

Hipertensión arterial postrasplante renal: factores de riesgo asociados e influencia en la supervivencia del injerto renal

Alfredo Chew-Wong,^a Josefina Alberú-Gómez,^a Marcela Abasta-Jiménez,^a
Francisco Márquez-Díaz,^a y Ricardo Correa-Rotter^{a*}

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 16 de marzo de 2005

Aceptado: 6 de abril de 2005

RESUMEN

La hipertensión arterial postrasplante renal (HAPT) se ha asociado con una disminución de la supervivencia del injerto renal y aumento de la morbilidad y mortalidad de los receptores de trasplante. La prevalencia de la HAPT es de 50% y con el uso de inhibidores de calcineurina se ha incrementado a 60-80%. Con el objeto de conocer la frecuencia de la HAPT en la población de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", los factores de riesgo asociados a su desarrollo y el efecto de ésta en la supervivencia del injerto renal a largo plazo, se analizaron retrospectivamente los expedientes de los pacientes sometidos a trasplante renal de 1984 a 1994. Los factores de riesgo analizados fueron: edad, género, causa de insuficiencia renal, hipertensión arterial pretrasplante, histocompatibilidad, presencia de episodios de rechazo agudo, presencia de rechazo crónico, creatinina sérica (CrS) y uso de Ciclosporina A. Se dividió a la población en dos grupos: normotensos (NT) e hipertensos (HT). Se definió HAPT como presión arterial (PA) $\geq 140/90$ mmHg por lo menos en dos visitas consecutivas o la utilización de tratamiento antihipertensivo.

Se analizaron 215 seguimientos en 205 pacientes (10 pacientes con dos trasplantes), con edad al momento del trasplante de 30 ± 9 años y género masculino/femenino 131/84. Cursaron con hipertensión arterial pretrasplante 188 (88%). El seguimiento postrasplante promedio fue de 56 ± 32 meses. En el período postrasplante se encontraron 152 HT (71%) y 63 (29%) NT. El grupo HT mostró una PA y CrS mayores que el grupo de NT ($P < 0.001$) a pesar de contarse con un control antihipertensivo adecuado en 65% de los casos de HT. El grupo de NT tuvo mayor supervivencia del injerto que el grupo de HT, 60 ± 30 meses vs 51 ± 32 meses ($p < 0.01$). El análisis multivariado de los diversos factores de riesgo estudiados no mostró alguna asociación independiente con el desarrollo de HAPT. La prevalencia de la HAPT en nuestro estudio es similar a lo informado en la literatura. En la etapa postrasplante disminuyó el porcentaje de pacientes hipertensos (88% pre vs 71% postrasplante). La presencia de HAPT constituye un factor de mal pronóstico para la supervivencia del injerto a largo plazo.

Palabras clave:

Trasplante renal, hipertensión arterial, injerto, supervivencia, rechazo crónico

SUMMARY

Systemic hypertension after kidney transplant (HAPT) has been associated with a reduction in graft survival and increased morbidity and mortality of kidney transplant recipients. With the use of calcineurin inhibitors, prevalence of HAPT has increased to 60-80%. The purpose of this study was to document the prevalence of HAPT in kidney transplant recipients attending the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" associated risk factors and the effect of hypertension in long term graft survival. We retrospectively reviewed the clinical charts of all the patients that underwent kidney transplant from 1984 to 1994. The following risk factors were studied: age, gender, cause of renal failure, presence of hypertension before kidney transplant, histocompatibility, acute rejection episodes, chronic rejection, serum creatinine values and use of cyclosporine. We divided subjects in two groups: normotensive (NT) and hypertensive (HT). HAPT included $\geq 140/90$ mmHg blood pressure level observed at least during two consecutive evaluations or the use of antihypertensive medication.

We analyzed 215 grafts from 205 patients (10 patients had two kidney transplants); mean age at transplant of 30 ± 9 years, 131 subjects were female and 84 male. One hundred and eighty eight patients (88%) displayed pretransplant hypertension. The mean follow up was 56 ± 32 months. In the posttransplant period 152 (71 %) were HT and 63 (29%) NT. The HT group had significantly higher blood pressure and serum creatinine values than the NT group ($P < 0.001$), in spite of an adequate blood pressure control in 65% of the patients from the HT group. The NT group displayed a higher graft survival than the HT group; 60 ± 30 months vs. 51 ± 32 months respectively ($p < 0.01$). Multivariate analysis did not show any risk factors independently associated with the development of HAPT. The prevalence of HAPT in our series is similar to the one reported in the literature. During the posttransplant period there was a reduction of hypertensive patients (88% pretransplant vs. 71% posttransplant). HAPT is a significant risk factor associated with long term survival of the graft.

