



**UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA**

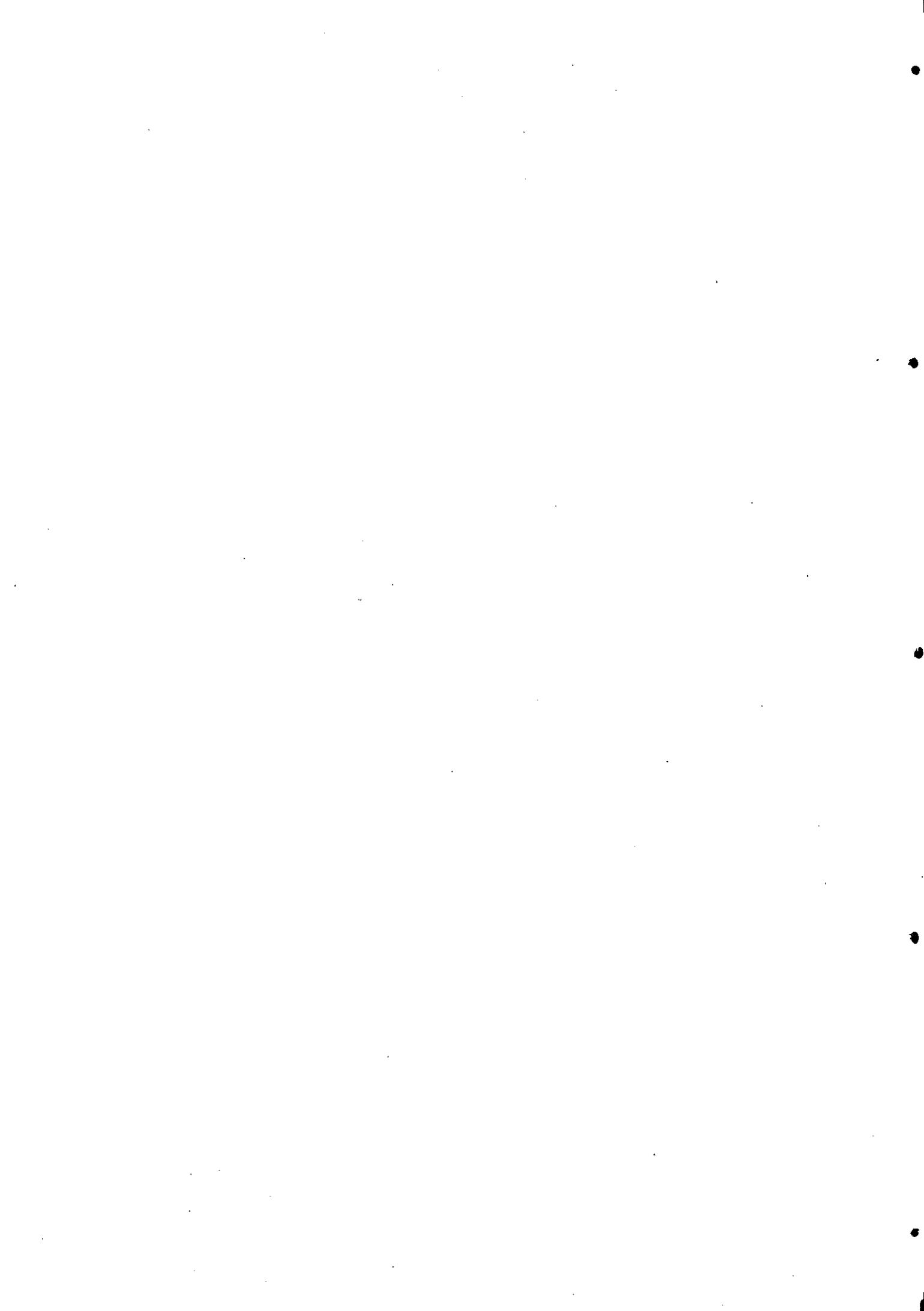
**ESTUDIO, MEDIANTE METODOS DE IMAGEN NO INVASIVOS,  
DE LAS MODIFICACIONES Y COMPLICACIONES  
DE LA CIRCULACION ARTERIAL Y VENOSA DEL INJERTO RENAL  
EN EL PERIODO POST-OPERATORIO**

**Francisco Javier Perez Fontem  
La Coruña, 1996**

UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA  
Departamento de Ciencias da Saúde

**ESTUDIO, MEDIANTE METODOS DE IMAGEN NO INVASIVOS,  
DE LAS MODIFICACIONES Y COMPLICACIONES  
DE LA CIRCULACION ARTERIAL Y VENOSA DEL INJERTO RENAL  
EN EL PERIODO POST-OPERATORIO**

Francisco Javier Perez Fontan  
La Coruña, 1996



D. Jorge Teijeiro Vidal, Doctor en Medicina y Cirugía y Catedrático de  
Universidad de Radiología y Medicina Física.

### Certifico

Que el licenciado en Medicina y Cirugía D. Francisco Javier Pérez Fontán  
ha realizado bajo mi dirección el trabajo titulado

Estudio mediante métodos de imagen no invasivos de las modificaciones y  
complicaciones en la circulación arterial y venosa del trasplante renal en el  
período post-operatorio

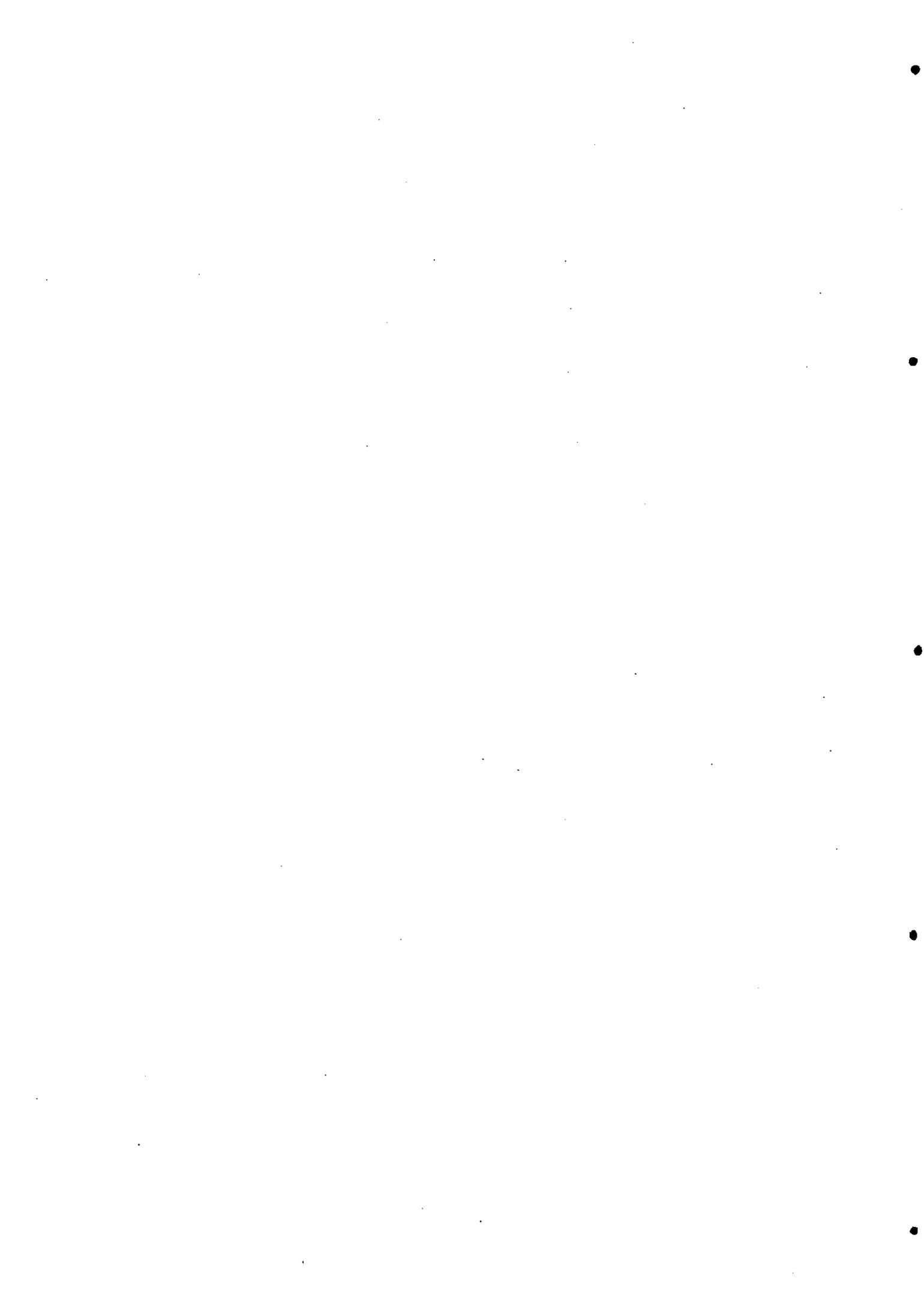
para optar al grado de Doctor.

Revisado el siguiente trabajo quedo conforme con su presentación para que  
sea juzgado como Tesis Doctoral

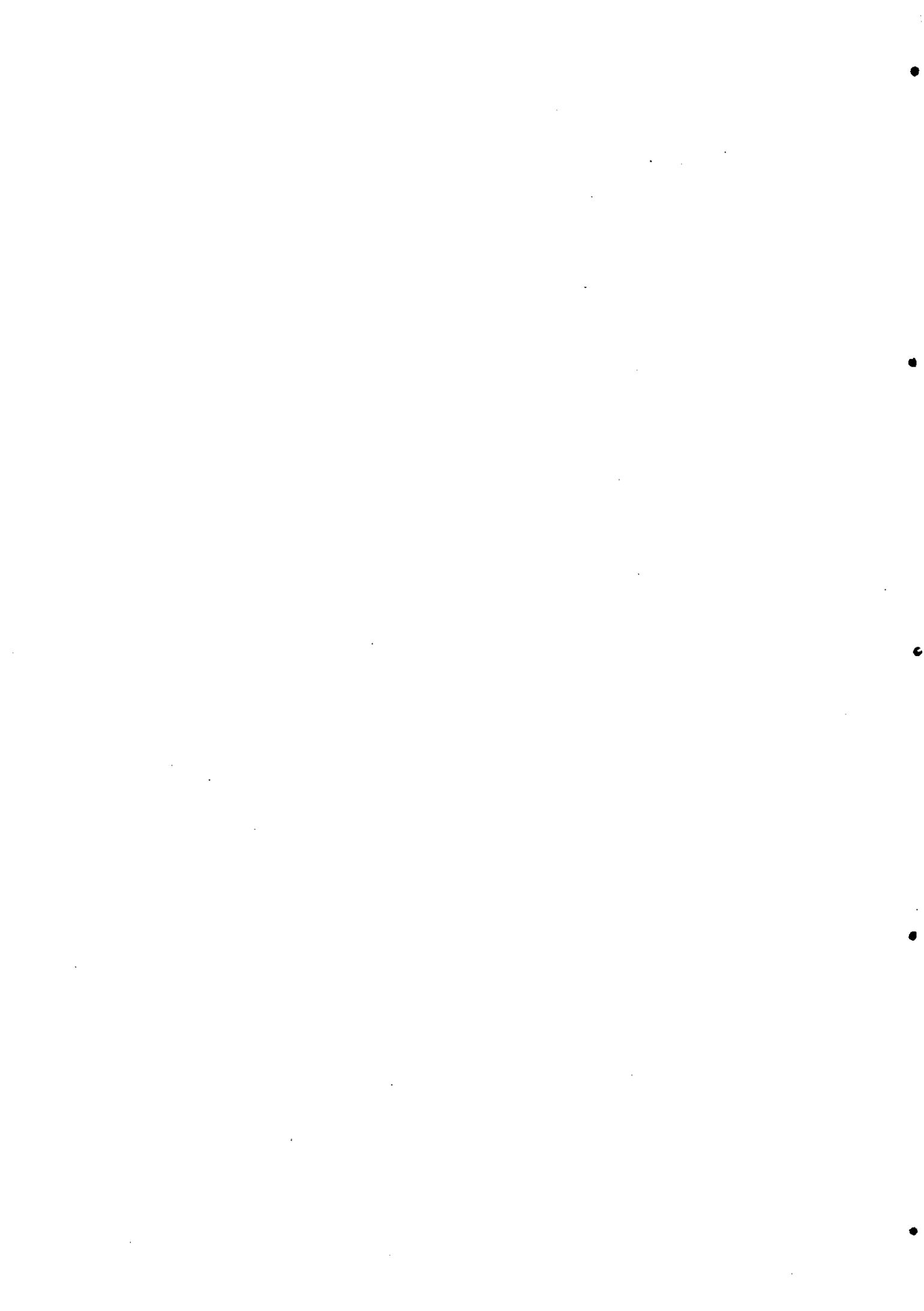
La Coruña 1 de Septiembre de 1996



Fdo. Dr. D. Jorge Teijeiro Vidal



A ASUN,  
MARIA DEL CARMEN,  
ARANTXA Y JAVIER.



AGRADECIMIENTOS.-

AL PROFESOR D. JORGE TEJEIRO VIDAL POR SU ESTIMULO,  
APOYO Y DIRECCION

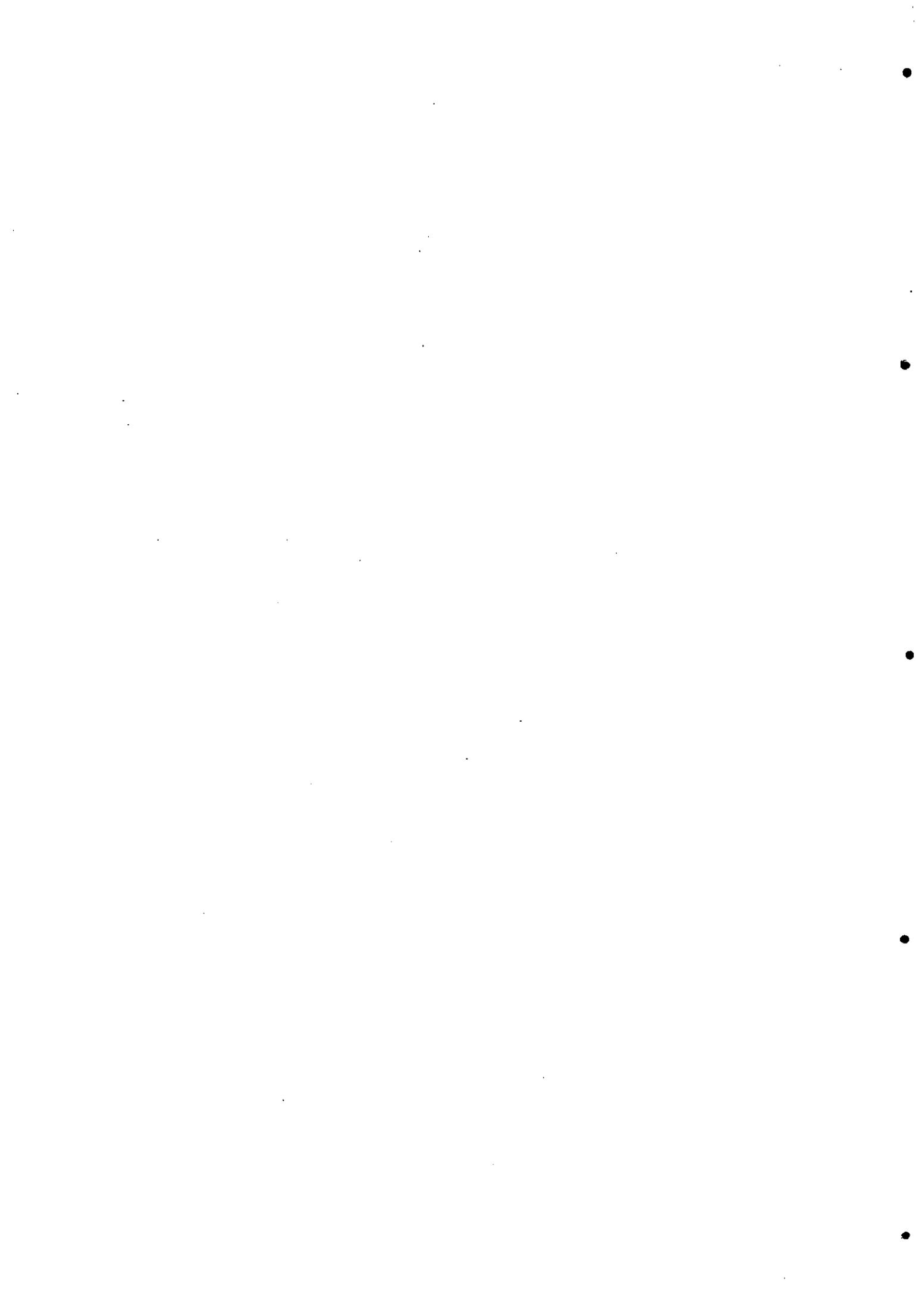
A MI HERMANO MIGUEL POR SU ASESORAMIENTO Y  
COLABORACION

