres A, González-Molina M, Morales JM, Marcén R, Oppenheimer F y López-Coste MA: Solución hipertónica de manitol versus Eurocollins en la preservación renal. Resultados de un estudio multicéntrico. *Nefrología*, 11 (supl. 2):86 (abstract), 1991.
65. Wahlberg JA, Love R, Landegaard L, Southard JH y Belzer FO: 72-hour preservation of the canine pancreas. *Transplantation*, 43:5-8, 1987.
66. Jamieson NV, Lindell S, Sundberg R, Southard JH y Belzer FO: An analysis of the components in UW solution using the isolated perfused rabbit liver. *Transplantation*, 46:512-516, 1988.
67. Marshall VC, Jablonski P y Scott DF: Renal preservation. En Morris P (ed.). *Kidney transplantation. Principles and practice*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 151-182, 1988.
68. Heil JE, Canafax DM, Sutherland DER, Simmons RL, Dunning M y Najarian JS: A controlled comparison of kidney preservation by two methods: machine perfusion and cold storage. *Transplant Proc*, 19:2046, 1987.
69. Méndez R, Méndez RG, Koussa N, Cats S, bogaard TP y Khetan U: Preservation effect on oligo-anuria in the cyclosporine era: a prospective trial with 26 paired cadaveric renal allografts. *Transplant Proc*, 19:2047-2050, 1987.
70. Mittal VK, Toledo-Pereyra LH, Swedberg G, Gordon DA, Rosenberg JC, Allaben RA y Kaplan MP: Role of preservation and cyclosporine. An updated study. *Transplant Proc*, 18:572-573, 1986.
71. Bosco PJ y Schweizer RT: Use of oxygen radical scavengers on autografted pig kidneys after warm ischemia and 48-hour perfusion preservation. *Arch Surg*, 123:601-604, 1988.
72. Hoshino T, Maley WR, Bulkley GB y Williams GM: Ablation of free radical-mediated reperfusion injury for the salvage of kidneys taken from non-heartbeating donors. *Transplantation*, 45:284-289, 1988.
73. Ploeg RJ, Vreugdenhil P, Goossens D, McAnulty JF, Southard JH y Belzer FO: Influence of cytoprotective agents on renal function after prolonged kidney preservation. *Transplant Proc*, 20:858-860, 1988.
74. Rosati R, Stortoni F, Filingeri V, Svegliati F, Cervelli V y Casciani CU: Allopurinol and superoxide dismutase administration in the prevention of rat kidney ischemic injury. *Transplant Proc*, 20:928-930, 1988.
75. Koyama I, Bulkley GB, Williams GM e Im MJ: The role of oxygen free radicals in mediating the reperfusion injury of cold-preserved ischemic kidneys. *Transplantation*, 40:590-592, 1985.
76. Baker GL, Corry RJ y Autor AP: Oxygen free radical induced damage in kidneys subjected to warm ischemia and reperfusion. *Ann Surg*, 202:628-641, 1985.
77. Jablonski P, Howden BO, Rae DA, Birrell CS, Marshall VC y Tange J: An experimental model for assessment of renal recovery from warm ischemia. *Transplantation*, 35:198-204, 1983.
78. Shapiro NJ, Cheung C, Itabashi A, Chan L y Schrier RW: The effect of verapamil on renal function after warm and cold ischemia in the isolated perfused rat kidney. *Transplantation*, 40:596-604, 1985.
79. Hertle L y Garthoff B: Calcium channel blocker nisoldipine limits ischemic damage in rat kidney. *J Urol*, 134:1251-1254, 1985.
80. Nakamoto M, Shapiro JI, Mills SD, Schrier RW y Chan L: Improvement of renal preservation by verapamil with 24 hour cold perfusion in the isolated rat kidney. *Transplantation*, 45:313-315, 1988.
81. Golueke PJ, Kahng KU, Lipkowitz GS, O'Neill PA y Wait RB: Effect of verapamil on posttransplant acute renal failure in the canine kidney. *Transplantation*, 45:502-504, 1988.
82. Koller J, Wieser Ch, Komberger R, Furtwanagler W, Konigsrainer A y Margreiter R: Does systemic pretreatment with verapamil prevent acute tubular necrosis after renal transplantation? *Transplant Proc*, 20:905-906, 1988.
83. Wagner K, Albrecht S y Neumayer HH: Prevention of posttransplant acute tubular necrosis by calcium antagonist diltiazem: a prospective randomized study. *Am J Nephrol*, 7:287-291, 1987.
84. Frei U, Margreiter R, Harms A, Bosmuller C, Neumann KH, Viebahn R, Gubematis G, Wonigeit K y Pichlmayr R: Successfully renal transplantation with cadaveric donor kidneys of extremely prolonged cold ischaemic time. *Transplant Proc*, 19:3539-3541, 1987.
85. Wagner K y Neumayer HH: Influence of the calcium antagonist diltiazem on delayed graft function in cadaveric kidney transplantation: results of a six month follow up. *Transplant Proc*, 19:1353-1357, 1987.
86. Waszewski J, Rowinski W, Chmura A, Cajzner S, Kowalczyk J, Danielewicz G, Michalak G, Nawrocki G, Lazowsky T, Zawadzki A, Lao M y Orłowski T: Decreased incidence of acute tubular necrosis after cadaveric donor transplantation due to lidocaine donor pretreatment and low-dose dopamine infusion in the recipient. *Transplant Proc*, 20:913, 1988.
87. Anaise D, Bachvaroff RJ, Sato K, Waltzer W, Asari H, Pollack W, Oster Z, Atkins H y Rapaport FT: Enhanced resistance to the effects of hypothermic ischemia in the preserved canine kidney. *Transplantation*, 38:570-574, 1987.
88. Torras J, Bordalba JR, Carrera M, Serón D, Castelao AM, Poveda R, Alsina J y Griño JM: Efecto beneficioso del antagonista del PAF BN 52021 en la prevención del daño renal inducido por la isquemia caliente. *Nefrología*, 11 (supl. 2):86 (abstract), 1991.
89. Carlier M, squifflet JP, Pison Y, Decocq L, Gribomont B y Alexandre GPJ: Maximal hydration during anesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. *Transplantation*, 34:201-204, 1982.
90. Carlier M, Squifflet JP, Pison Y, Decocq L, Gribomont B y Alexandre GPJ: Confirmation of the crucial role of the recipient's maximal hydration on early diuresis of the human cadaver renal allograft. *Transplantation*, 36:455-456, 1983.
91. Landsberg D, Rae A, Chiu A, Werb R, Taylor P, Chan-Yan C, Moore A, Goldenberg SL, Christensen R y Manson AD: The original St Paul's experience: Renal transplantation without acute tubular necrosis. *Transplant Proc*, 20:1233-1234, 1988.
92. Tiggeler RC, Berden JH, Hoitsma AJ y Koene RA: Prevention of acute tubular necrosis in cadaveric kidney transplantation by the combined use of mannitol and moderate hydration. *Ann Surg*, 201:246-251, 1985.
93. Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB, Obertop H, Van Urk H, Lameijer LDF, Wolff ED y Jeekel J: A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation*, 35:99-100, 1983.
94. Sagalowski AI: Editorial comment. *J Urol*, 133:951, 1985.