Key words:

Kidney transplant, hypertension, graft, survival, chronic rejection

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Ricardo Correa-Rotter, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI. Delegación Tlalpan. CP 14000. México D.F. Tel.: 5573 7200 ext.2505, Fax: 56-55-03-82. Correo electrónico: correaotter@prodigy.net.mx

Introducción

El paciente con insuficiencia renal crónica en fase terminal (IRCT) frecuentemente presenta hipertensión arterial sistémica (HTA) como parte de las manifestaciones de su enfermedad. La realización de un trasplante renal en algunos casos condiciona la desaparición, o bien una reducción en la gravedad de la hipertensión arterial, sin embargo, un elevado porcentaje de los receptores de trasplante presentan hipertensión arterial postrasplante renal (HAPT) y es éste un importante factor de riesgo para la disminución de la supervivencia del injerto.¹⁻⁴

En forma similar a lo que sucede en la progresión del daño renal en el riñón nativo, existe controversia sobre el papel de la HAPT en la disminución de la supervivencia del injerto renal porque no puede establecerse en cada caso con claridad si ésta produce un efecto deletéreo directo en la estructura y función del injerto o si la hipertensión es un marcador indirecto de la progresión del daño renal por otros mecanismos.^{4,5} En algunos pacientes es muy probable que coexistan los dos procesos y éstos no son mutuamente excluyentes. Por otra parte, la HAPT constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de aterosclerosis,⁶ lo que conlleva un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular, aumentando así la morbilidad y mortalidad en estos pacientes de tres a 10 veces más que en la población general.⁷⁻¹⁰

La frecuencia de hipertensión arterial sistémica en el período postrasplante inmediato es de aproximadamente 80%.^{11,12} Durante este período, en un gran número de los pacientes trasplantados las cifras de presión arterial sistémica y el requerimiento de fármacos antihipertensivos disminuyen gradualmente conforme se reduce la dosis de esteroides. La prevalencia de la HAPT a largo plazo es de alrededor de 50% cuando los pacientes reciben inmunosupresión de mantenimiento sin inhibidores de calcineurina tales como ciclosporina A (CyA) o tacrolimus y aproximadamente de 60 a 80% cuando estos fármacos se incluyen en el esquema terapéutico.^{4,7,12,13} Habitualmente la HAPT es de grado moderado a leve, sin embargo en algunas series se ha informado HAPT grave o acelerada hasta en 10 a 20% de los casos.^{12,14} Cosío y cols.¹⁵ informaron que los receptores renales de raza negra presentan HAPT de mayor gravedad en comparación a los de raza caucásica, sin diferencia en la prevalencia de la HAPT.

Diversos estudios han mostrado menor prevalencia de HAPT en receptores de trasplante de donador vivo relacionado, en aquéllos con nefrectomía de los riñones nativos pretrasplante y en los pacientes con función renal postrasplante adecuada (creatinina sérica < 2 mg/dL).¹⁶⁻¹⁸ En los pacientes con trasplante renal de larga evolución con injerto procedente de donador cadavérico, así como en aquéllos con presencia de riñones nativos, con uso de inhibidores de calcineurina como ciclosporina A y con deterioro de la función del injerto, se presenta un aumento en la prevalencia de HAPT.^{14,18,19,21,22}

Otros factores de riesgo que pueden incrementar la prevalencia de HAPT son: edad avanzada, género masculino, sobrepeso, aparición de glomerulonefritis de novo, recurrencia de la enfermedad renal pretrasplante (glomerulonefritis, diabetes mellitus, etc.) y uso de dosis elevadas de esteroides.^{13,15,19}

Por otra parte, un factor de riesgo importante para el desarrollo de HAPT es la presencia de hipertensión arterial pretrasplante. Manfro y cols. encontraron una prevalencia de HAPT en 85% de los pacientes previamente hipertensos contra 42% en aquéllos previamente normotensos.²³

La etiología de la HAPT es multifactorial, y las causas más frecuentes son: el rechazo crónico del injerto, la administración crónica de inhibidores de calcineurina, la presencia de los riñones nativos y la estenosis de la arteria renal del injerto.¹⁹ Los mecanismos fisiopatológicos son diversos y van de acuerdo a la etiología de la HAPT. Éstos han sido descritos previamente en diversos estudios y no son motivo del presente trabajo.²⁴⁻³⁴

El tratamiento de la HAPT varía dependiendo de múltiples factores, entre los que se cuentan la condición médica postrasplante del paciente y su respuesta a la terapia antihipertensiva, entre otros. Los agentes inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como los antagonistas directos de receptores de angiotensina II son medicamentos de primera elección para tratar la HAPT, sin embargo, cuando se eligen como opción terapéutica en estos pacientes deberá vigilarse estrechamente la función renal, en particular inmediatamente después de que se inició su uso, debido a que condicionarán deterioro de la función renal si el origen de la hipertensión es una estenosis de la arteria renal del injerto. Los bloqueadores de los canales del calcio también son medicamentos de primera elección para tratar la HAPT, sin embargo debe recordarse que algunos de ellos como el Verapamilo o el Diltiazem pueden modificar a la baja los niveles de los inmunosupresores del grupo de los inhibidores de calcineurina.³⁴⁻⁴² Los diuréticos y bloqueadores beta adrenérgicos son utilizados por lo general, como coadyuvantes en el tratamiento.³⁸ En caso de demostrarse hipertensión arterial grave y refractaria a tratamiento médico, debe investigarse la posible presencia de hiperreninemia de los riñones nativos o de una estenosis de la arteria renal del riñón trasplantado. En el primer caso puede estar indicada la nefrectomía de los riñones nativos y en la presencia de estenosis de la arteria renal del injerto, el tratamiento puede ser angioplástico con o sin colocación de una prótesis endovascular, o bien incluso tratamiento quirúrgico.

Los objetivos del presente estudio fueron: conocer la prevalencia de la HAPT en la población de pacientes con trasplante renal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; investigar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAPT y finalmente, determinar el efecto de la HAPT sobre la función y supervivencia del injerto.