A JOSE MANUEL LOPEZ PEREZ POR SU DESINTERESADA Y  
EFICAZ AYUDA EN EL MANEJO DEL TRATAMIENTO ESTADISTICO

AL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA POR SU PACIENCIA  
Y AYUDA

A BENIGNO COSIO POR FACILITARME LOS MEDIOS QUE ME  
PERMITIERON REALIZAR EL ESTUDIO

A LOS ATS Y TECNICOS DE RESONANCIA MAGNETICA POR  
FACILITAR, A COSTA DE SU TIEMPO LIBRE, LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

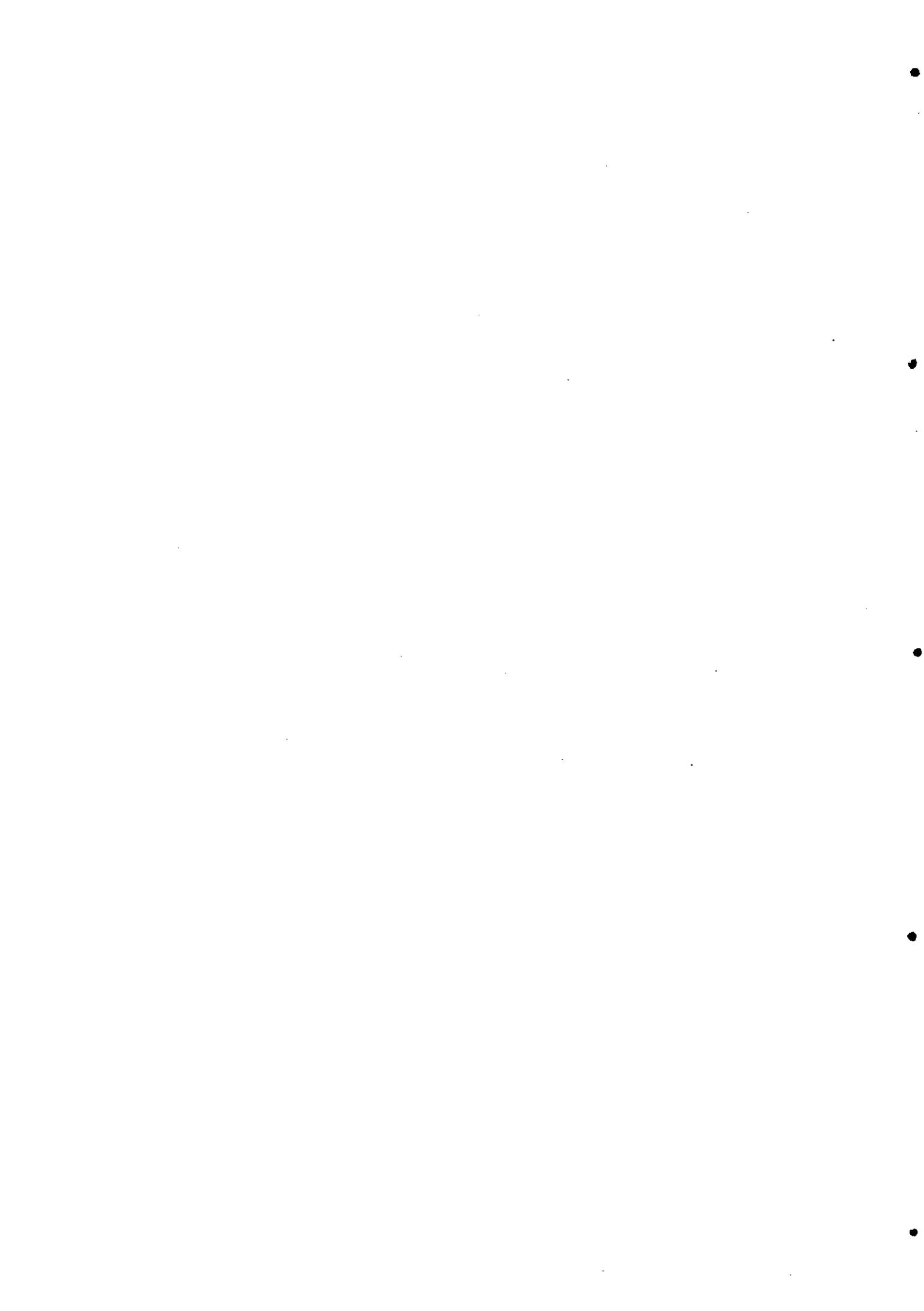


# INDICE.-

INTRODUCCIÓN.-	17
1.- RECUERDO ANATOMICO	18
Anatomía vascular macroscópica del injerto	18
Variaciones anatómicas	20
Estructura de la pared vascular	20
Técnicas quirúrgicas	21
2.- EL CURSO TEMPRANO DEL PACIENTE CON TRANSPLANTE RENAL	22
A.- CAUSAS MEDICO-INMUNOLOGICAS DE DISFUNCION	22
Hipovolemia	23
Necrosis tubular aguda	23
Rechazo	27
Hiperagudo	27
Acelerado	28
Agudo	28
Túbulo-intersticial	29
Vascular	30
Crónico	31
Isquemia subcapsular cortical	32
Toxicidad a la ciclosporina	32
Infección	35
Nefritis intersticial linfocítica	36
Glomerulonefritis del injerto	36
B.- CAUSAS MECANICAS DE DISFUNCION	37
Obstrucción uretal	37
Complicaciones de origen vascular	37
Estenosis de arteria renal principal	37

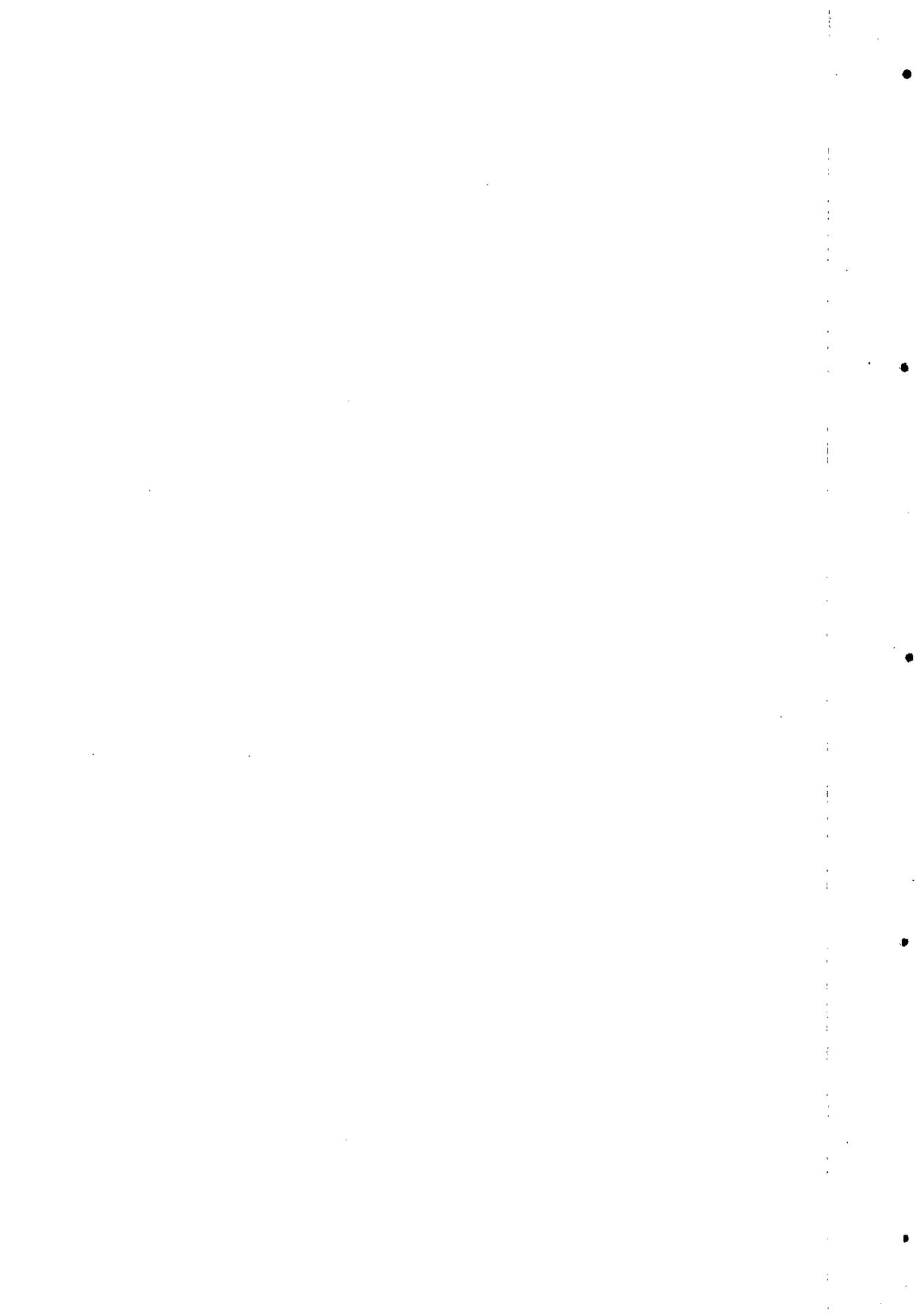
Trombosis de arteria renal principal . . . . .	.39
Trombosis de vena renal principal . . . . .	.39
Pseudoaneurisma de arteria renal . . . . .	.40
Fístula arteriovenosas . . . . .	.41
3.- ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES VASCULARES POSTOPERATORIAS DESDE EL PUNTO DE VISTA RADIOLOGICO . . . . .	.42
Breve recuerdo histórico . . . . .	.42
Ultrasonografía Doppler normal . . . . .	.44
Estudio normal de resonancia magnética . . . . .	.47
4.- PATOLOGIA MEDICO INMUNOLOGICA . . . . .	.48
Necrosis Tubular aguda . . . . .	.48
Rechazo agudo . . . . .	.51
Toxicidad a la ciclosporina . . . . .	.55
Rechazo crónico . . . . .	.56
5.- COMPLICACIONES VASCULARES PROPIAMENTE DICHAS . . . . .	.57
Estenosis de arteria renal principal . . . . .	.57
Trombosis de arteria renal principal . . . . .	.61
Estenosis de vena renal principal . . . . .	.62
Trombosis de vena renal principal . . . . .	.63
Pseudoaneurisma de arteria renal . . . . .	.64
Fístulas arterio venosas . . . . .	.65
Infartos renales . . . . .	.66
Significado del flujo invertido en el espectro Doppler . . . . .	.68
6.- OBJETIVOS . . . . .	.69
7.- MATERIAL Y METODOS . . . . .	.73
Población estudiada . . . . .	.75
Instrumental . . . . .	.76
Método de estudio . . . . .	.77
Ecografía . . . . .	.77
Resonancia magnética . . . . .	.78

Criterios de diagnóstico, medios de confirmación y variables analizadas . . . . .	79
Análisis estadísticos . . . . .	83
<b>8.- RESULTADOS . . . . .</b>	<b>85</b>
Valoración de los factores que determinan un aumento del R.I. en el post-operatorio inmediato . . . . .	65
Valoración del R.I. en los distintos tipos de patología del injerto . . . . .	93
Patología vascular propiamente dicha . . . . .	95
Estenosis de arteria renal principal . . . . .	95
Trombosis de arteria renal . . . . .	100
Trombosis de vena renal principal . . . . .	101
Pseudoaneurismas . . . . .	102
Fístulas arterio venosas . . . . .	104
Infartos . . . . .	105
<b>9.- DISCUSION . . . . .</b>	<b>113</b>
Factores que determinan variaciones del R.I. en la primera ecografía . . . . .	115
R.I. en la patología medico-inmunológica . . . . .	119
Estenosis e ARP . . . . .	120
Trombosis de arteria renal principal . . . . .	123
Trombosis de vena renal principal . . . . .	124
Pseudoaneurismas . . . . .	125
Fístulas arterio-venosas . . . . .	125
Infartos . . . . .	126
<b>10.- CONCLUSIONES . . . . .</b>	<b>131</b>
<b>11.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS . . . . .</b>	<b>135</b>

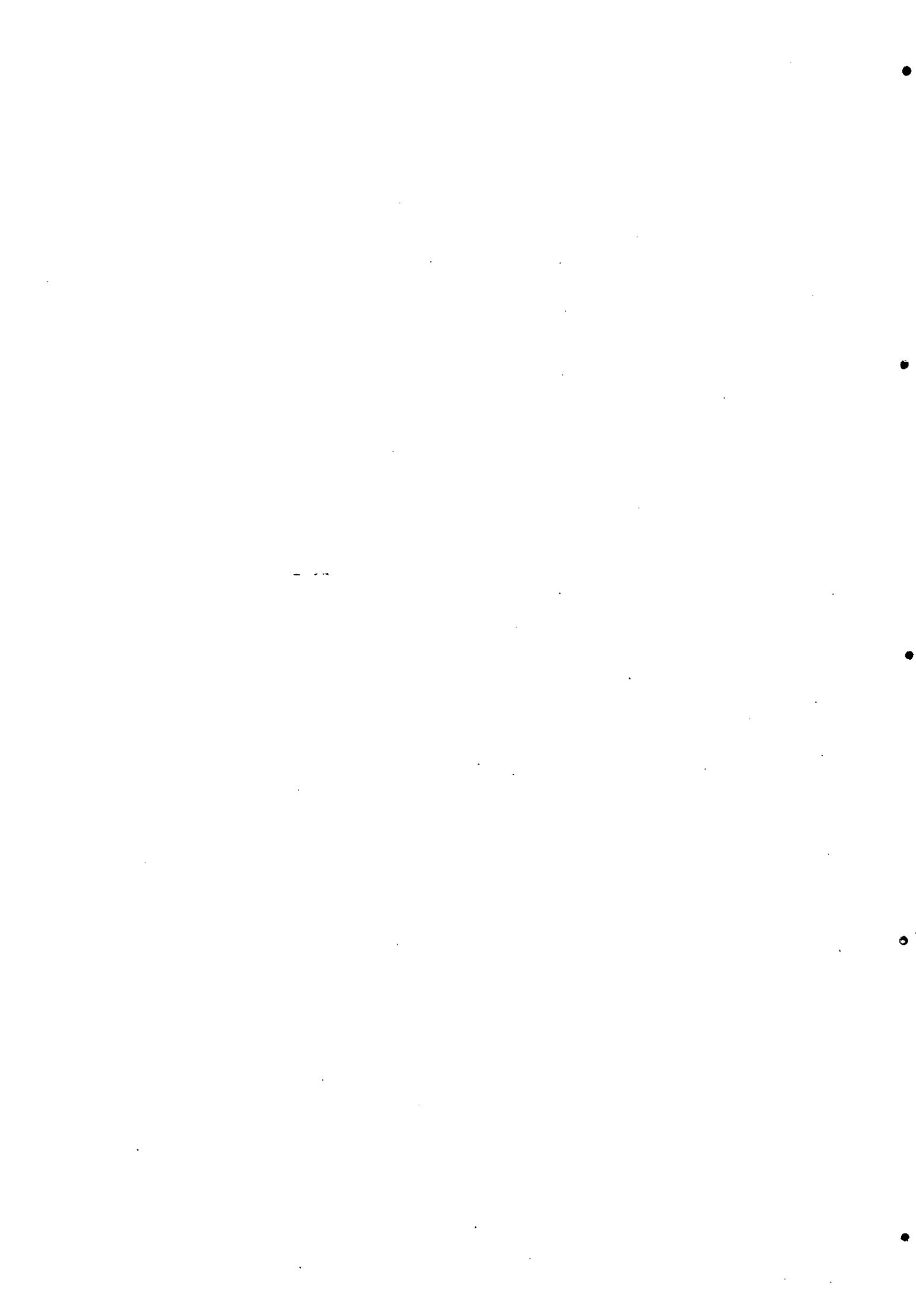


## **ABREVIATURAS.-**

<b>ACVA.-</b>	Accidente cerebro-vascular
<b>ARP.-</b>	Arteria renal principal
<b>A.S.-</b>	Aceleración sistólica
<b>CMV.-</b>	Citomegalovirus
<b>cm.-</b>	Centímetro
<b>dl.-</b>	Decilitro
<b>DS.-</b>	Desviación estandar
<b>HD.-</b>	Hemodiálisis
<b>HTA.-</b>	Hipertensión arterial
<b>kg.-</b>	Kilogramo
<b>Khz.-</b>	Kiloherzio
<b>M.-</b>	Mujer
<b>m.-</b>	Metro
<b>mg.-</b>	Miligramo
<b>MHZ.-</b>	Megahertzio
<b>ml.-</b>	Mililitro
<b>ng.-</b>	Nanogramo
<b>NTA.-</b>	Necrosis Tubular Aguda
<b>nº.-</b>	Número
<b>N.S.-</b>	No significativo
<b>P.-</b>	Probabilidad
<b>P.I.-</b>	Índice de pulsátilidad
<b>PRF.-</b>	Frecuencia de repetición de pulso
<b>Pt.-</b>	Diálisis peritoneal
<b>RATI.-</b>	Rechazo Túbulo Intersticial Agudo
<b>R.I.-</b>	Índice de resistividad
<b>RM.-</b>	Resonancia magnética
<b>RV.-</b>	Rechazo Vascular
<b>TAC.-</b>	Tomografía axial computerizada
<b>TAR.-</b>	Trombosis de arteria renal principal
<b>TCE.-</b>	Traumatismo Cráneo-encefálico
<b>TCs.-</b>	Toxicidad a la Ciclosporina
<b>TVR.-</b>	Trombosis de vena renal principal
<b>US.-</b>	Ultrasonidos
<b>V.-</b>	Varón