Pacientes y métodos

El presente es un estudio retrolectivo, comparativo y longitudinal en el que incluimos a todos los pacientes sometidos a trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre 1984 y 1994, y que tuviesen un seguimiento mínimo de seis meses posterior a la realización de su trasplante.

Se analizó la evolución de la presión arterial sistémica de la población estudiada en dos etapas: Fase A pretrasplante y Fase B postrasplante.

Fase A. En la etapa pretrasplante se consideró hipertensión arterial cuando se registró en el expediente clínico una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en dos o más consultas o en caso de que el paciente utilizara medicamentos antihipertensivos. Se definió como pacientes normotensos a aquellos que presentaban cifras de presión arterial $< 140/90$ mmHg sin tratamiento antihipertensivo. De esta etapa pretrasplante se recabaron las cifras de presión arterial registradas en las últimas dos consultas y la del día previo al trasplante renal, así como su tratamiento antihipertensivo, en caso de recibir alguno.

Fase B. En la etapa postrasplante se estableció el diagnóstico de hipertensión arterial cuando se registró una presión arterial $>140/90$ mmHg en por lo menos dos consultas consecutivas, o bien, en caso de uso de medicamentos antihipertensivos. Se definió como pacientes normotensos a aquellos que presentaron cifras de presión arterial $<140/90$ mmHg sin tratamiento antihipertensivo o bien con hipertensión desde el inicio del período postrasplante renal por un tiempo que no excediera 30% de su seguimiento total y que en el período restante se mantuviera con presión arterial $<140/90$ y sin tratamiento antihipertensivo. Para el diagnóstico de hipertensión arterial se tomó en cuenta por separado la presión arterial diastólica y la sistólica, debido a que los pacientes pueden presentar hipertensión arterial sistólica aislada o ambas.

Con base a lo anterior, se dividió la población de enfermos en dos subgrupos de estudio en la etapa postrasplante: los normotensos (NT) y los hipertensos (HT). De la etapa

postrasplante renal se obtuvieron del expediente clínico los siguientes datos al mes, tres y seis meses, uno, tres, cinco y 10 años después del trasplante: presión arterial, creatinina sérica (CrS), peso, así como medicamentos inmunosupresores y antihipertensivos utilizados. Adicionalmente, para fines del análisis de posibles factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión arterial postrasplante, se recolectaron los siguientes datos del expediente clínico: edad al momento del trasplante, género, etiología de la insuficiencia renal, tipo de donador renal (vivo relacionado, emocionalmente relacionado o cadavérico), número de haplotipos compartidos en los casos de donador vivo relacionado, presencia de los riñones nativos, y el número de arterias del injerto. Así mismo, se recabó información sobre la presencia de episodios de rechazo agudo, con la finalidad de determinar si existía relación alguna entre estos episodios y la presencia de HAPT. Sólo se incluyeron los episodios de rechazo agudo corroborados histológicamente. En virtud de que algunos pacientes tenían dos o más biopsias en un mismo episodio de rechazo agudo, para evaluar el número de éstos se tomó en cuenta la fecha del episodio y su respuesta al tratamiento antirrechazo instituido, debido a que en algunos casos dos biopsias podían corresponder a un mismo episodio sin respuesta adecuada a tratamiento.

También se obtuvo del expediente información sobre la presencia de rechazo crónico corroborado histológicamente, uso de Ciclosporina A, tipo de donador renal (vivo relacionado, emocionalmente relacionado o cadavérico), número de

Cuadro I. Datos demográficos y otras variables clínicas de los pacientes hipertensos y normotensos postrasplante renal. No hubo diferencias significativas en ninguna variable entre los dos grupos, con excepción del tiempo de seguimiento (*)

Variable	Hipertensos		Normotensos	
	n	%	n	%
N	152	71	63	29
Edad al momento del trasplante	29 \pm 9		30 \pm 8	
Masculino	97	64	34	54
Femenino	55	36	29	46
Número de haplotipos				
0	39	26	10	16
1	77	51	34	54
2	36	24	19	30
Hipertensión arterial pretrasplante	137	90	52	83
Donador vivo relacionado	114	75	53	84
Donador cadavérico	38	25	10	16
Injerto renal con 1 arteria	137	90	56	89
Injerto renal con 2 arterias	15	10	7	11
Complicaciones transoperatorias	13	9	3	6
Rechazo agudo	59	39	17	27
Rechazo crónico	47	31	15	24
Empleo de ciclosporina A	99	65	36	57
Evolución con función renal normal	59	39	41	65
Evolución con insuficiencia renal	41	27	9	14
Evolución con IRCT	18	12	2	3
Fallecidos	13	9	3	5
Perdidos al seguimiento	21	14	8	13
Incremento de peso	24	16	11	17
Tiempo de seguimiento*	62 \pm 34		71 \pm 35	

arterias del injerto, obesidad e historia de HTA pretrasplante, con la finalidad de investigar una posible relación entre estas variables y la presencia de hipertensión arterial postrasplante renal. Finalmente, se obtuvo información sobre el requerimiento antihipertensivo en la etapa pre y postrasplante renal, en cuanto al número de fármacos utilizados para el control de las cifras tensionales.