# **INTRODUCCION**



**INTRODUCCION.-****ESTUDIO DE LAS MODIFICACIONES DE LA CIRCULACION ARTERIAL Y VENOSA Y COMPLICACIONES VASCULARES DEL INJERTO RENAL EN LAS PRIMERAS SEMANAS MEDIANTE METODOS DE IMAGEN NO INVASIVOS**

El Transplante renal constituye hoy en día el método de elección para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Pese a los avances notables experimentados en los conocimientos inmunológicos y la favorable evolución que el manejo clínico y quirúrgico han experimentado, sigue siendo un procedimiento con un elevado índice de complicaciones. El progreso en la tecnología del diagnóstico por imagen hacen que el radiólogo pueda jugar un papel progresivamente más importante, tanto en la valoración de la disfunción como ocasionalmente en su tratamiento. Varias son las técnicas que pueden ser empleadas en estas funciones: La ecografía - doppler constituye sin duda el procedimiento de elección para el inicio de la valoración radiográfica del injerto. La accesibilidad que presenta el riñón transplantado por su localización superficial, así como la capacidad añadida que supone la incorporación de nueva tecnología como la ecografía Doppler-color permiten obtener una notable información acerca del estado de la vascularización renal. La Tomografía axial computarizada, aunque utilizada excepcionalmente, plantea el problema del casi siempre necesario uso de contrastes nefrotóxicos en injertos, cuya función generalmente esta deteriorada. Este problema no parece presentarse sin embargo con el uso de la Resonancia Magnética, ya que la inyección de Gadolinio-DTPA, utilizado como contraste, carece de nefrotoxicidad demostrable. Finalmente el estudio angiografico mediante inyección intravenosa - Angiografía de substracción digital (DIVAS) o inyección arterial constituyen procedimientos que por su invasividad y toxicidad deben reservarse para cuando sean estrictamente necesarios en el diagnóstico y tratamiento la patología renal.

## RECUERDO ANATOMICO.-

### Anatomía vascular macroscópica del injerto

Habitualmente la ARP se divide inmediatamente antes de penetrar en el hilio renal en varias ramas. Generalmente, se aprecia una división anterior y posterior, aunque ocasionalmente hay una ramificación adicional inferior .

La división anterior da origen a cuatro arterias segmentarias que nutren los segmentos: Apical, supero-anterior, medio-anterior e inferior. La posterior, discurriendo profunda en la pelvis renal da lugar a la arteria segmentaria posterior; el resto de las arterias tienen su camino entre las venas y la pelvis renal (1). Cuando existe una división primaria inferior, esta suple el segmento inferior del riñón, reemplazando la arteria segmentaria inferior. Más raramente pueden presentarse otros patrones de ramificación( 2). Estas arterias segmentarias no se anastomosan entre si, excepto en los canales extrarenales piélicos y capsulares, estos últimos ausentes en el injerto. Dentro del hilio y seno renal, las arterias segmentarias se dividen varias veces, formando las arterias interlobares, que entran en la substancia del riñón entre los lóbulos renales adyacentes. Las arterias interlobares se dirigen al cortex a cada lado de la pirámide renal en un espacio comprendido entre la pared del cáliz y el tejido cortical . En la unión cortico-medular se dividen en dos ramas principales que se incurvan sobre las bases convexas de las pirámides medulares y constituyen las arterias arcuatas que terminan en la base de la pirámide y no se anastomosan entre sí (2,3).

La circulación renal es especialmente vulnerable porque cada arteria es prácticamente responsable exclusiva de la vascularización de la zona que de ella depende. Las anastomosis son muy raras y cuando existen, despreciables desde el punto de vista de su utilidad funcional (3).

Las arterias segmentarias del riñón abastecen el órgano de tal modo que cada polo renal recibe su arteria. La zona anterior entre los polos recibe sangre de un vaso segmentario superior y otro inferior, que además irrigan la cara lateral del riñón y una zona adyacente de parénquima en la cara posterior del órgano. El resto de la porción posterior del riñón tiene su propia arteria segmentaria. La superficie posterior de la cara lateral renal se sitúa el límite entre los segmentos anterior y posterior constituyendo una zona desprovista de grandes vasos (Zona avascular de Brödel), que a pesar de su denominación, no esta por ello esta menos irrigada (3).

Las arterias arcuatas dan ramas terminales, las arterias interlobulillares que discurren ente los radios medulares y se dirigen a la corteza y superficie renal. Muchas de estas arterias establecen

conexiones con los vasos capsulares y extracapsulares. Su función principal, es sin embargo, proveer arteriolas y capilares para el parénquima renal y especialmente dar las arteriolas aferentes al glomérulo renal. Dado su curso y el hecho de que los lóbulos renales no pueden delimitarse claramente, estas arterias posiblemente debieran llamarse arterias corticales radiales. No hay arterias que penetren en la médula renal (2, 4).

Las arteriolas aferentes nacen de las interlobulillares, aunque algunas tiene su origen en interlobares y arcuatas. Estas arteriolas terminan en los penachos glomerulares (2,4).

El drenaje se efectúa a través de las arteriolas eferentes de la que se distinguen dos tipos - Cortical que suple el plexo capilar cortical y yuxtamedular que suple a la médula. Los tubulos contorneados próximal y distales del cortex y los tubulos rectos de los rayos medulares reciben ramas de las arteriolas eferentes (2).

La médula renal esta nutrida por arteriolas eferentes de los glomerulos yuxtamedulares, que descienden divididos en vasos rectos, la mayor parte de cuyo flujo va a la banda interna de la médula externa, llegando pocos a la médula interna y aun menos a la papila. El drenaje de la médula se realiza a través de los vasos rectos ascendentes que drenan a las venas arcuatas o incluso a las interlobulares. Los vasos arteriales y venosos nunca se unen directamente para formar un asa vascular, sino que siempre existe un capilar interpuesto (2).

Los vasos que drenan la banda interna de la médula externa están separados de los que drenan la médula interna. Los vasos que nutren la médula interna atraviesan la región interna de la externa dentro de haces vasculares, por lo tanto la sangre que nutre la primera no ha perfundido antes la segunda, lo mismo sucede con los vasos ascendentes, aunque en este caso si perfunden la parte externa de la médula externa.(2)

La separación entre la circulación medular ente la banda interna de la medular externa y la medular interna tiene una importancia considerable. En la medular interna el flujo sanguíneo se canaliza a través de vasos ascendentes y descendentes que van dentro de haces vasculares. En la banda interna el drenaje se realiza por vasos que ascienden directamente. En situaciones de isquemia son las células vascularizadas por estos vasos aislados las afectadas selectivamente por la mayor vulnerabilidad a la compresión por el edema isquémico (2).

Las venas subcapsulares están agrupadas en una formación radial minúscula denominada venas estrelladas, que comunican con las venas capsulares y perirrenales . Las venas estrelladas y

fundamentalmente las procedentes de los plexos peritubulares se vacían en las interlobulares y estas en las arcuatas e interlobares siguiendo la distribución arterial, pero a diferencia de las arterias hay conexiones intrínsecas entre las venas tanto a nivel arcuato como interlobar. Finalmente, las venas confluyen en cuatro a seis troncos en el hilio y discurren anteriormente a las arterias. Aproximadamente 1 a 2 cms por detrás del hilio, estos troncos se unen para formar la vena renal generalmente por delante de la arteria homónima, aunque en más de un tercio de los casos por detrás o entrecruzada con esta (3, 4).

### **Variaciones anatómicas**

La presencia de múltiples arterias es frecuente. Se originan de la aorta o menos frecuentemente de la frénica inferior o suprarrenal. Casi la mitad de las arterias accesorias penetran en el riñón a través de uno de sus polos, siendo estas arterias polares causa frecuente de problemas quirúrgicos.

La multiplicidad puede encontrarse en el donante unilateralmente en cifras que oscilan según series de un 13.6-30% y bilateralmente hasta en un 6-9% de los casos (5, 6).

Venas renales múltiples son asimismo frecuentes.

### **Estructura de la pared vascular**

En los humanos la ARP y sus divisiones hasta arcuatas presentan la estructura típica de las arterias musculares: Endotelio, lamina elástica interna, media (establecida por músculo liso y algunas fibras de colágeno), elástica externa y adventicia. Las interlobares tienen estructura típica de arterias pequeñas musculares, con un endotelio continuo que presenta como peculiaridad uniones mio-epiteliales que corresponden a procesos endoteliales que penetran en el músculo liso y traducen la señal producida por la distensión del endotelio generando mediadores necesarios para la respuesta miogénica. Presentan lamina elástica y una muscular consistente en 1 a 3 capas de células de músculo liso descansando en el tejido laxo periarterial, ya que no presentan adventicia (2).

En las arteriolas aferentes el tejido elástico de la pared disminuye progresivamente hasta desaparecer inmediatamente antes del glomérulo. La media esta constituida por 1 a 3 células de músculo liso rodeadas de membrana basal. En la región yuxtaglomerular, células granulares o epitelioideas reemplazan a las musculares, rodeando a las células endoteliales en acumulos de 1 a

15 células. Estos gránulos contienen renina, que sale por exocitosis al intersticio y de aquí por la vaina periarterial linfática a las arterias y arteriolas preglomerulares. Las células granulares tienen además función contráctil (2, 3).

Las arteriolas eferentes son más pequeñas y contienen menos músculo liso que las aferentes, sin elementos elásticos o capa adventicia y desembocan en los vasos rectos descendentes. La mayor parte de los vasos rectos son pequeñas arteriolas rodeadas por una única capa de finas células de músculo liso formando una vaina incompleta. A lo largo de su descenso a través de la médula externa estas células musculares se reemplazan gradualmente por pericitos. Existe un segundo tipo de vasos rectos de mayor calibre con un endotelio multicelular y una media con células musculares superponiéndose. Este tipo de vasos, posiblemente alcance un nivel más profundo en la médula que las de tipo fino (2). No hay una transición brusca a los capilares, no existiendo esfinter precapilar (2).

Las venas intrarrenales.- Interlobulares, arcuatas e interlobares presentan una pared muy fina, que en el caso de las dos primeras es similar a la de los capilares con un endotelio fenestrado descansando en la membrana basal. No tienen una forma propia derivada de su estructura, sino que rellenan espacios irregulares entre tubulos, dependiendo por tanto su forma y dimensiones de la presión hidráulica a la que sean sometidas (2).

### **Técnicas quirúrgicas**

En la mayor parte de las intervenciones realizadas y fundamentalmente con donantes cadáveres, el injerto se coloca extraperitonealmente en la fosa ilíaca derecha con anastomosis termino-lateral a los vasos ilíacos externos usando un parche de Carrell. Cuando el injerto procede de donante vivo se puede seguir utilizando esta técnica, pero a veces se prefiere una anastomosis termino-terminal a ilíaca interna (7). El uréter se implanta directamente en la vejiga.

Existen sin embargo notables variaciones técnicas sobre el procedimiento habitual. El riñón puede colocarse intra o extraperitonealmente en la fosa ilíaca derecha o izquierda y anastomosarse a la vasculatura ilíaca externa o interna. El uréter puede implantarse en la vejiga o en un asa intestinal interpuesta (8).

Las técnicas quirúrgicas en caso de arterias múltiples varían, pueden anastomosarse separadamente a hipogastrica e ilíaca externa, todas a ilíaca externa, bien en el mismo parche o

diferente parche o incluso anastomosarse lado a lado en doble cañón. Frecuentemente es preciso ligar una arteria accesoria o polar, fundamentalmente la superior, ya que la inferior es más importante por su aportación sanguínea al uréter (9).

La vena renal se coloca al lado de la ilíaca seleccionando la mejor posición para la anastomosis. Se recorta una elipse de la ilíaca igual en longitud al diámetro de la vena renal y se unen. En el caso de una vena renal doble, una es generalmente suficiente para drenar el riñón aunque se efectúe ligadura de la otra (9).

## **EL CURSO TEMPRANO DEL PACIENTE CON TRANSPLANTE RENAL**

La longevidad del proceso ha mejorado notablemente gracias a los avances en el manejo del donante, compatibilidad antigenica, preservación del injerto e inmunosupresión. Sin embargo, a pesar de ello una proporción significativa de trasplantes continúan perdiéndose en el primer año. Las primeras semanas constituyen un periodo crítico en la morbilidad y mortalidad del paciente transplantado.

La mayoría de los injertos de donantes vivos y muchos de cadáver comienzan a producir orina poco tiempo después de la revascularización. Algunos, incluso tienen diuresis mayores de 1000ml/h como consecuencia de la sobrecarga de líquidos, exceso de moléculas osmóticas, daño del tubulo proximal y diuréticos intraoperatorios (10).

Una significativa proporción de los injertos no funciona inicialmente siendo la evaluación y tratamiento de la disfunción temprana uno de los aspectos más complejos del manejo del paciente transplantado.

Las causas de malfunción se pueden agrupar en médico-inmunológicas y mecánicas.

## **CAUSAS MEDICO-INMUNOLOGICAS DE DISFUNCION DEL INJERTO**

Fundamentalmente, incluyen 2 grupos.- Prerenales.- Hipovolemia, e Intrarenales: Necrosis tubular aguda, Rechazo, Toxicidad a la ciclosporina e infección.

### **Hipovolemia**

Es la causa más frecuente de oliguria encontrada en el post-operatorio temprano. Puede ser secundaria a diálisis vigorosa con ultrafiltración antes de la cirugía, pérdida de sangre y fluidos o uso de diuréticos que producen una eliminación temprana de orina. La presencia de hipovolemia origina un aumento de la presión oncótica y una puesta en marcha de la suelta de renina y conversión de angiotensina I en II, lo que lleva a disminución del volumen de filtración glomerular (10).

### **Necrosis tubular aguda**

Es la causa más frecuente de no función temprana (11,12) En general se considera que los pacientes que requieren diálisis en la primera semana post-transplante padecen esta patología (12). Se origina por los daños isquémicos producidos antes de la extracción, durante la preservación en frío o en el curso del proceso de transplante. Puede ser parte de otras complicaciones como rechazo vascular o intersticial agudo, complicaciones vasculares y toxicidad a la ciclosporina (13).

El periodo de isquemia caliente es inevitable durante la extracción del injerto. Produce deplección de oxígeno y nutrientes, metabolismo anaerobio continuo, obstrucción de los vasos con leucocitos y eritrocitos y desarrollo de catabolitos con potencial de precipitar muerte celular. Caen el ATP y otros nucleótidos que pueden facilitar la refosforilación en el momento de la reperfusión. El equilibrio entre las grandes concentraciones intracelulares de Mg y K y extracelulares de Ca y Na, mantenido gracias al ATP, se rompe y como consecuencia de esto, hay intercambio de iones. La célula se edematiza, y el Ca activa la fosfolipasa A que lisa las membranas celulares. El aumento del lactato por la glucogenólisis anaerobia baja el pH, lo que rompe las membranas lisosómicas con la consiguiente suelta de enzimas, formándose además radicales libres después de la reperfusión. Durante la revascularización puede producirse un proceso de peroxidación que daña las membranas celulares, afectando la capacidad de restauración de la homeostasis en la célula. Además se origina efectos reológicos en las células endoteliales con adhesión de los leucocitos y eritrocitos a la vasculatura renal y atrapamiento de eritrocitos en la médula externa con hipoxia en la médula renal (12). Se produce vasoconstricción, que a nivel de la arteriola aferente y eferente origina una marcada disminución de flujo sanguíneo al glomérulo, fundamentalmente a sus estructuras medulares (Pars recta del tubulo próximo y rama ascendente del asa de Henle), lo que puede ser causa del inicio de oliguria (14), manteniéndose posteriormente el daño a las células epiteliales secundario a la falta de oxígeno y nutrientes. Este daño epitelial origina escape del

ultrafiltrado al intersticio así como obstrucción intratubular con moldes o fragmentos de villi. Es por esto que un retorno al flujo normal después de un periodo crítico, bien con expansión de volumen, inhibidores de la angiotensina II u otros vasodilatadores no disminuye la incidencia o severidad de la NTA.

La isquemia fría tiene también sus consecuencias.- La homeostasis celular no se preserva en hipotermia. Algunas reacciones enzimáticas se ven irreversiblemente afectadas, mientras que otras son reversibles al recalentar. Los mecanismos de transporte activo afectando al Na/K y Ca/Mg-ATP-ases se inhiben por debajo de 10°. Se produce edema y daño celular con acumulo de lactato y caída del pH ocasionando suelta de enzimas lisosómicos. Siguen formándose radicales libres y peroxidación lipídica. El ATP se desfosforiliza y el AMP se degrada a Hipoxantina, inosina y xantina. Aumenta la permeabilidad de la membrana celular y el paso de moléculas no deseadas a la célula. Las plaquetas, leucocitos y eritrocitos tienden a agregarse por la propia hipotermia. Aumentar el tiempo de conservación por encima de 24 horas, inevitablemente disminuye la posibilidad de que el riñón empiece a funcionar inmediatamente (15, 16).

La reperusión puede incluso exacerbar todavía más los efectos de la isquemia y llevar a mayor NTA y daño celular. En tejidos sanos reperfundidos por sangre oxigenada hay pocas oportunidades para el desarrollo de derivados reactivos del oxígeno, más aun, los protectores endógenos pueden inactivarlos. En el injerto no existen mecanismos de neutralización de los radicales, por lo que las células son mucho más vulnerables. Se produce un desprendimiento de las células endoteliales de los vasos y aumento de la adhesividad de los leucocitos y como consecuencia radicales libres y mayor daño celular. Se ha descrito daño microvascular en riñones preservados largo tiempo (3 días), con daño endotelial y atrapamiento de eritrocitos en la zona yuxtamedular, lo que contribuye a la isquemia medular (12). En riñones severamente dañados se produce extravasación de sangre además del atrapamiento. Hay aumento de la permeabilidad glomerular, disminución del flujo plasmático y finalmente obstrucción, con fallo del flujo sanguíneo para volver uniformemente a todas las porciones previamente isquémicas (fenómeno de no reflujo). El aumento de adherencia de neutrófilos con suelta de citoquinas y radicales contribuyen al daño celular. Los efectos vasoconstrictores aparecen mediados por síntesis de prostaglandinas y la puesta en marcha del sistema renina-angiotensina.

La frecuencia de NTA esta influenciada por el daño isquémico y aumenta con el tiempo de almacenaje. Dado que los trasplantes de donante vivo se enfrían de inmediato y experimentan breves intervalos isquémicos (entre 30-50 minutos), la incidencia de oliguria es significativamente más baja que en los trasplantados de cadáveres (25-50%). Por otra parte el efecto de la isquemia

caliente es mucho más dañino. Treinta minutos de esta son mas lesivos que 24 horas de isquemia fría (17), siendo el daño renal predeciblemente reversible si la isquemia caliente es menor de 30 minutos (18), después de estos la recuperación puede durar más de una semana si se consigue, siendo esta tanto más prolongada cuanto mayor sea el tiempo total de conservación.

Los métodos de preservación son variados.- Enfriar simplemente superficialmente el riñón permite tolerar la isquemia hasta 12 horas. Enfriamiento con una solución de preservación permite conservar el injerto de 24-120 horas dependiendo de la solución usada, aunque optimamente el injerto debe realizarse antes de las 30 horas (10). La perfusión continua con derivados plasmáticos oxigenados o líquidos de perfusión con coloide a 4 - 8º permiten conservaciones de 120 horas (12). Hoy en día la solución más frecuentemente usada es la Wisconsin, que prácticamente ha substituido a la Collins y tiene la ventaja de suprimir el hinchazón de la membrana celular generado por la hipotermia y mantener la integridad de los enzimas intracelulares y la concentración de ATP (10).

Factores de riesgo.- Cuando se utilizan donantes en una comunidad cerrada el tiempo de preservación puede reducirse a menos de 12 horas, pero ello debe contrapesarse con una reducción en el fondo genético utilizable para el transplante. Cuando el riñón tiene que transportarse a otras ciudades o países el tiempo de preservación se prolonga hasta 60 o incluso 100 horas (12). Como consecuencia del intercambio de órganos a nivel nacional e internacional, el tiempo de preservación ha aumentado notablemente en la décadas pasada, de 6-12 horas hasta 48-72 horas y con ello la incidencia de NTA se ha doblado. Otros factores de riesgo son la mayor laxitud en la selección de injertos y el posible efecto nefrotóxico de la naturaleza pulsátil de la técnica de perfusión, que es la que permite conservación más prolongada (10) . A pesar de estos tiempos de preservación prolongados los resultados del procedimiento a largo plazo parecen buenos (19).

En los trasplantes de cadáver, parada cardiaca del donante, oliguria y usos de vasopresores antes de la extirpación se asocian a un aumento de la incidencia de NTA. La isquemia caliente juega un papel muy importante y cuando es superior a una hora el riñón no debe transplantarse. Organos de donantes no ideales, fundamentalmente personas de edad avanzada contribuyen al desarrollo de esta patología (20). Receptores diabéticos e hipertensos con función renal normal pueden dar resultados aceptables aunque aumentan notablemente la incidencia de NTA (12,20). Pacientes en diálisis peritoneal tienen una menor incidencia de no función inicial que pacientes en hemodiálisis (21). Incompatibilidades A, B ,DR e hipersensibilización previa son también factores de riesgo para el desarrollo de NTA (30).

Los cadáveres de pacientes en asistolia son potencialmente aprovechables en caso de que se instaure un mecanismo rápido de enfriamiento, preferiblemente in situ. El fondo de posibles donantes aumenta en un 25 %, pero la recuperación es más tardía generalmente y la función un 10% peor que en los donantes con latido cardiaco (22).

Diagnóstico.- La anuria secundaria a NTA ocurre frecuentemente después de la revascularización, puede desarrollarse unas horas después de la diuresis inicial o después de un episodio de rechazo acelerado o agudo, incluso días después del trasplante. El diagnóstico de NTA se hace solo después de descartar otras causas.

Aunque la NTA no es un diagnóstico histológico, tiene hallazgos bastante sugestivos y curiosamente diferentes a los que ocurren en esta patología en el riñón nativo (23) . Existe un notable infiltrado inflamatorio en el riñón transplantado en ausencia de rechazo agudo clínico, probablemente como respuesta del huésped al injerto, aunque no haya disfunción renal significativa (24). Se aprecian diferencias cualitativas y cuantitativas en la NTA del injerto y la del riñón nativo.- En el injerto hay menos afinamiento y pérdida del borde en cepillo tubular así como menor variación en el tamaño y forma de las células. No hay tantos moldes ni dilatación del espacio de Bowman y se asocia a un aumento de cristales polarizados, presumiblemente de oxalato. En el riñón nativo el daño tubular se caracteriza por la descamación de células epiteliales dejando áreas de membrana basal desnuda (fenómeno de no reemplazo). En el injerto el daño tubular aunque raro y afectando solo a segmentos cortos se caracteriza por la presencia de células necróticas identificables. El volumen de fibras de actina en el tubulo proximal aparece muy reducida en el trasplante en comparación con el riñón nativo. Las causas de la diferencia en los hallazgos son varias. El injerto se introduce en un paciente uremico lo que puede desencadenar el deposito de cristales polarizables. El injerto sufre además un cese completo del flujo y la mayor parte de la isquemia es fría (23).

El impacto de la NTA en la supervivencia del injerto es un tema controvertido. Cuando se asocia a rechazo la disminuye sensiblemente (51 versus 88% ) ( 24), estando generalmente los riñones con no función permanente en relación con rechazos agudos acelerados, trombosis vasculares o toxicidad a la ciclosporina (23) , pero cuando se presenta aislada de rechazo no parece tener efecto en el curso a largo plazo (12, 25, 26); aunque esta falta de repercusión ha sido discutida ( 27, 28).

La NTA aumenta la incidencia de rechazo a través de alteración del mecanismo de regulación de histocompatibilidad por las células tubulares dañadas. Es posible que la función a medio plazo no

se afecte en pacientes con injertos inicialmente no funcionantes de larga evolución, pero dado que en la NTA severa puede existir una significativa pérdida de masa renal, esto puede aumentar el riesgo de pérdida tardía debido a daño por hiperfiltración (29). El aumento en creatinina sérica y la proteinuria que se observan en estos pacientes pueden ser indicio de que la evolución a largo plazo será mala (22).

El tratamiento de la NTA es conservador, con recuperación de la función generalmente en 2-3 semanas, aunque ocasionalmente puede tardar más de 6 semanas o incluso no producirse.

### **Rechazo**

Es un proceso de destrucción o modificación lesiva del injerto iniciada por y dirigida contra anticuerpos extraños en el injerto (31). El rechazo puede ser diagnosticado por criterios clínicos o histológicos. Está mediado por mecanismos humorales y celulares. La administración de fármacos inmunosupresores resulta en una transformación compleja de la respuesta inmune, por lo tanto los hallazgos histológicos no reflejan una respuesta inmunológica pura a los antígenos extraños del donante, ya que la respuesta está modulada por las drogas inmunosupresoras empleadas, siendo especialmente complejas las alteraciones generadas por la ciclosporina. Más aun, existe una considerable interacción y superposición en el tiempo con los cambios post-isquémicos.

El rechazo al injerto se presenta en cuatro patrones básicos.- Hiperagudo, acelerado, agudo y crónico.

### **Rechazo Hiperagudo**

Causa una destrucción irreversible y rápida del injerto en minutos o horas después de su revascularización. Se produce con incompatibilidad ABO o contra complejos mayores de histocompatibilidad (32) o cuando anticuerpos pre-existentes reconocen antígenos presentes en el endotelio vascular del injerto. Se trata de anticuerpos contra antígenos HLA del donante contra los cuales el receptor ha sido previamente sensibilizado por transfusión, trasplante o embarazo previo.

La destrucción se produce a nivel del endotelio por linfocitos, monocitos y neutrófilos y se aumenta por activación del complemento que origina una cascada de mediadores vasoactivos y citotóxicos (31, 33). Las plaquetas colaboran adhiriéndose al epitelio y causando mayor destrucción, vasoconstricción y trombosis microvascular. Posteriormente se produce necrosis tubular, trombosis

de vasos pequeños y necrosis fibrinoide. El resultado es una isquemia global con hemorragia intersticial. Los cambios tubulo-intersticiales van desde necrosis tubular a infarto (13).

Debuta con anuria, caída del hematócrito y plaquetas, datos de hemólisis e hinchazón abdominal. Se produce un aumento marcado de la LDH.

Con las técnicas actuales de tipaje este tipo de rechazo se ve raramente, aunque algunos anticuerpos pueden estar dirigidos contra un sistema antigénico especial compartido por el endotelio y los monocitos que no puede ser probado y por ello todavía pueden encontrarse algunos casos (31,33).

El diagnóstico diferencial incluye lesiones que causan trombosis y necrosis como vasculopatía secundaria a ciclosporina, trombosis venosa o arterial, coagulación intravascular, daños de perfusión o infarto agudo (13).

### **Rechazo Acelerado**

Aparece 2 a 4 días después del trasplante. Las células del huésped específicamente sensibilizadas por una reacción previa con el antígeno del injerto lo infiltran de una forma rápida. Se aprecian componentes humorales y celulares, aunque la infiltración celular no es tan intensa como una reacción celular pura. Generalmente las lesiones que produce son irreversibles, aunque una biopsia temprana y tratamiento con terapia antilinfocito puede salvar estos injertos (37).

### **Rechazo agudo**

Su frecuencia es variable pero puede situarse alrededor del 27% de los trasplantes (34), Generalmente se produce en el primer mes, pero puede desarrollarse en cualquier momento entre los 2 días y 5 años (33, 36). Aparece bruscamente, y puede asociarse a fiebre, malestar general, hipertensión, oliguria, elevación de la creatinina sérica y disminución de su aclaramiento. El injerto se vuelve edematoso y se pueden producir molestias por irritación peritoneal (37). Desde el empleo de ciclosporina como inmunosupresor, los hallazgos clínicos son más sutiles (37).

El paciente con rechazos previos tiene tendencia a rechazos más rápidos y severos. Niveles bajos de ciclosporina favorecen asimismo el rechazo, y al contrario, cuando los niveles son altos debe pensarse que las alteraciones son producidas por toxicidad a la misma (37). Cursa con hipertensión aunque esta, puede tener otros orígenes como: toxicidad a ciclosporina, estenosis de la arteria renal, tratamiento con esteroides, retención de líquidos y riñones nativos patológicos.

Tampoco otros signos son específicos, así, la fiebre, común en este proceso, puede estar también causada por infección o incluso hematoma estéril y el hinchazón por colecciones perirenales.

Se puede clasificar en rechazo tubulo-intersticial y vascular.

### **Rechazo Tubulo-Intersticial**

Representa una forma de nefritis intersticial aguda. Se ha llamado también rechazo celular porque fundamentalmente es el resultado de daño inmune producido por células T. No hay evidencia definitiva de que los anticuerpos jueguen un papel en el mismo (31).

El aspecto morfológico del riñón es menos llamativo que en el rechazo vascular. No se produce infarto. Se observa congestión y edema y como consecuencia un aumento de tamaño del injerto.

Lo característico de este tipo de rechazo es una infiltración difusa de los tubulos y el intersticio por linfocitos, monocitos y células plasmáticas. Típicamente la afectación es mayor en el cortex que en la medula por el mayor aporte de sangre y oxígeno cortical. El proceso por el cual los linfocitos invaden el epitelio tubular se denomina emperipolesis y es un hecho característico del rechazo celular. Los linfocitos predominan alrededor del glomérulo o adventicia vascular, pero no se limitan a esta zona como en el rechazo vascular (31).

De un 60-80% de las células invasoras son células supresoras/citotóxicas (CD8), el resto son T-helpers (CD4), células plasmáticas y monocitos-macrofagos (39).

Tradicionalmente se ha clasificado el rechazo tubulo-intersticial en discreto, moderado o severo, dependiendo del número de secciones túbulares con emperipolesis y la presencia de necrosis túbular aguda. Esta última puede ser debida a cambios post-isquémicos secundarios a la intervención, rechazo vascular o rechazo celular moderado a severo. En estos casos moldes túbulares de células epiteliales mezcladas con linfocitos ayudan a diferenciarla del daño isquémico puro (33). Recientemente se han establecido criterios internacionales estandarizados para el diagnóstico histológico del rechazo renal.- Esquema de Banff (36) en los que la tubulitis y la arteritis de la intima se consideran como las lesiones principalmente indicativas de rechazo agudo. Aunque la lesión más obvia suele ser la infiltración del intersticio por células mononucleares, infiltrados focales o discretos pueden presentarse en riñones que funcionan bien. Debe recordarse que el rechazo, particularmente en estadios incipientes es un proceso focal y por lo tanto puede haber falsos negativos derivados de biopsiar zonas no afectadas por esta patología (33, 36).