Se consideraron como fin de participación en el estudio la pérdida de la función del injerto, que definimos como CrS > 5 mg/dL, así como la pérdida del seguimiento o muerte.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con prueba de *t* de Student no pareada, ANOVA, prueba de χ^2 y razón de momios, análisis de regresión logística múltiple y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De enero de 1984 a diciembre de 1994 se realizaron 246 trasplantes en 237 pacientes. Se incluyeron en el estudio 195 pacientes con sólo un trasplante y 10 pacientes con dos trasplantes (total de 205 pacientes y 215 injertos) y fueron excluidos 31 pacientes, por las siguientes razones: 14 por nefrectomía del injerto, tres por pérdida de la función del injerto en un período menor de seis meses después de su trasplante, 10 por defunción antes de los seis meses y cuatro más por no contar con el expediente clínico. La edad promedio al momento del trasplante de la población estudiada fue de 30 ± 9 años, con predominio del sexo masculino en proporción de 1.6 : 1. En 81% de los trasplantes el riñón se obtuvo de un donador vivo, 78% de donador vivo relacionado y 3% de donador vivo no relacionado. En el 19% restante el riñón provino de donadores cadavéricos. En cuanto al grado de histocompatibilidad por número de haplotipos compartidos en los casos de donador vivo, 52% de los pacientes compartía un haplotipo con su donador, 25% compartía dos haplotipos y 23% de los pacientes no compartía ningún haplotipo con su donador.

De los 215 trasplantes renales realizados, en 193 casos, el injerto tenía una sola arteria renal y 22 injertos tenían dos arterias renales. En estos 215 trasplantes no se registraron complicaciones transoperatorias al efectuar las anastomosis vasculares, independientemente del número de arterias renales en el injerto.

De la población total del estudio, en el período pretrasplante (Fase A) se encontraban hipertensos 188 pacientes (87%) y normotensos 27 (13%). Los hipertensos, tenían requerimiento de dos fármacos antihipertensivos en 41% de ellos y de tres fármacos en 23%. Los antihipertensivos más utilizados en la fase pretrasplante fueron los diuréticos y en segundo lugar los beta-bloqueadores y calcio antagonistas. En cuanto a la fase postrasplante (Fase B), se dividió a la población estudiada en dos subgrupos de acuerdo con los criterios definidos en pacientes y métodos, el subgrupo de hipertensos postrasplante (HT) con 152 (71%) sujetos y el de normotensos postrasplante (NT) con 63 (29 %) sujetos. En el cuadro I se

presentan los datos demográficos y otras variables clínicas de los dos grupos. Como puede observarse, no hubieron diferencias entre uno y otro grupo en cuanto a edad, distribución por género, compatibilidad por haplotipos, tipo de donador, número de arterias del riñón trasplantado, complicaciones transoperatorias al realizar las anastomosis vasculares del injerto, episodios de rechazo agudo, presencia de rechazo crónico, incremento de peso postrasplante, tipo de tratamiento inmunosupresor y uso de ciclosporina A. El tiempo de seguimiento fue diferente entre los grupos, HT 62 ± 34 meses y NT 71 ± 35 meses ($p < 0.01$).

En el análisis del seguimiento se presentaron 116 episodios de rechazo agudo (con comprobación histológica en 76 pacientes. Cincuenta y nueve (78%) de ellos quedaron incluidos en el subgrupo de pacientes con HT. Evolucionaron con rechazo crónico corroborado por biopsia 62 (29 %) pacientes, de los cuales 47 (76%) pertenecieron al grupo de HT. El seguimiento postrasplante en meses del total de la población estudiada fue de 66 ± 34 (6 a 163). La evolución se documentó hasta su última consulta, en donde encontramos a 91 pacientes (43%) con función renal normal (depuración de creatinina > 50 mL/min), 56 pacientes (26%) con función renal disminuida (depuración de creatinina <50 mL/min, pero > 10 mL/min), 22 pacientes (10%) con insuficiencia renal terminal (pacientes en diálisis), 16 pacientes (7%) habían fallecido y 30 pacientes (14%) no fue posible localizarlos por lo que se les consideró como perdidos al seguimiento. De los pacientes que fallecieron, cuatro de ellos presentaban función renal conservada al momento de su muerte, ocho tenían función renal disminuida y cuatro habían perdido el injerto previamente. De los 30 pacientes perdidos al seguimiento, 19 de ellos dejaron de acudir con función renal normal, seis con función renal disminuida y cinco se encontraban ya con pérdida del injerto.

De los 152 pacientes con HAPT renal, 70 (46 %) iniciaron con hipertensión en la primera semana postrasplante. Adicionalmente, en los primeros seis meses postrasplante renal 140 pacientes (92%) cursaron con hipertensión. En el cuadro II se muestran los resultados del análisis de los factores de riesgo asociados al desarrollo de HAPT renal con el análisis de regresión logística. Ninguno de los factores analizados (Cuadro II) fueron capaces de predecir el ulterior

Cuadro II. Análisis de regresión logística de los factores de riesgo asociados al desarrollo de hipertensión arterial postrasplante renal

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

desarrollo de HAPT, sin embargo, la presencia de hipertensión arterial pretrasplante, aun cuando no alcanzó significancia estadística, sí mostró una tendencia positiva de asociación ($p=0.08$).