El esquema Banff clasifica el rechazo en.- Leve, Grado I, que se caracteriza por una tubulitis más severa que la observada en la NTA o en el riñón normofuncionante, con más de 4 mononucleares por sección tubular, Moderado.- Grado II.- Focos de tubulitis de más de 10 linfocitos por sección tubular o arteritis de la intima, y Severo.- Grado III.- Arteritis severa o transmural con cambios fibrinoides y necrosis de la media. Infartos focales y hemorragia intersticial también se consideran como evidencia de lesión tipo III (36).

Clínicamente el rechazo tubulo-intersticial se presenta como una disfunción a partir del 6º día, aunque el periodo de mayor peligro son los 3 primeros meses. No es posible diferenciarlo del rechazo vascular clínicamente. Hipertensión, hinchazón del injerto, oliguria, caída de la excreción de sodio en orina son hechos comunes a ambas formas de rechazo. El rechazo celular sin embargo suele responder a corticoides o terapia inmunológica en contra de lo que suele suceder con el vascular, aunque la forma celular de este suele presentar mejor respuesta. El OKT3 parece superior a los esteroides e incluso a la globulina antilinfocito, produciendo reversión de un 90% de rechazos, pero es más caro y tiene complicaciones secundarias (fiebre, escalofríos, náusea, vómitos, diarrea y edema pulmonar) por lo que se utiliza tras los corticoides (37).

El RATI y el RV pueden coexistir en el mismo paciente con respuestas diferentes. A diferencia de lo que ocurre en el rechazo vascular, hay una mejoría en la supervivencia y disminución de los episodios de rechazo celular en pacientes sensibilizados por múltiples transfusiones (40).

### **Rechazo vascular**

Ocurre típicamente en las primeras semanas o meses. Constituyen alrededor de la cuarta parte de los rechazos agudos (35). El riñón aparece notablemente hinchado y edematoso. En estadios incipientes se presenta con edema e inflamación del endotelio, posteriormente se produce marginación de células inflamatorias con formación de un espacio subendotelial donde las células inflamatorias se acumulan (13), ulceración del endotelio y trombos de fibrina y plaquetas. En casos severos se presentan áreas de infarto con bordes hemorrágicos repartidos por el cortex, afectando ocasionalmente a la medula. Pueden presentarse trombos venosos y afectar al uréter (31).

Los estudios con inmunofluorescencia demuestran un origen fundamentalmente humoral, ligado al HLA expresado en el endotelio vascular, células dendríticas y leucocitos pasajeros, aunque su manifestación morfológica más importante es la vasculitis (13). También está presente un mecanismo celular de daño vascular que si bien asentando predominantemente en arterias, puede

afectar a venas (13, 31). Como consecuencia de la vasculitis y trombosis arterial se puede producir NTA, aunque esta es un fenómeno frecuentemente presente sin relación causal en las primeras semanas post-cirujía, por otra parte es posible que correspondan a rechazos vasculares incipientes lo que en algunos casos se etiqueta clínicamente de NTA (31).

Se presenta con fiebre, hinchazón del injerto, oliguria, proteinuria y caída rápida de la función renal.

El rechazo mediado por anticuerpos es con frecuencia resistente al tratamiento (13). El rechazo vascular y celular combinado tiene mejor pronóstico que el vascular puro, pero peor que el celular. La existencia de trombos en arterias y arteriolas y necrosis glomerular constituyen signos de mal pronóstico (34).

### **Rechazo crónico**

Se produce de 6 meses a años después del trasplante. Para algunos sería el estadio final de episodios sucesivos de rechazos vasculares e intersticiales progresivos (31). Es un diagnóstico clínico y patológico. Se caracteriza por deterioro progresivo de la función, proteinuria y hematuria, en ausencia de otra causa de disfunción del injerto.

El riñón presenta un tamaño normal o disminuido y textura dura y fibrosa. El examen histológico revela distorsión de la arquitectura cortical por fibrosis. El glomérulo aparece reducido e hipocelular con membranas capilares engrosadas y plegadas y aumento de la matriz mesangial. Los tubulos presentan atrofia y el intersticio fibrosis con infiltrados aislados de células plasmáticas y nodulares de linfocitos B y T. Los vasos, particularmente las arterias interlobulares y arcuatas demuestran marcado engrosamiento de sus paredes con hiperplasia de la intima, matriz extracelular engrosada, pudiendo presentarse fibrosis y necrosis de la media (13, 31). La estenosis de la ARP es rara, pero cuando se produce, origina atrofia tubular y apiñamiento de los glomérulos (33).

Episodios repetidos de rechazo vascular e intersticial pueden superponerse al crónico, empeorando el daño progresivo y llevando a estadios terminales de arterioesclerosis y nefroesclerosis. El diagnóstico se establece demostrando un infiltrado linfoplasmocítico activo con tubulitis y ocasionalmente vasculitis (33).

El diagnóstico diferencial debe hacerse con infección, generalmente asociada a reflujo vesico-ureteral con neutrofilos en las luces tubulares y microabscesos en el intersticio y otras condiciones

como: Enfermedad hipertensiva vascular, donde no existe tanta fibrosis intersticial; estenosis de arteria renal donde no existe fibrosis del intersticio y finalmente toxicidad a la ciclosporina de larga evolución, que es un diagnóstico por exclusión, ya que es difícil, sino imposible distinguir la fibrosis intersticial y reacciones tubulares isquémicas de ambas condiciones (41).

La terapia inmunosupresora no tiene efecto sobre el mismo; aunque puede mejorar los rechazos agudos superpuestos (13). La hipertensión se asocia al rechazo crónico y puede acelerar el empeoramiento de la función renal. El uso de ciclosporina con su efecto vasoconstrictor puede tener un efecto deletéreo en la estructura y función renal.

### **Isquemia subcapsular cortical**

En el riñón nativo vasos que penetran a través de la cápsula ayudan al mantenimiento del riego en el anillo cortical externo. En el trasplante renal se pierde este apoyo y el borde externo se convierte en isquémico o necrótico, dependiendo de la contribución vascular al área. La lesión puede afectar de uno a varios mm de espesor, por lo que, si la biopsia no es profunda, pueden tomarse como zonas de infarto o cambios secundarios a rechazo tubulo-intersticial. Con el tiempo el patrón de fibrosis y atrofia glomerular puede simular rechazo crónico (31).

### **Toxicidad por ciclosporina**

La ciclosporina es un potente inmunosupresor compuesto de 11 aminoácidos la mayor parte de los cuales son hidrofobicos, derivados de 2 cadenas de hongos.- *Cylindrocarpon lucidum* y *Tolyocladium inflatum* (42). La introducción de la ciclosporina representó un gran avance en inmunosupresión.

Los niveles a los que se regula depende de las instituciones, pero típicamente son mayores durante el periodo de inducción, oscilando según métodos de determinación. Las necesidades de ciclosporina varían ampliamente según pacientes y los niveles solo dan una idea grosera de su eficacia o toxicidad. Aunque los niveles son mayores en los pacientes con toxicidad que en los que presentan rechazo, se superponen a los que presentan función normal (21). Su biodisponibilidad depende de la motilidad gastrointestinal, función hepática y lípidos sericos. Algunos fármacos como Diltiazem, Ketoconazol, metilprednisona y metoclopramida aumentan sus niveles (10).

La ciclosporina impide la transcripción de los genes para IL2 y otras citoquinas, actuando en la fase temprana de activación de las células T, lo que lleva a una inhibición de muchas de las

señales inducidas por linfoquinas, como la generación y proliferación de precursores de células T citotóxicas (33, 42). El resultado es una inhibición reversible de la proliferación de células T-helpers y algunos linfocitos B, suprimiendo su respuesta a la estimulación antigénica. Incrementa la supervivencia del injerto a un año de un 64 a un 80% (37). Parece además tener un efecto beneficioso en el rechazo mediante reducción de la hiperplasia de la íntima arterial (43).

Su principal problema radica en su nefrotoxicidad, descrita en 30-74% de los receptores de cadáver (44). La frecuencia de las lesiones detectadas varían en diferentes centros dependiendo de los criterios usados para realizar biopsias renales (13). El diagnóstico es especialmente complejo en injertos inicialmente no funcionantes donde su efecto puede sumarse al de la NTA, constituyendo un complejo interactivo, donde es difícil valorar el papel jugado por la ciclosporina por la falta de hallazgos anatomopatológicos característicos. La presencia de microvacuolización, megamitocondrias y lesión epitelial tubular orientan a la toxicidad farmacológica como causa de la lesión, apreciándose también agregados inflamatorios locales en un 80% de los casos (38).

La toxicidad por ciclosporina ocurre típicamente, aunque no necesariamente con niveles elevados de droga en sangre, disminución insidiosa en la cifra de filtración glomerular, hipertensión y disfunción tubular caracterizada por acidosis, hiperpotasemia (37), hiperuricemia, y caída de la excreción fraccional de sodio. Generalmente sus niveles caen a cifras basales a los pocos días de suprimirla. Su toxicidad renal puede estar aumentada sinérgicamente o aditivamente en conjunción con aminoglicósidos, aciclovir, anfotericina B, Trimetropin-sulfametazol y otras drogas (37).

Como causa de mal función renal, sus complicaciones deben diferenciarse de las provocadas por la NTA y el rechazo. Los signos floridos de rechazo que se observaban previamente en pacientes tratados con azatioprina y prednisona, como fiebre, hinchazón y dolor en el injerto, oliguria y aumento rápido de las cifras de creatinina, son mucho menos evidentes en pacientes tratados con ciclosporina (42), lo que aumenta la dificultad en su diferenciación clínica.

La toxicidad por ciclosporina se ha clasificado en 2 subgrupos.- Funcional, sin alteraciones histológicas, y morfológica, asociada a lesiones tubulares y o vasculares -intersticiales.

La toxicidad funcional, casi siempre esta presente, manifestándose por una disminución de la función renal, con niveles de creatinina con aumentos menores del 30%. Un 50% de los pacientes presentan hipertensión. El tejido renal es normal histológicamente o muestra congestión peritubular con mononucleares en las luces tubulares. La patógenia esta en relación con una

alteración de la hemodinámica intrarrenal, posiblemente por exceso de generación de Tromboxano A2 (13).

Toxicidad morfológica.- Se han descrito cambios histológicos, variables y de alguna forma poco específicos. El diagnóstico histológico tiende a ser de exclusión.- En el glomérulo pueden producirse microtrombos de forma inconstante, siendo estos más frecuentes cuando la ciclosporina se combina con otros inmunosupresores (33).

A nivel tubular se aprecian lesiones epiteliales, focales o difusas que van desde hinchazón y vacuolización del citoplasma con lisosomas prominentes a franca necrosis, que pueden acompañarse de microcalcificación. Este tipo de alteraciones tubulares, prácticamente ha desaparecido debido posiblemente a las bajas dosis de ciclosporina utilizadas en los últimos años (45). Fundamentalmente en las tres primeras semanas se producen áreas de necrosis epitelial en el tubulo próximo que no es posible discriminar de las secundarias a isquemia, aunque si estas se producen después de los tres primeros meses, parece más lógico incriminar a la ciclosporina.

Se han descrito en arterias y arteriolas una arteriopatía asociada a ciclosporina, con reemplazamiento de células de músculo lisos de arteriola aferente por depósitos proteicos que puede ser observada en un frecuente número de biopsias a pesar de que su incidencia también disminuye al bajar las dosis de ciclosporina (45). Estas alteraciones son reversibles incluso en casos de afectación severa (46), Otras alteraciones presentes son hipertrofia arteriolar de la media y hialinosis (47). Sin embargo otros autores (48), fueron incapaces de encontrar diferencia con las lesiones producidas por otros regímenes de inmunosupresión.

La arteriohialinosis es frecuente en el riñón donante y por encima de los 45 años, y algunos de estos cambios pueden haberse atribuido erróneamente a la ciclosporina. Por ello el diagnóstico histológico de TCS, requiere biopsia previa sin estas alteraciones (36). Se ha descrito también fibrosis intersticial y edema, pero los cambios son tan frecuentes en los pacientes transplantados, que es difícil adscribirlos a la ciclosporina.

La ciclosporina incrementa la incidencia y duración del retraso en el funcionamiento del injerto (33, 42). Los mecanismos por los que se produce la nefrotoxicidad no han sido clarificados, pero no parecen estar en relación con un efecto directo tóxico sobre los tubulos proximales, sino que probablemente se deba a un aumento de la resistencia vascular que originaría una disminución de la filtración glomerular (44, 49) . Este efecto depende de la dosis, de la sensibilidad individual del paciente y de otros factores como rechazo asociado, o no función inicial (50).

La causa del aumento de resistencia vascular sería una elevación del tono microvascular por entrada de calcio en el músculo liso. Ello explicaría la actuación protectora de la nifedipina, pero como los bloqueantes del calcio dilatan la constricción preglomerular y aquí también esta afectada la post-glomerular, es difícil explicar todo el mecanismo en esta base. Posiblemente actúe estimulando o bloqueando mediadores vasoactivos como prostaglandinas o angiotensina II (44), aunque no hay demostración clara de la actuación de este último mecanismo en humanos (42).

Entre los efectos no deseados encontramos.- Hirsutismo, hipertensión moderada, hipertrofia gingival y temblor (10) .

Una complicación rara pero muy peligrosa es la microangiopatía trombótica, síndrome hemolítico-urémico o púrpura trombótica-trombocitopenica, y caracterizada histológicamente por trombosis microvascular hialina de plaquetas y fibrina. La caída en la producción de prostaciclina y quizás un factor anormal sérico pueden llevar a vasoconstricción y agregación de plaquetas. La supervivencia del injerto con plasmáferesis puede llegar a un 60% (51). Es posible que la incidencia de este síndrome sea más frecuente de la reportada y que su diagnóstico se retrase por una biopsia aparentemente normal, y por la ausencia o aparición tardía de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática o LDH elevado ( 51).

Algunos autores reportan asimismo un aumento en la incidencia de trombosis de la ARP, fundamentalmente en arterias múltiples (52, 53).

### **Infección**

La inmunosupresión convierte al receptor en posible blanco de infecciones oportunistas. La ciclosporina inhibe la inmunidad celular haciendo al paciente más sensible a infecciones por hongos ( Candida y aspergillus ), Virus ( Herpes y citomegalovirus), parásitos ( Neumocistis) y Bacterias (Mycobacterias, Salmonela, Listeria). Los esteroides alteran la función de los granulocitos y macrófagos y bloquean la activación de linfocitos. La azatioprina es un supresor de médula ósea (37).

El patógeno más importante posiblemente sean los CMV, que se asocian con un importante aumento en la mortalidad y pueden producir disfunción y pérdida del injerto especialmente en el segundo y tercer mes (10). Aproximadamente un 50% de la población es sero-positiva y la posibilidad de transmisión a través del injerto es alta. Su clínica oscila de una fiebre de aspecto

viral a importantes infecciones sistémicas con riesgo vital, fundamentalmente en pacientes mayores o con terapia inmunológica. Los pacientes con viremia pueden desarrollar una glomerulopatía caracterizada por necrosis del endotelio, infiltración mononuclear y depósito intracapilar de material fibrilar, aunque posiblemente se trate de una manifestación de rechazo, disparada por la infección (33). Se diagnostica cuando existe viremia. La clínica, anticuerpos altos, y detección del virus en orina o saliva es sugestiva pero no diagnóstica (37). Se trata con Ganciclovir.

La infección por CMV se asocia con un aumento de la incidencia de rechazo a través de antígenos de histocompatibilidad expresados por citoquinas (33).

La pielonefritis aguda bacteriana puede ser definida como una nefritis intersticial neutrofílica. Presenta algunas diferencias respecto a la del riñón nativo.- Puede superponerse a NTA o rechazo. La inmunosupresión, particularmente con corticoides, disminuye la respuesta inflamatoria, por lo que un solo tubulo con infiltrado inflamatorio puede evocarla, sin embargo esto es difícil de determinar ya que la NTA y la isquemia severa pueden también atraer neutrófilos (31).

### **Nefritis intersticial linfocítica aguda**

Como resultado de reacción a drogas puede presentarse asimismo en el riñón transplantado y plantea problemas de diagnóstico diferencial con rechazo tubulo-intersticial (31).

### **Glomerulonefritis en el injerto**

Lesiones glomérulares se presentan en una elevada proporción de injertos que llevan funcionando 6 o más meses. Son una causa infrecuente pero bien conocida de fallo del trasplante fundamentalmente a partir el segundo año (13). El riñón del donante puede ser asiento de esta patología antes del trasplante o puede desarrollarse como consecuencia de persistencia del estímulo original por rechazo o por cambios en el recipiente como resultado de la inmunosupresión. Entre 1,9-3,2% desarrollan glomerulonefritis recurrente, mientras que la de novo afecta a 1-2,1%, Aproximadamente un 50% de los pacientes con esta patología pierden el riñón, siendo la supervivencia del injerto mucho menor en todo caso que en el grupo control (13).

## CAUSAS MECANICAS DE DISFUNCION

### Obstrucción ureteral

Bien secundaria a sangrado postquirúrgico, post-biopsia o por necrosis-rotura con fístula de la vía, generalmente debida a necrosis por lesión de la arteria ureteral ( lo que es más frecuente en injertos con múltiples arterias), infección o sobredistensión vesical con disrupción de la anastomosis (37).

Otras causas obstructivas incluyen: Estenosis del uréter por isquemia, necrosis o rechazo y compresión de la vía por colecciones como linfocele o hematoma (10).

## COMPLICACIONES DE ORIGEN VASCULAR

### Estenosis de arteria renal principal

Su incidencia a lo largo de la vida del trasplante se sitúa en 2-10% (54, 55, 56), o incluso en 3-25% cuando se valora su presencia global en los estudios angiograficos (57). Constituye un 75% de todas las complicaciones vasculares del injerto (58, 59).

Se produce rara vez en el curso temprano del trasplante, y en este caso se relaciona generalmente con errores técnicos. Se presenta generalmente entre los 3 meses y 2 años con su máxima incidencia a los 6 meses.

Clínicamente se asocia a: 1.- Hipertensión severa refractaria a tratamiento médico, 2.- Hipertensión y la presencia de un ruido audible-soplo sobre el injerto, 3.- Hipertensión asociada a disfunción del injerto no explicable por otra causa, 4.- Deterioro de función sin HTA.

La hipertensión moderada no debe ser considerada indicativa de estenosis, porque hasta un 25%-80% (60) de los receptores de injerto desarrollan hipertensión de causa no renovascular (56, 61). Además de la estenosis otras causas de hipertensión son: Rechazo, terapia esteroidea, hipertensión esencial o enfermedad de los riñones nativos si no se ha realizado nefrectomía bilateral (62). Necrosis tubular aguda, hipercalcemia o enfermedad parenquimatosa renal (57) también pueden elevar la tensión sanguínea.

La hipertensión se produce a través de afectación del eje renina-angiotensina, con o sin malfunción del injerto. El uso de captopril u otros convertidores de la angiotensina pueden producir una caída brusca en la función renal en pacientes con estenosis de la arteria, aunque este fenómeno puede también presentarse en pacientes tratados con ciclosporina sin estenosis (37, 63).

No todas las estenosis diagnosticadas, que pueden llegar a un 23% de todos los trasplantes con el uso liberal de la arteriografía (64), tienen significado patológico, posiblemente deben considerarse como tales las que se asocian a hipertensión, respuesta positiva al captopril y biopsia libre de rechazo crónico.

La incidencia de estenosis arterial ha disminuido al sustituir las anastomosis termino-terminales por latero-terminales, pero sigue siendo alta por el empleo de donantes cadáver de edad avanzada. Daño a la arteria durante la extirpación por inadecuada tracción o canulación, empleo de arterias largas que se acodan, técnicas anastomóticas deficientes, clampaje de la arteria renal, y finalmente episodios de rechazo agudo o crónico constituyen también factores causales (62).

La estenosis ocurre conmunmente en la anastomosis o en la zona próxima de la arteria del donante. En estas localizaciones la causa suele ser una mala técnica quirúrgica: Suturas apretadas, incompleta aproximación de la intima, excesiva longitud del vaso, torsión del pedículo o grandes discrepancias de tamaño entre la arteria del donante y receptor (60)

Las estenosis distales son más raras y suelen ser debidas a daño de la intima por la cánula de perfusión, turbulencia hemodinámica distal a la anastomosis, o excesiva disección alrededor de la ARP que resulte en destrucción de la vasa-vasorum (60).

El examen histológico revela fibrosis, endarteritis y engrosamiento de la intima (64, 65), que además de los posibles factores mecánicos, puede deberse a un ataque inmune crónico, y o alteraciones hemodinámicas. Las estenosis del receptor son raras y pueden producirse por daño vascular al clampar o enfermedad arterioesclerótica previa (56, 61).

El tratamiento puede hacerse de forma conservadora si la estenosis es pequeña, la presión sanguínea controlable y la función no se deteriora. El empeoramiento no es inevitable y algunos pacientes mejoran. En algunos casos sin embargo evoluciona a la trombosis arterial (7).

Por su baja morbilidad, costo moderado y efectividad la angioplastia intraluminal es el procedimiento inicial de elección en el tratamiento de la estenosis de la arteria del injerto e iliaca. El éxito clínico se aproxima al 73%-85% en algunas series (66), observándose frecuentemente

mejoría en la función e hipertensión en el primer día. Hasta un 20%-30% requieren dilataciones de repetición.

Aunque la angioplastia es el procedimiento idóneo cuando la lesión sea accesible, no esta exenta de riesgos con complicaciones (entre un 0-8% de los casos).- Disección, trombosis o perforación arterial (7, 29, 66). La cirugía aunque puede aportar mejores resultados, es de gran complejidad, con un riesgo muy alto de pérdida del injerto y en todo caso puede realizarse en aquellos casos en los que la angioplastia fue infructuosa, generalmente por incapacidad de atravesar la estenosis con el balón (7).

### **Trombosis de arteria renal principal**

Su incidencia se sitúa alrededor de un 1%. Generalmente se manifiesta exclusivamente como anuria con su pico de incidencia en los siete primeros días. La trombosis tardía en el curso del transplante es un fenómeno más raro pero también posible (67).

Los factores que pueden predisponer a la trombosis arterial son múltiples. Patología intrínseca de la arteria como: Acodamiento o estenosis por deficiente técnica quirúrgica, discordancia de tamaño entre el receptor y el injerto (68), angulación o torsión del pedículo vascular, arterioesclerosis en los vasos del donante o receptor, corrección intraoperatoria de una anastomosis insatisfactoria, complicación de angiografía o angioplastia para dilatación de estenosis preexistente (64, 69). También se incluyen como causas: Administración de OKT3 (70), hipotensión, deshidratación y condiciones procoagulantes como lupus eritematoso y diabetes (64). El daño endotelial mediado por anticuerpos en el rechazo declarado o simplemente en pacientes sensibilizados, y la glomerulopatía membranosa se asocian también al desarrollo de esta patología (53).

Existe considerable debate acerca de si la ciclosporina es causa de trombosis arterial. La inhibición de prostaciclina que este fármaco origina en el endotelio vascular y la alteración de los factores de coagulación.- Agregación plaquetaria inducida por ADP, suelta de tromboxano A, generación de tromboplastina y actividad de factor VIII, parecen favorecer el desarrollo de trombosis, fundamentalmente en injertos con múltiples arterias de pequeño calibre (52, 64, 71, 72, 73).

### **Trombosis de la vena renal principal**

Es una causa rara de disfunción del transplante, con una frecuencia que varía entre el 0-6% (74). Su mayor incidencia se sitúa entre los 3-9 días, aunque también puede producirse tardíamente (64). Los hallazgos clínicos de la trombosis venosa del injerto varían desde la anuria inicial a la

perdida brusca de función. Suele asociarse a hinchazón y dolor por la distensión que el rápido aumento de calibre del injerto provoca en los tejidos vecinos. Este tipo de hallazgos pueden faltar en la trombosis tardía donde el desarrollo de cápsula fibrosa alrededor del injerto previene el aumento de calibre del mismo. El muslo del lado trombosado puede hincharse rápidamente (64).

Sus factores de riesgo son múltiples y entre ellos se incluye la ciclosporina, aunque ello constituye asimismo tema de debate (75). Torsión, a veces brusca y espontánea, del injerto, hipovolemia, técnica quirúrgica deficiente y compresión de la vena son también posibles causas de trombosis. Daño de la íntima en la extracción o microtrombosis secundaria a rechazo humoral pueden considerarse también como factores desencadenantes (10, 76).

Se ha visto un aumento de la incidencia de trombosis de la vena renal en injertos situados en la fosa ilíaca izquierda, y esto se ha atribuido a compresión de la vena ilíaca común izquierda entre el sacro y la arteria ilíaca común derecha (Síndrome de la compresión silente) (77).

El diagnóstico temprano de esta entidad es crucial, ya que excepcionalmente el transplante puede salvarse por trombectomía o terapia selectiva trombolítica en la vena renal. Si no se diagnostica antes de una hora posiblemente el injerto sea irrecuperable, existiendo además el riesgo de rotura de la que hoy en día constituye la causa más frecuente (75).

### **Pseudoaneurisma de arteria renal**

Pueden clasificarse en intra y extrarenales. Los intrarenales son generalmente el resultado de trauma inducido por biopsia percutánea, y ocurren como consecuencia de laceración exclusivamente arterial. Son raros, aunque su incidencia es difícil de calcular, ya que cuando son de pequeño tamaño, simulan fístulas arterio-venosas. La mayor parte de los aneurismas intrarenales son pequeños y se resuelven espontáneamente, aunque pueden excepcionalmente causar síntomas cuando se rompen en el espacio perinefrico o en el sistema colector renal (60).

Los pseudoaneurismas extrarenales son más raros y generalmente con un curso y pronóstico peor que su contrapartida intrarenal, estando la mayor parte de los mismos originados por dehiscencia anastomótica (64).

Ocasionalmente un pseudoaneurisma puede complicar una fístula arterio-venosa si la sangre atraviesa la pared arterial desgarrada, produciendo una cavidad que contiene sangre tabicada por coágulos laminados y tejido fibroso. En algunos casos se encuentra infección local y en estos

casos se trata de un autentico aneurisma micotico. Un factor de riesgo es el embarazo, por ello todas las pacientes gestantes transplantadas deben ser controladas ecograficamente (64).

Los aneurismas arteriales cursan con dolor local, sensación de compresión o simplemente se presenta como un hallazgo casual en el estudio con US (64). Ocasionalmente originan disfunción del injerto por excesivo cortocircuito arterio-venoso o compresión directa de la arteria renal (60). La complicación más severa es la exanguinación, producida por rotura espontanea del pseudoaneurisma. Puede intentarse su reparación con un injerto venoso, pero cuando se trata de un pseudoaneurisma micotico es preciso nefrectomizar (64, 78).

### **Fístulas arteriovenosas**

Secundarias generalmente a biopsia. Son frecuentes. Su incidencia varia entre 0.5-16% según autores, aunque estudios experimentales en animales la llegan a cifrar en un 44% (79). Se producen por daño simultáneo de la pared arterial y venosa. Los pacientes con hipertensión preexistente y nefro-angioesclerosis presentan un mayor riesgo. Se demuestran fácilmente con US-Doppler-Color. Generalmente son asintomáticas, aunque ocasionalmente puede detectarse un ruido a la auscultación o incluso palpase (80). La expansión de la fístula es rara por la cápsula fibrotica que rodea al riñón. En la mayor parte de los casos se resuelven espontáneamente en uno o dos años (81), por lo que simplemente se hace tratamiento conservador (8). Aunque ocasionalmente, la presencia de importante hematuria, hipertensión, fallo cardiaco hiperdinamico o deterioro de la función renal, obliga a ligar quirúrgicamente los vasos o cateterización arterial y embolización, pudiendo incluso realizarse embolización percapsular (82).

## **ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES VASCULARES POST-OPERATORIAS EN EL INJERTO RENAL DESDE EL PUNTO DE VISTA RADIOLOGICO**

### **BREVE RECUERDO HISTORICO**

Previamente al desarrollo de técnicas no invasiva de imagen como los US y la RM, el diagnóstico radiológico de las complicaciones inmunológicas y vasculares del injerto recaía en el empleo de los estudios convencionales: Placa simple de abdomen, donde el aumento de calibre del injerto, previamente marcado para facilitar su medición, era la confirmación del desarrollo de patología renal (83). Posteriormente se realizaba estudio de urografía intravenosa, pero como el paciente frecuentemente presentaba oliguria, se tenía que recurrir a la angiografía para diferenciar las posibles causas.- Obstrucción, trombosis arterial, oclusión venosa, fallo en la anastomosis ureteral, necrosis tubular aguda o rechazo (83).

El estudio angiografico se utilizó para diferenciar NTA de rechazo .- Los vasos rodeados por el edema mostraban datos de compresión. La vasoconstricción periférica profunda originaba caída de la perfusión cortical y disminución de opacificación a nivel de las arterias arcuatas e interlobares. El nefrograma aparecía disminuido. Pero con frecuencia estos hallazgos se producían asimismo en el rechazo (84). Cuando la fase arterial se prolongaba por encima de 3 y fundamentalmente 4 segundos, se hablaba de necrosis cortical y se podía predecir la muerte renal (83).

Naturalmente la arteriografía y venografía eran utilizadas como lo son hoy en día para la valoración de la patología intrínseca arterial y venosa, pero la nefrotoxicidad de los contrastes yodados empleados (85) planteaba serias limitaciones en el uso de esta técnica. Hoy en día, a pesar del

empleo de contrastes no iónicos, cuya toxicidad es inferior a la de los iónicos (87), (aunque para algunos autores similar) (86); el efecto de sumación que sobre el daño renal puede originar en un injerto ya de por sí comprometido, unido a las complicaciones derivadas de las técnicas de cateterización, hacen que deba ser considerada como un método invasivo, cuyo uso debe restringirse a aquellos casos en los que es estrictamente necesaria.

Otros métodos de diagnóstico como la TAC carecen hoy en día de un campo concreto para la visualización de la patología inmunológica y vascular. Los primeros estudios indicaban que el aspecto del riñón con rechazo agudo era normal. Posteriormente se demostró que el injerto podía estar aumentado de tamaño con compresión del seno (88). Finalmente se han empleado estudios dinámicos para diferenciar los trasplantes normales de los que sufren rechazo, analizando las curvas de captación cortico-médular y cortico-arterial, apreciándose en el rechazo una mala diferenciación cortico-médular y un aumento en el tiempo cortico-arterial (89). Además de su poca especificidad esta técnica plantea el problema de las complicaciones derivadas de la utilización de medios de contraste, lesivos para la función renal.

La localización superficial del riñón transplantado lo hace fácilmente abordable al estudio con US. Uno de los primeros investigadores en utilizar el doppler para la detección del rechazo fue Sampson en 1969, pero como no existía capacidad Duplex, no había posibilidad de identificar el vaso interrogado (90), posteriormente, Arima en los tardíos 70 y tempranos 80 apuntó la posibilidad de identificar rechazo con US-Doppler (91). Berland fue el primero en el análisis de las ondas de velocidad en localizaciones conocidas del trasplante (92). A mediados de los 80 con la extensión de esta tecnología son más abundantes las publicaciones sobre el tema, que serán descritas en los siguientes capítulos.

El estudio con RM aunque poco extendido, aporta substanciosos datos indirectos sobre las lesiones vasculares; presenta además la indudable ventaja de que el ácido triamino pentaacético del dietileno de Gadolinio (GD-DTPA) se filtra directamente por el riñón y carece de nefrotoxicidad (93, 94).

Revisaremos por lo tanto el estado actual de la aplicación de US-Doppler-Color, RM y en su caso arteriografía para el diagnóstico de este tipo de patología.

### **Ultrasonografía Doppler normal**

La localización superficial del injerto posibilita su estudio con sondas de 3.5-5 MHz, lo que permite visualizar su anatomía con gran detalle. Presenta un aspecto similar al riñón normotópico con forma elíptica. Su seno se corresponde con un área central hiperecogénica con un sistema pelocálicial rodeado por un parénquima relativamente hipoeoico que consiste en un cortex ecogénico de espesor normal, pirámides hipoeoicas de calibre normal y una visible unión cortico-médular (96).