Se evaluó el efecto de la hipertensión arterial postrasplante sobre la evolución de la función renal del injerto con un análisis de supervivencia del mismo a cinco años con el método de Kaplan-Meier y una prueba de logrank. Los pacientes con HAPT tuvieron supervivencia menor del injerto que los pacientes normotensos ($p=0.004$), (Figura 1). Lo anterior sugiere que la HAPT tiene un efecto deletéreo en la supervivencia del injerto por su aparición temprana en la evolución postrasplante, sin embargo no se puede descartar que sea un marcador de enfermedad renal progresiva.

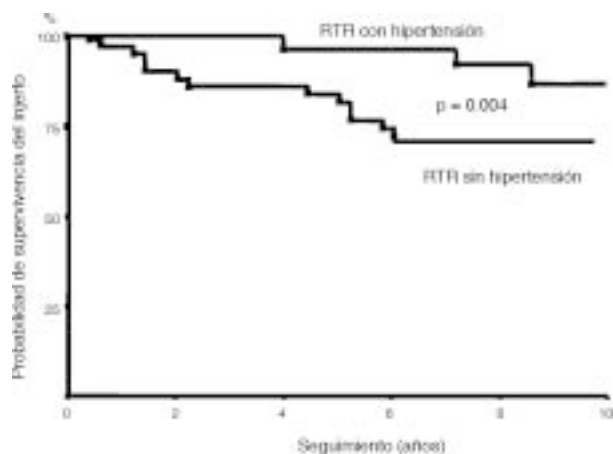


Figura 1. Análisis de supervivencia de la función del injerto renal. Comparación entre el grupo de pacientes con HAPT y el grupo NT.

En la figura 2 se muestran los cambios en la creatinina sérica comparativamente entre los grupos. Los niveles de creatinina sérica fueron significativamente mayores en el grupo de los HT que en el grupo de los NT ($p<0.05$). La hipertensión en 90% de los casos se manifestó como leve y moderada ($145/95 \pm 10/5$ mmHg). Se logró el control antihipertensivo en 65% de los casos ($<140/90$ mmHg), sin embargo aun cuando el control farmacológico mantuvo la presión arterial dentro de límites normales altos, éstos se encontraban por arriba de los valores observados en los sujetos normotensos ($p < 0.05$). El requerimiento antihipertensivo en el período postrasplante renal, se calculó como el promedio de fármacos utilizados por paciente desde el primer mes de evolución postrasplante hasta cinco años o su última consulta. El 59% de los pacientes utilizaron un solo medicamento y sólo 6% utilizó más de dos medicamentos, lo que implica un descenso sustancial en el requerimiento de medicamentos antihipertensivos comparativamente al período pretrasplante, donde 30% de los pacientes utilizaron 3, 4 y hasta 5 fármacos. Los medicamentos antihipertensivos más utilizados en el período postrasplante fueron los betabloqueadores y en segundo lugar los diuréticos.

Discusión

El presente estudio demuestra que en nuestra población de pacientes con trasplante renal, la presencia de HAPT disminuyó significativamente la supervivencia del injerto, lo que concuerda con lo informado en otros estudios.^{2,3,43} De acuerdo con lo anterior, se observó asociación entre la presencia de HT con la elevación de los valores de creatinina sérica a lo largo de su evolución, cuando se comparó con el grupo de NT. Lo anterior confirma que la HAPT tiene un efecto deletéreo en la función y supervivencia del injerto renal, particularmente por su aparición temprana en la evolución postrasplante, sin embargo no se descarta que la hipertensión misma sea un marcador de enfermedad renal progresiva.

Los factores de riesgo analizados en este estudio no mostraron significancia estadística para el desarrollo de HAPT (Cuadro II). La hipertensión arterial pretrasplante fue un factor de riesgo que mostró una tendencia positiva para predecir el desarrollo de HAPT, pero no alcanzó una significancia estadística ($p=0.08$), probablemente por el tamaño de la muestra (error tipo β). La presencia de episodios de rechazo agudo, la presencia de rechazo crónico y el uso de Ciclosporina A en el esquema de inmunosupresión como asociados al desarrollo de hipertensión en diversos estudios,^{19,44,45} no mostraron significancia estadística para el desarrollo de HAPT renal.

Con respecto a los factores de riesgo, cabe mencionar que nuestro estudio no tuvo asociación significativa en el análisis estadístico sobre el desarrollo de HAPT renal. En el caso del rechazo agudo y del rechazo crónico, una explicación probable para la falta de correlación con la presencia de HAPT renal, es la ausencia de corroboración histopatológica de estas enfermedades en todos los casos, porque un criterio diagnóstico estricto de rechazo agudo y crónico fue su demostración histológica. Este problema no nos permitió establecer una relación adecuada con el desarrollo de HAPT renal. En lo que se refiere al uso de Ciclosporina A, se administró por un tiempo corto en un elevado porcentaje de pacientes, debido a que en el protocolo de trasplante renal del Instituto utilizado en la década del 80 y principio del 90, no se contemplaba el uso continuo de Ciclosporina A en el esquema de inmunosupresión. Su uso en forma permanente o prolongada postrasplante se inicia en forma protocolizada en nuestra institución en el año de 1992. Lo anterior tampoco permitió analizar la evolución completa y la asociación con el desarrollo de la HAPT.