Quizás el método más adecuado para valorar el tamaño del injerto sea el cálculo del volumen del mismo, usando la fórmula del elipsoide:  $\text{Volumen} = 0.49 \times \text{Longitud} \times \text{anchura} \times \text{diámetro antero-posterior}$  (96). Otros métodos incluyen el cálculo del área de la sección a nivel del hilio, el diámetro antero-posterior y la anchura transversa.

Variaciones del tamaño del injerto son normales a lo largo del periodo post-transplante. Se ha demostrado un aumento lento en el volumen del injerto en riñones con función normal, que va desde un 7%-25% al final de la segunda semana a un 14%-32% al final de la tercera semana (97). El volumen se estabiliza a los 6 meses post-transplante (96). Diabetes post-transplante, embarazo o diuresis forzada aumentan hasta un 10% el volumen renal (97).

En el parénquima normal, las pirámides medulares se presentan como áreas hipoeoicas ovales o casi triangulares con sus apex dirigidas al seno y rodeadas por el cortex. El cortex es discretamente más ecogénico que la médula renal pero mucho menos que el seno. Forma un reborde de parénquima entre las pirámides y la cápsula y se extiende hacia el seno entre las pirámides como columnas de Bertin. Los vasos arcuatos pueden presentarse como ecos lineales, cortos en la base de las pirámides marcando la unión cortico-médular (96).

La presencia de dilatación calicil en el injerto es anormal, mientras que dilatación pélvica sin dilatación calicil no tiene significado patológico en el primer mes post-transplante (96).

En el riñón transplantado como en otros lechos vasculares, la onda de flujo es el resultado de la acción de la onda de presión sobre la impedancia vascular. Esta acción está afectada por: Factores proximales (incluidos la función del ventrículo izquierdo y estenosis proximal), factores locales (que incluyen estenosis, rigidez vascular y curvatura), y factores distales (fundamentalmente la resistencia distal y la compliance) (98).

El estudio Doppler de los riñones normo-funcionantes revela un pico sistólico agudo con una caída suave en la diástole, de tal forma que la frecuencia mínima al final de la diástole es un poco menor que la mitad de la sístole. El flujo es continuo en dirección anterograda en la diástole (96).

Los dos métodos más usados para describir los hallazgos son el índice de resistividad (R.I.) y el índice de pulsatilidad (P.I.). No existe diferencia significativa en el R.I. y la morfología de las ondas entre los riñones nativos y los transplantados normales (99) y ambos parámetros son índices validos de la resistencia vascular, si la caída de presión a lo largo del lecho vascular, no varia (100).

R.I.= Pico máximo de frecuencia sistolica - frecuencia diástolica más baja/ Pico máximo de frecuencia sistólica.

P.I.= Pico máximo de frecuencia sistólica - frecuencia diástolica más baja/ Frecuencia media a lo largo de un ciclo cardiaco.

El P.I. tiene un elemento de medición más que el R.I., pese a esto el cálculo adicional de la velocidad media no aumenta la fiabilidad diagnóstica. Esto es debido a la relación estrecha entre la velocidad diástolica mínima y la media, que ejercen un aumento acumulativo paralelo de la varianza. Por todo ello el R.I. es más fácil de estudiar y da mejor información. Solo se necesitan dos parámetros mientras que el P.I. precisa tres y la velocidad media requiere un adecuado sustrato informático (101, 102). Es posible que el P.I. tenga más utilidad en los pacientes con fallo renal primario con ausencia de diástole en los que el R.I. se aproximaría siempre a 1, mientras que el P.I. ofrecería valores más ajustados (103).

No parecen existir grandes diferencias en los valores del R.I. obtenidos en distintos niveles arteriales ( 104, 105). Los índices en la ARP probablemente reflejen la resistencia total del lecho vascular. Los valores del R.I. medidos en la ARP son mayores que los medidos en las arterias interlobares de un 4-18% (101, 105, 106). Se asume que la disminución de la resistividad del centro a la periferia esta en relación con la reducción de la resistencia localizada distalmente. Se observa asimismo una disminución de la vasculatura periférica en comparación con la central.

Se han efectuado numerosos estudios para determinar los valores normales de estos índices, que en el caso del R.I. se sitúan alrededor de 0.64-0.73 (107, 108, 109) con una media de 0.68 (110). El valor normal del P.I. no está tan bien establecido, con valores medios que van de 0.78-1.26-1.3

en la ARP cayendo a 0.82 en las arcuatas (111). Otros autores no encuentran esta caída en el P.I. de la arteria central a las periféricas (102).

Factores colaterales pueden tener influencia en el R.I.- Taquicardia con acortamiento de la diástole puede bajarlo artificialmente (114), mientras que la hipotensión puede elevarlo artificialmente (103, 116, 118). Para otros autores no hay una influencia clara de estos factores (101, 119).

Compresión manual a través del transductor, por colección o masa perirenal son también causa de aumento espurio del R.I. (120). Aunque la infección puede provocar vasodilatación y con ello caída de la resistividad, cuando es severa el edema acompañante puede ser causa de R.I. elevado (116). La obstrucción ureteral es una complicación rara, pero seria, en el transplante, que al igual que en el riñón nativo puede producir aumento del R.I., pudiendo ser incluso utilizado este criterio para diferenciar caliectasias obstructivas de las que no lo son (116).

Arritmias severas pueden invalidar el uso de estos parámetros, en cuyo caso se aconseja valoración visual del espectro (116).

La velocidad en el tronco arterial renal, se obtiene tras corrección del ángulo Doppler, situándolo por debajo de  $60^\circ$  y aplicando la fórmula.-  $\text{Desviación de frecuencia} = 2 \times \text{frecuencia de operación} \times \text{velocidad de flujo} \times \coseno \text{ ángulo Doppler} / \text{velocidad de propagación del sonido} - \text{Velocidad del flujo} \times \coseno \text{ ángulo Doppler}$  (121). La velocidad normal es siempre menor de 1.5 metros/segundo y usualmente alrededor de 0.8 metros por segundo (109).

Se han estudiado otros parámetros como el tiempo de aceleración sistólico ( que debe ser menor de 0.06 segundos) (109), cociente sistólico/diastólico, cociente diastólico/sistólico, y área debajo de la curva de velocidad de la primera y segunda mitad del ciclo cardiaco, todas ellas de escasa aplicación clínica.

A pesar de la posibilidad de visualización directa de la arteria con Doppler-color, la medición del flujo sanguíneo al injerto presenta considerables problemas técnicos, particularmente la corrección adecuada del ángulo de insonación para medir la velocidad cuando la arteria es tortuosa, y la medición del diámetro del vaso, donde el error en la obtención de un parámetro, ya de por sí difícil de realizar, puede ser elevado al cuadrado al calcular el área (122).

La intensidad y la magnitud de las señales color esta como el Doppler convencional condicionada por una serie de factores: Poder transmitido, filtro de la pared, profundidad de la muestra y atenuación del tejido interpuesto, nivel de ganancia del receptor y ángulo del ultrasonido con el

vaso. Es poco probable que estos parámetros sean idénticos en los distintos pacientes e incluso podrían variar entre exámenes del mismo paciente (98).

Los hallazgos normales en el estudio Doppler-Color no han sido adecuadamente establecidos. Es posible que las señales color deban ser visualizadas en todas las ramas vasculares hasta las arterias arcuatas a través de todo el ciclo cardiaco. Hallazgos focales sugiriendo turbulencia indican patología. El estudio con color es especialmente útil para seleccionar los vasos para análisis espectral y pueden demostrar angulación a nivel de la ARP (163).

### **Estudio normal de resonancia magnética**

Típicamente se considera que en el injerto normal la intensidad de señal del cortex es mayor que la médula debido al alto contenido en agua libre que esta presenta (123,124). La diferenciación entre la señal cortical y medular es mayor en las secuencias ponderadas en T1 que en las ponderadas en T2.

Se consideró que la pérdida de esta diferenciación cortico-medular era una característica típica de rechazo en los riñones transplantados (101,125). Sin embargo el aspecto del riñón transplantado en RM no es específico. La pérdida de diferenciación cortico-medular ha sido descrita en caso de necrosis tubular aguda (124), Toxicidad a la ciclosporina (101) glomerulonefritis (126), hidronefrosis (124) y pielonefritis (127), pudiendo conservarse la diferenciación cortico-medular en casos de rechazo (102) y lo que es más importante presentar riñones normales una mala diferenciación (128).

Se distinguieron diferentes patrones de penetración de los vasos en el parénquima renal: Grado 3.- Vasos alcanzando al cortex; grado 2.- Extendiéndose al parénquima sin llegar al cortex, grado 1.- Limitándose al hilio, grado 0.- No visibles. En los riñones funcionantes los patrones presentes son típicamente 2 ó 3. Cambios en el patrón vascular con disminución en el grado del mismo pueden esperarse como consecuencia de edema, dilatación del sistema colector o destrucción vascular (102).

Se ha descrito el aspecto normal del injerto tras administración de Gadolinio.- En el estudio dinámico, el cortex tiñe rápidamente seguido de una pronta homogeneización del parénquima renal. El sistema pielocalicial se tiñe tardíamente entre 1-8 minutos después de la inyección.

Ocasionalmente puede verse un efecto paradójico con baja intensidad de señal en los cálices de la región papilar debido a la alta concentración de gadolinio en la orina y el efecto paramagnético subsiguiente de acortamiento de T2. Los estudios tardíos (9-15 minutos) realizados en secuencias ponderadas en T1 muestran homogeneidad difusa en intensidad de señal con discreta diferenciación cortico-medular (129).

Se han realizado asimismo estudios experimentales para medir el flujo al injerto mediante cine-RM en contraste de fase, multiplicando la velocidad de los protones y el área de la sección venosa, pero estos trabajos prácticamente no han tenido repercusión clínica (130).

## **PATOLOGIA MEDICO-INMUNOLOGICA**

En el periodo post-operatorio reciente, que nosotros arbitrariamente hemos fijado en el primer mes, incluye un grupo concreto de enfermedades : Necrosis tubular aguda, Rechazo vascular, rechazo tubulo-intersticial, toxicidad a la ciclosporina y más raramente infección. Con frecuencia el análisis histológico del injerto no funcionante o con deterioro de función muestra multiplicidad de patologías concomitantes (131), algunas de las cuales incluso no son separables en este periodo, así hablamos de interacción NTA-Ciclosporina, ya que ni la anatomía patológica, ni con frecuencia la clínica, permiten juzgar el papel jugado por cada una de estas entidades en la malfunción renal. La NTA favorece el desarrollo de rechazo inmunológico que a su vez puede producir isquemia y consiguientemente cerrar el ciclo.

### **Necrosis tubular aguda**

La necrosis tubular aguda en distintos grados es una consecuencia inevitable del transplante de cadáver (132). Aunque es autolimitada y no requiere tratamiento complica notablemente el diagnóstico de los otros tipos de patología post-operatoria. De hecho si esta causa pudiera ser eliminada del diagnóstico diferencial la especificidad del Duplex-Doppler en el diagnóstico del rechazo aumentaría hasta un 91 %.

Se han publicado alteraciones en la resistencia vascular en asociación con la NTA con resultados contradictorios que han ido evolucionando con el tiempo

Algunos autores afirman en sus publicaciones que la NTA no causa variaciones en el R.I. situándolo en  $0.73 \pm 0.10$ . En estos estudios el número de casos no permitía una adecuada valoración de esta patología (110, 112, 113, 133). Trabajos experimentales con cerdos, en los que se provocó NTA mediante el clampado la arteria renal durante 45 minutos, no consiguieron demostrar modificaciones en la resistividad de las arterias renales (134). Autores de este mismo grupo describen en otras publicaciones valores compatibles con la normalidad con excepcionales casos aislados de muy severas NTA con elevación del R.I., que en algunos casos llegaron a 1, atribuyendo esta alteración al prolongado tiempo de isquemia (135), mientras que otros aportan resultados variables (107, 136).

Por el contrario otros estudios con un número mayor de episodios de NTA, encontraron un aumento de tamaño del injerto, una clara disminución en el flujo diástolico y una superposición de los índices de pulsatilidad y resistividad con los encontrados en el rechazo con R.I. de 0.81 y 0.83 respectivamente. Algunos de los pacientes con índices más altos posteriormente desarrollaron rechazo y la falta de correlación histológica en la mayoría de los pacientes así como la presencia de microtrombos en algunas preparaciones no permitían descartar que muchas de las elevaciones del R.I. estuviesen en relación con rechazos vasculares o intersticiales incipientes (8, 102). Recientemente estudios experimentales con perros en los que se realizó un autotransplante y que no han sido medicados, para eliminar completamente las posibilidades de rechazo y toxicidad a la ciclosporina, demuestran asimismo un aumento discreto del tamaño y del R.I. de aproximadamente un 15% con retorno a la línea basal en 2 semanas (137).

Finalmente para otros autores la NTA provoca un aumento constante en el R.I. (sensibilidad 100%), cuya magnitud esta en relación con la intensidad del daño, persistiendo flujo diástolico en los procesos con diuresis conservada y siendo prácticamente nulo en las anuricos (138). Se producen, aunque de forma inconstante las elevaciones mayores del R.I. y P.I., solamente superponibles al rechazo vascular y por encima de las generadas por el rechazo intersticial (119, 105, 139, 140), presentándose con frecuencia con valores superiores a 1 en el periodo post-operatorio inmediato (99).

La conclusión sería que la elevada resistividad observada en la NTA imposibilita la utilización de la resistencia vascular periférica como método de diagnóstico de rechazo en la primera semana y media tras el transplante (141).

Los mecanismos de producción de las alteraciones vasculares serian para algunos los efectos del edema e hinchazón renal y, mientras que para otros el daño isquémico originaria un aumento en la concentración celular de  $Ca^{++}$  en las arteriolas aferentes y células glomerulares del mesangio con aumento de la producción endógena renal de adenosina, un potente vasoconstrictor. Las catecolaminas circulantes reaccionan con receptores locales y sistemas renina angiotensina para aumentar las resistencias vasculares y mesangiales. La severidad del daño anóxico aumentara la impedancia al flujo sanguíneo y el R.I. proporcionalmente (142).

La variabilidad en los resultados en los citados estudios puede explicarse por varios factores: El periodo de tiempo transcurrido desde el transplante hasta el diagnóstico o hasta la realización del estudio Doppler. El momento en que se realiza el estudio ecografico parece tener gran importancia en la elevación de la resistividad (116). Registros del Doppler realizados inmediatamente después de la reperfusión del injerto obtuvieron resultados normales siempre que el tiempo de isquemia no fuera excesivo (132). Las alteraciones en el espectro Doppler se pueden producir entre las 24-48 horas siguientes a la reperfusión incluso en injertos funcionantes sin rechazo. Estas modificaciones no tenían una correlación clara con el tiempo de isquemia, aunque no se pudo excluir dependencia de la temperatura a través del periodo frío. Cuando el estudio se realiza poco después del transplante este reflejara el tiempo de isquemia caliente y fría, el tipo de preservación, daño anóxico agudo y daño de reperfusión. Cabe esperar que la NTA observada en el periodo más tardío no sea tan severa y que el R.I. caiga proporcionalmente (99). Para algunos autores la NTA no es una consideración a tener en cuenta como causa de aumento del R.I. en las primeras 24 horas después del transplante, ya que la onda no se modifica hasta transcurrido este tiempo (118). Este retraso en la elevación de la resistencia vascular ha sido radicalmente negado por otros (143), demostrando un trabajo experimental, realizado en los 30 primeros minutos post-operatorios un aumento del R.I. sin correlación con los tiempos de isquemia fría o caliente, ni con la elevación de creatinina serica al alta (144).

Otro importante factor en la variedad de los resultados obtenidos estriba sin duda en las poblaciones estudiadas y el método de diagnóstico empleado. Cuando se diagnostica por biopsia la prevalencia de NTA es baja y los casos más severos (3-12.5%) (78). Cuando el diagnóstico es clínico la prevalencia es muy superior, variando entre un 27% y un 43 % (102, 110, 117).

Otros factores incluirían diferencias locales en el transporte y preservación, y variaciones en los tiempos de isquemia fría y caliente. Los estudios publicados en este sentido son escasos y analizan solamente algunas de las múltiples variables que pueden tener repercusión en el desarrollo del daño isquémico (116, 144).