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

La etiología de la insuficiencia renal en nuestro grupo de pacientes receptores de trasplante se pudo documentar fehacientemente únicamente en 39% de los casos debido a que al momento de su ingreso se encontraban ya con una enfermedad renal terminal o en alguna modalidad de terapia dialítica; por lo anterior, la causa de la insuficiencia renal terminal no pudo ser analizada como factor de riesgo. Las causas de insuficiencia renal más frecuentes en aquellos pacientes en quienes sí se conocía el diagnóstico etiológico fueron: la nefropatía lúpica, la glomerulonefritis membranoproliferativa y las alteraciones urológicas (uropatía obstructiva).

o malformaciones congénitas). Es importante señalar la baja incidencia de pacientes diabéticos sometidos a trasplante renal en esta serie (1.4%).

En 81% de los trasplantes renales el origen del injerto fue un donador vivo (78% de vivo relacionado y 3% vivo no relacionado) y en 19% de donador cadavérico. El bajo porcentaje de trasplantes renales de donador cadavérico está condicionado por la ausencia de donadores, asociado a una pobre educación médica y recursos económicos suficientes, en comparación a lo que sucede en países desarrollados, en donde 80% o más de los trasplantes renales provienen de donador cadavérico. El origen de los injertos puede tener alguna participación en la génesis de HAPT, particularmente en virtud de la clara asociación entre HAPT y supervivencia del injerto, así como con los niveles de función renal. El origen cadavérico del injerto ofrece un pronóstico funcional y de supervivencia menor cuando se compara con el observado en receptores de injertos de donadores vivos.

En la etapa postrasplante, el porcentaje de pacientes hipertensos disminuyó significativamente de 88% (pretrasplante) a 71% (postrasplante). Adicionalmente, el requerimiento antihipertensivo en la etapa pretrasplante fue de > 2 fármacos en 72% de los enfermos y en la etapa postrasplante disminuyó a 30%, observándose en esta etapa un buen control antihipertensivo en 65% de los pacientes hipertensos. Tanto en la etapa pretrasplante como en la postrasplante renal los antihipertensivos más usados fueron los diuréticos y betabloqueadores, los calcioantagonistas y bloqueadores alfa adrenérgicos fueron los medicamentos antihipertensivos que siguieron en la frecuencia de prescripción. No hubo explicación sólida para evaluar la elección del fármaco antihipertensivo, sin embargo nuestra hipótesis es que la indicación de éstos variaba de acuerdo al médico y al período del tiempo de estudio en que el paciente era evaluado. La baja

frecuencia de uso de inhibidores de enzimaconvertidora de angiotensina está asociada a la época cronológica del presente análisis.

La HAPT renal se presentó desde una etapa temprana del seguimiento, debido a que en un período \leq a 6 meses se captó 92% del total de los pacientes hipertensos estudiados. La HAPT renal fue de grado leve a moderado de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en 90% de los casos, porcentaje similar al informado en otros estudios.^{3,7,12,13} Las cifras de presión arterial tanto sistólicas como diastólicas permanecieron dentro de los límites normales altos en el grupo de los HT tratados, pero tuvieron una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon con el grupo de los NT ($p < 0.05$).

Durante el seguimiento del estudio se documentaron 16 fallecimientos; en 12 pacientes se estableció la causa de muerte y en los otros cuatro no se precisó la etiología. Las causas de muerte más frecuentes informadas fueron las neoplasias y los procesos sépticos. Cinco pacientes fallecieron por enfermedades neoplásicas (tres por enfermedad linfoproliferativa, uno por sarcoma de Kaposi y otro por cáncer pulmonar) que corresponde a 41.6% de los casos. Cuatro pacientes fallecieron por sepsis que representan 33.3% de las causas de muerte. Contrario a lo informado en la literatura, las enfermedades cardiovasculares no representaron una causa de muerte importante en nuestros pacientes con HAPT renal.^{7-10,46,47} Los factores que podrían explicar esta diferencia son la edad y la baja incidencia de pacientes diabéticos (1.3%) en la población de trasplantados renales. Evidencias de la literatura, así como los resultados del presente estudio demuestran que la presencia de HAPT renal constituye un factor de mal pronóstico a largo plazo y en los casos en que se demuestre la etiología, se deberá tratar de corregir los factores potencialmente reversibles.⁴⁸

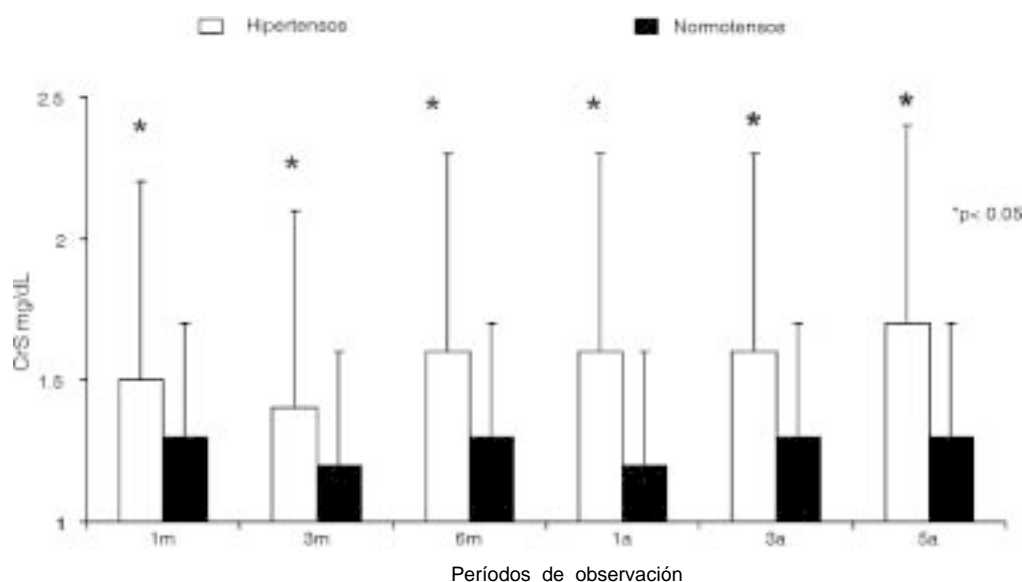


Figura 2. Cambios en las concentraciones de creatinina sérica (mg/dL) comparativamente entre el grupo con HAPT y el grupo NT postrasplante.

En resumen, el presente estudio permite establecer las siguientes conclusiones: La prevalencia de la HAPT renal en nuestro grupo de estudio fue similar al informado en la literatura, sin embargo, a diferencia de otros estudios,^{11,12,24} en nuestro grupo de pacientes 81% de los trasplantes renales fueron de donador vivo; el inicio de la HAPT renal en la mayoría de los enfermos ocurrió en un período \leq a 6 meses (92 %); la HAPT renal en la mayoría de los casos fue de leve a moderada (normal alta a grado I-II de acuerdo a la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud), sin embargo el grupo de hipertensos tuvo disminución en la supervivencia del injerto en comparación con el grupo de normotensos, hecho que justifica un control muy estricto de la presión arterial en el período postrasplante, con la finalidad de mantener cifras de presión arterial \leq 125/85 mmHg; el porcentaje de pacientes hipertensos fue significativamente menor en la etapa postrasplante en comparación con la etapa pretrasplante (71% vs 88%) y en la etapa postrasplante disminuyó el requerimiento de medicamentos antihipertensivos (72% pretrasplante vs 30% postrasplante con uso \geq 2 fármacos). Finalmente, las enfermedades cardiovasculares no fueron causa de muerte frecuente en los pacientes con HAPT renal en nuestro instituto, probablemente por ser un grupo de pacientes jóvenes, así como al bajo porcentaje de pacientes diabéticos.

Referencias

1. Van Y Persele De Strihou C, Vereerstraeten P, Wauthier M, In Hamburger J, Crosnier J, Grunfeld et al. Prevalence, etiology and treatment of late post-transplant hypertension. *Adv Nephrol.* 1983;12:41-60.
2. Vianello A, Mastrosime S, Calconi G, Gatti Pier L, Calzavara P, Maresca MC. The role of hypertension as a damaging factor for kidney grafts under cyclosporine therapy. *Am J Kidney Dis* 1993;21(suppl 2):79-83.
3. Ponticelli C, Montagnino G, Arnoldi A, Angelini C, Braga M, Tarantino A. Hypertension after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1993;21(suppl 2):73-78.
4. Sanders CE Jr, Curtis JJ. Role of hypertension in chronic renal allograft dysfunction. *Kidney Int* 1995;52:S43-S47.
5. Luke RG. Pathophysiology and treatment of post-transplant hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1991;2(suppl 1):S37-S44.
6. Kasiske BL. Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Am J Med* 1988;84:985-992.
7. Kirman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL. Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation.* 1982;34:347-351.
8. Washer GF, Schroter GRJ, Starzl TE, Weil R. Causes of death after kidney transplantation. *JAMA* 1983;250:49-54.
9. Schweitzer E, Matas AJ, Gillingham KJ et al. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s challenges for the 1990s. *Ann Surg* 1991;214:679-688.
10. Hill MN, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz, Dafeo DC. Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1991;17:512-518.
11. Wice RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1987;31:1024-1037.
12. Kasiske BL. Atherosclerosis in organ transplant recipients in Paul LC Solez K (eds): *Organ transplantation. Long-term Results.* New York NY, Marcel Dekker, 1992. p. 283-301.
13. Popovitz MM, Pinggerd W, Katz FH, Cornan JL, Robinette J, Lanois B, et al. Variation in arterial blood pressure after kidney transplantation. Relation to renal function, plasma renin activity and the dose of prednisone. *Circulation* 1973;47:1297-1305.
14. Bachy C, Alexandre GPJ, De Strihou CY. Hypertension after renal transplantation. *Br Med J* 1976;2:1287-1289.
15. Cosio FG, Dillon JJ, Falkenhain ME, Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA, et al. Racial differences in renal allograft survival: the role of systemic hypertension. *Kidney Int* 1995;47:1136-1141.
16. Pollini J, Guttma RD, Beadoin JG, Morehouse DD, Klassen J, Knaak J. Late hypertension following renal allotransplantation. *Clin Nephrol.* 1979;11:202-212.
17. Rad TKS, Gupta SK, Butt KMH, Kountz SL, Friedman EA. Relationship of renal transplantation to hypertension in end stage renal failure. *Arch Intern Med* 1978;138:1236-1241.
18. Curtis JJ, Galla JH, Kotchen TA, Lucas B, Mc Roberts JW, Luke RG. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clin Nephrol* 1976;5:123-127.
19. Nammen NI, Chacko N, Ganeshi G, Jacob CK, Shastry JCM, Pandey AP. Aspects of hypertension in renal allograft recipients. A study of 1000 live renal transplants. *Br J of Urology* 1993;71:256-258.
20. Luke RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1987;31:1024-1037.
21. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(suppl 1):S30-S36.
22. Shu KH, Lian JD, Siu Y, Yang CR, Chan CH. Hypertension following successful renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:1583-1584.
23. Manfro RC, Thomé FC, Shacher SC, Boger J, Goncalves LF, Prompt CA. Pretransplant hypertension as the main determinant of postrenal transplant high blood pressure. *Transplant Proc* 1992;24:3080-3081.
24. Curtis JJ. Hypertension following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1994;23:471-475.
25. Curtis J, Luke R, Jones P, Diethelm A. Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant patients is sodium dependent. *Am J Med* 1988;85:134-138.
26. Cusi D, Barlassina C, Niutta E, Elci A, Quarto DPF, Bianchi G. Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. *Clin Invest Med* 1991;14:607-613.
27. Remuzzi G, Bertani T. Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 1989;13(4):261-272.
28. Moss N, Powell S, Falk R. Intravenous cyclosporine activates afferent and efferent renal nerves and causes sodium retention in innervated kidney in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:8222-8226.
29. Skorecki KL, Rutledge WP, Schrier RW. Acute cyclosporine nephrotoxicity: prototype for a renal membrane signalling disorder. *Kidney Int* 1992;42:1-10.
30. Perico N, Ruggementi P, Gaspari F, et al. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992;54:56-60.
31. Gronfeld JP, Kleinknect D, Moreau JF, et al. Permanent hypertension after renal transplantation. *Clin Sci* 1975;48:391-403.
32. Curtis JJ, Lucas BA, Kotchen TA, Luke RG. Surgical therapy for persistent hypertension after renal transplantation. *Transplantation.* 1981;31:125-128.
33. Linas SL, Miller PD, Mc Donald KM, et al. Role of the renin-angiotensin system in posttransplantation hypertension in patients with multiple kidneys. *N Engl J Med* 1978;298: 1440-1444.
34. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD, Jost CMT, Cosentino F, Fouad-Tarazi F, et al. Sympathetic overactivity with patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992;327:1912-1916.
35. O'Connor DT, Barg AP, Amend W, Vicenti F. Urinary kallikrein excretion after the renal transplantation: Relationship to hypertension, graft source and renal function. *Am J Med* 1982;73:475-481.
36. Pedersen EB, Madsen JK, Sorensen SS, Zachariae H. Improvement in renal function by felodipine during cyclosporine treatment in acute and short studies. *Kidney Int* 1996;55:S94-S96.
37. Coffman TM, Yarger WE, Klotman PE. Functional role of thromboxane production by acutely rejecting renal allografts in rats. *J Clin Invest* 1985;75:1242-1248.
38. Weir MR. Therapeutic benefits of calcium channel blockers in cyclosporine-treated organ transplant recipients; blood pressure control and immunosuppression. *Am J Med* 1991;90(5A):325-365.
39. Epstein M. Calcium antagonists and renal hemodynamics: implications for renal protection. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:S30-S36.
40. Bennet WM, Mexer MM. Considerations in the medical management of hypertension in cyclosporine A treated allograft recipients. *Transplant immunol lett* 1992;8:4-19.
41. Renton KW. Inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by the calcium channel blockers diltiazem and verapamil. *Biochem pharmacol.* 1985;34:2549-2553.
42. Vlahakos DU, Canzanello VJ, Madaio MP, Madias EN. Enalapril - associated anemia in renal transplant recipients treated for hypertension. *Am J Kidney Dis* 1991;17:199-201.
43. Curtis JJ, Laskow DA, Jones RA, Julia BA, Gaston RRS, Luke RG. Captopril - induced fall in glomerular filtration rate in cyclosporine - treated hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1570-1574.
44. Ahmad T, Coulthard M, Eastham E. Reversible renal failure due to the use of captopril in a renal allograft recipient treated with cyclosporine. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:311-322.
45. Ponticelli C, Montagnino G, Tarantino A, Aroldi A, Banfi G, Campise MR. Hypertension in renal transplantation. *Contrib Nephrol.* Basel, Karger, 1994;106:190-192.
46. Sánchez J, Pallardó LM, Sánchez P, García J, Orero E, Beneyto I, et al. Risk factors and prognostic significance of hypertension after renal transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:2738-2739.
47. Bertram L. Kasiske. Risk factors for cardiovascular disease after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 1993;19:186-195.
48. First MR, Neylan JF, Rocher LL, Tejani A. Hypertension after renal transplantation. *J. Am Soc Nephrol* 1994;4(Suppl 1):S30-S36.
49. Cosio FG, Pelletier RP, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson FM, Mitchel L, et al. Elevated blood pressure predicts the risk of acute rejection in renal allograft recipients. *Kidney Int* 2001;59:1158-1164.
50. Cosio FG, Pelletier RP, Sedmak DD, Pesavento TE, Henry ML, Ferguson RM. Renal allograft survival following acute rejection correlates with blood pressure levels and histopathology. *Kidney Int* 1999;56:1912-1919.