El P.I. puede ser inferior en los riñones inicialmente funcionantes en comparación con los no funcionantes (146).

Se han observado netas diferencias en cuanto a la distribución del flujo entre riñones con inicio de función inmediata y riñones con NTA. En los primeros se podía obtener flujo fácilmente de vasos corticales periféricos, mientras que los pacientes con NTA el cortex era practicamente silente (147). No todos los estudios reflejan esta disminución del mapa vascular con Doppler color en la NTA (139), observándola solamente en el rechazo vascular y la toxicidad por ciclosporina. Estas alteraciones son mucho menos evidentes en las arterias segmentarias y ello justificaría los resultados desiguales aportados por investigadores que han estudiado selectivamente esta localización.

La elevación de la resistividad podría tener un valor pronostico. Un P.I. normal en el post-operatorio no predice funcionamiento del injerto, pero un P.I. superior a 2.7 y de forma más general a un deterioro de la curva Doppler en las primeras 24-48 horas se asocia a un retraso de la función (132).

Recientemente se ha planteado el control evolutivo con métodos seriados cada 3 días como procedimiento útil para diferenciar la NTA de las otras patologías del injerto en el post-operatorio inmediato. La NTA causaría un aumento máximo de la resistividad entre los días 3-5, cuando el rechazo vascular es muy raro e iría decayendo progresivamente hasta el día 15. Un aumento posterior de la resistencia vascular sin otra causa asociada, indicaría rechazo (132, 139, 142).

### **Rechazo agudo**

Todos los trasplantes sufren rechazo agudo, que es mantenido en niveles muy bajos por el empleo de ciclosporina y otras medicaciones inmunosupresoras. El objetivo fundamental al que se dirigió el estudio del injerto con US-Doppler fue el de conseguir mediante las variaciones del espectro diagnosticar el rechazo renal sin recurrir a la biopsia.

El aumento de la resistividad vascular en el rechazo tendría su causa para algunos en infiltración endovascular intraluminal (138), o en el hinchazón del injerto con aumento de la presión intrarenal debido al edema intersticial y la disrupción de los linfáticos (147, 148).; mientras que para otros jugaría un papel más importante los fenómenos vasoactivos desencadenados (8,117) o una

combinación de todos estos mecanismos (105, 149). El postulado del estudio Doppler sería que un aumento en la resistencia vascular causado por el rechazo lleva a una disminución de la velocidad media del flujo y de la velocidad al final de la diástole y como consecuencia a un aumento del P.I. y R.I.

La mayor parte de los estudios realizados apuntan a un aumento de la resistividad vascular. El problema estriba en determinar si esta permite o no el diagnóstico del proceso causal.

Para valorar la utilidad de una prueba, es necesario determinar el valor predictivo positivo, así como la sensibilidad y la especificidad.

El valor predictivo positivo en este caso determinara cuantos casos con una prueba positiva tendrán realmente rechazo agudo, diferenciándolos de otras posibles causas de aumento del R.I., por lo tanto este parámetro depende de la prevalencia de esta patología en el grupo estudiado.

La sensibilidad es independiente de la prevalencia de otras causas y medirá cuantos pacientes con rechazo tienen un test positivo.

La especificidad mide cuantos pacientes sin rechazo tienen un resultado negativo.

Para determinar cual es el paciente con resultado positivo y negativo es necesario establecer un valor límite y dependiendo del mismo variaran los resultados obtenidos.

Hay una considerable variación en los resultados obtenidos por los distintos autores, que no hace sino reflejar las distintas poblaciones estudiadas (8, 104, 140). Algunos observaron una total correlación entre el R.I. y el rechazo agudo, pero ello se derivaba bien del elevado R.I. arbitrariamente fijado, ( $>0.9$ , con una especificidad del 100%) (110), bien de una elevadísima prevalencia de esta patología y practica ausencia de otra que también pudiera elevar la resistividad vascular como la NTA (150), llegándose a obtener por algunos una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90% (113). Estos mismos resultados con un aumento claro del P.I. ha sido confirmado por otros autores recientemente en una serie con una importante incidencia de NTA (111), que concluyen que en el diagnóstico de rechazo la sensibilidad del Doppler es alta y la especificidad aceptable. Y cuando en el primer periodo post-transplante se eliminan los pacientes con NTA, la especificidad puede aumentar a 91% con sensibilidad del 70% (117, 151). Otros autores encontraron una superposición entre los hallazgos del rechazo agudo y la NTA, sin embargo sus conclusiones se basaban en la utilización de límites bajos de R.I. (0.75) o P.I. (mayor de 1.8) (102). Un R.I. de 0.8 (79) tampoco aportaba alta especificidad: 57%.

Por otra parte los estudios con un límite muy alto (mayor de 0.9) tienen sensibilidades muy bajas incluso del 11% para llegar a una especificidad del 100% (79, 107, 110, 140) en contra de lo que sucede con los que los utilizan más bajos (R.I. mayor de 0.75 o 0.8, P.I. mayor de 1.5) (102, 112, 150); que sin embargo tienen un valor positivo predictivo más bajo (53%).

Gran parte de los autores coinciden en afirmar la dificultad en diferenciar mediante Doppler el rechazo agudo de la NTA (102, 107, 140), así como de otras causas de R.I. alto, más aun, muchos casos, en algunas series incluso la mayoría, de rechazos agudos se presentan con R.I. dentro de los límites normales (menores de 0.7), incluso con casos de R.V. (152, 143).

En un estudio experimental realizado con perros se demostró que tras provocar experimentalmente un rechazo agudo, no asociado a otras patologías habituales del post-transplante inmediato, no se produjo el esperado aumento del R.I durante la fase discreta-moderada, por el contrario se produjo una disminución del mismo. Solamente cuando el rechazo fue muy severo, se produjo aumento del R.I. Por otra parte el aumento del tamaño del riñón fue rápido por el infiltrado inflamatorio. Es posible que numerosos y complejos mecanismos de autorregulación controlen el flujo sanguíneo renal -sistema y kalikreina-kinina, adenosina, vasopresina, prostaglandina, péptido natriuretico, y sistema renina-angiotensina, todos los cuales actuarían sobre la microcirculación renal y serían responsables de la disminución o aumento en la resistencia vascular en los primeros periodos (117, 153). Esta disminución en el R.I. y la resistencia vascular no ha sido confirmada por otros que han demostrado una clara disminución del flujo sanguíneo al injerto y un aumento de la resistencia vascular obtenida dividiendo la presión arterial media por el flujo sanguíneo renal (154, 155).

Además del umbral en el límite de R.I. fijado, otras causas de las variaciones obtenidas en los resultados serían: El método de diagnóstico en las distintas series; si se realizó o no confirmación biopsica o si el diagnóstico es clínico. Algunos grupos efectúan las exploraciones sonográficas regularmente y otros solo antes de la biopsia. Algunos usan el R.I. y otros el P.I. u otros métodos más subjetivos.

Por lo que se refiere al momento de realización de la exploración.- Los cambios producidos en el R.I. son precoces e incluso pueden adelantarse al deterioro clínico (138). Los episodios de rechazo provocarían un aumento del P.I. un media de 3.3 días antes de ser diagnosticados histológicamente (103). Después del tratamiento las alteraciones en el R.I. se normalizan antes de la creatinina (138).

Se ha tratado de correlacionar la severidad valorada histológicamente del rechazo y el R.I., encontrando valores netamente más altos en los R.V. e intersticiales más severos (108, 138, 112) aunque estos resultados han sido discutidos por otros (107, 140, 143).

La sensibilidad en la detección del rechazo puede estar influida por la proporción entre los distintos tipos.- Se suponía que la fiabilidad del estudio con Doppler sería mucho mayor en el caso del R.V. que en el R.A.T.I., ya que este tiene una menor afectación vascular intrínseca y por lo tanto puede tener menor afectación en la resistividad o incluso, no presentar ninguna alteración en la misma (99, 101, 112, 113, 142, 150, 156). En el R.V. además de la trombosis, proliferación de la intima y fibrosis de la intima, se produce tromboxano que origina una importante constricción preglomérular que lleva a una reducción del flujo renal a un 10-20% (101). Para algunos un índice de R.I. por debajo de 0.7, excluiría solamente R.V. (119). Esto no ha sido confirmado por otros autores (104, 140), en cuyas series los índices de resistividad más altos correspondía a R.A.T.I.. En estos casos por otra parte no se aclara si el diagnóstico histológico fue hecho con biopsia-core o con aguja fina, lo que puede reducir artificialmente el grupo de rechazo vascular (99). Se ha incluso postulado que podría existir un aumento de la resistividad vascular medida con el P.I. con relación a los rechazos cortico-sensibles no solo en los R.V. si no incluso en los cortico-resistentes (146).

Un factor que podría tener gran influencia y que ha sido escasamente considerado en la literatura radiológica son las características del propio injerto a transplantar; máxime dada la tendencia actual a injertar riñones de pacientes con edad avanzada. Cada riñón tiene un lecho microvascular basal, un intersticio y una resistencia vascular propios (119, 152), estando el R.I. notablemente influenciado por la patología no específica vascular.- Arteriosclerosis, arterioesclerosis y glomeruloesclerosis, apreciándose un aumento del R.I. con el aumento de edad del paciente (115, 157).

Se han tratado de estudiar otros parámetros diferentes del R.I. y P.I. con resultados variables. Un tiempo de aceleración corto en el periodo post-operatorio inmediato se asociaría con un fallo renal prolongado y si persiste más allá del 5º día un aumento de incidencia de rechazo agudo (158).

Se ha estudiado la morfología de las ondas y se ha descrito como característica de rechazo celular la presencia de una escotadura temprana o media en la diástole, posiblemente por transmisión del cierre de la válvula aórtica debido al aumento de resistencia vascular, presentando muchos de estos pacientes un R.I. bajo (menor de 0.7), por lo tanto constituyendo este el único signo de rechazo (78).

Recientemente se ha comparado el valor de los distintos medios de diagnóstico.- Biopsia, aspiración con aguja fina, US Doppler y escintigrafía con Radionúclidos, demostrando que este último es un método más sensitivo que el US y la aspiración con aguja fina, especialmente para el diagnóstico de R.A.T.I.; aumentando la sensibilidad del US y disminuyendo la de la aspiración para los R.V. (156, 159,160).

Debido a los resultados contradictorios obtenidos en los distintos trabajos realizados, muchos autores utilizan un R.I. alto (mayor de 0.8) como un parámetro no específico de disfunción renal (61).

Aunque para la gran mayoría de los autores la elevación del R.I. es inespecífica, la valoración conjunta de los datos clínicos, los hallazgos ecográficos y el plazo transcurrido post-transplante en que se ha producido, permiten diferenciar el rechazo de otras causas (118). Otros autores no están de acuerdo con estos resultados (143), ya que consideran que la NTA puede producirse en cualquier momento después del transplante o coexistir con el rechazo y que este puede cursar con un R.I. normal.

Varios autores ponderan el interés de los estudios seriados para el diagnóstico y seguimiento de la respuesta al tratamiento en el rechazo agudo. Esta maniobras se basan en dos presupuestos: Los factores intra y extrarenales que influyen los índices de resistencia no van a variar en el mismo sujeto en pocos días y sin embargo los índices de resistividad tienden a disminuir en el daño post-isquémico con el tiempo (103). La no disminución del R.I., o un aumento del 20% del P.I., o incluso de 1.4% por día del P.I.(103) en pacientes con NTA indicaría la posibilidad de rechazo superpuesto. Asimismo la caída del R.I. en el rechazo indicaría una buena respuesta al tratamiento y si este responde o no a los corticoides (142, 146, 161, 162). Estos cambios serían más estimables que los valores absolutos (152). El valor de los estudios seriados sin embargo ha sido discutido por otros (114).

### **Toxicidad por Ciclosporina**

Los resultados obtenidos con respecto al US-Doppler en la toxicidad por ciclosporina A son confusos, ya que la incidencia de toxicidad es baja en muchas series, y en el periodo post-operatorio se encuentra generalmente asociada a otras patologías que son causa por si mismas de alteraciones mensurables (131). Esta asociación es especialmente difícil de valorar en los injertos inicialmente no funcionantes.

Clásicamente se opinaba que esta patología no produce aumento de tamaño del injerto, ni variaciones en el R.I. ( 8, 102, 107). No se detectaron alteraciones en el P.I. en nefropatía inducida por toxicidad , ni hubo evidencia de que la toxicidad por ciclosporina jugara ningún papel en la alteración del P.I. en riñones inicialmente no funcionantes (146).

En principio la toxicidad por ciclosporina originaria una alteración tubular sin cambios vasculares importantes, más tarde se producirían cambios arteriolares que en todo caso serian salteados sin alteraciones significativas en el patrón de resistencia global (150). La toxicidad por ciclosporina podría producir una reducción del flujo sanguíneo del 50%, que no alcanzaría los 2/3 necesarios para modificar el R.I. (101).

Algunos autores reportan cifras discretamente altas de R.I. en casos aislados (116, 139, 142) aunque es probable que esto ocurra solamente cuando la toxicidad es severa.

Otros autores no solamente opinan que se producen importantes cambios en la morfología de la onda en la toxicidad por ciclosporina, sino que hay un aumento de la resistencia vascular en pacientes con función estable pero con niveles de ciclosporina altos (105, 111) e incluso es posible que la ciclosporina a dosis terapéuticas produzca aumentos de la resistencia vascular del injerto (49), manifestadas por prolongación del tiempo de aceleración sistólica (117).

### **Rechazo Crónico**

Es la causa más frecuente de fallo renal progresivo en los trasplantes. Es una respuesta inmune del huésped contra el injerto, que produce una cicatrización progresiva tubulo-intersticial y resulta en fallo eventual del injerto en aproximadamente un cuarto de los trasplantes que sobreviven el primer año (106).

Histológicamente dentro de las arterias renales se demuestra engrosamiento fibroso de la intima con estrechamiento y obliteración, atrofia de los tubulos y fibrosis intersticial (98)

Los valores del R.I. en el rechazo crónico tienden a estar por debajo del 0.8 y generalmente dentro de los limites de la normalidad (98,104, 106, 150).

Se ha propuesto que el uniforme estrechamiento de los vasos en el rechazo crónico, podría ser estudiado mejor valorando la velocidad que el R.I. o P.I. A pesar de que parece existir una disminución de las señales color, el empleo del Doppler-Color permite efectuar una corrección apropiada del ángulo, observándose una disminución de la velocidad en la vasculatura periférica

correlacionada con la profundidad en relación con la cápsula, pasando de los 0.7-1.5 m/seg de los riñones con buena función a los 0.2-0.6 m/seg en los que presentan rechazo crónico (98).

Se había sugerido que podría existir una inversión de la normal relación de valores del R.I. medidos en la ARP y la vasculatura periférica, siendo mayores estos últimos, pero esto no ha sido comprobado en todos los casos (106).

## COMPLICACIONES VASCULARES PROPIAMENTE DICHAS

### Estenosis de arteria renal principal

Es la complicación vascular más frecuente en el trasplante renal. Pueden producirse en varias localizaciones: 1.- En la anastomosis, 2.-En el tronco ( la más frecuente, pudiendo esta asociarse con angulación causada por rotación del riñón alrededor del pedículo o un bucle en una arteria renal larga), 3.- En el hilio renal y 4.- En una arteria accesoria (10% de las estenosis) (109).

La evaluación ecográfica de la arteria del injerto es usualmente más fácil que la de los riñones nativos por la localización superficial del mismo. El curso completo de la arteria debe analizarse desde su origen iliaco hasta el hilio renal. Debe prestarse especial atención a la anastomosis que es un sitio frecuente para el desarrollo de estenosis. En esta localización puede observarse flujo turbulento no asociado a lesión, pero no deben detectarse velocidades altas (76).

El éxito del Doppler para la detección de la estenosis depende grandemente de la visualización de la arteria renal y sus anastomosis. Las zonas de patológicas se presentan como un área de turbulencia distal a la estenosis, con ensanchamiento del espectro, producida por la existencia de pocos pixels de alta velocidad y muchos de baja, relleno de la curva (61,109). La turbulencia en la zona de la anastomosis debe valorarse conociendo el tipo de intervención, ya que es frecuente observarla sin que exista estenosis en las termino laterales, mientras que es rara en las termino-terminales (62). Algunos autores consideran de gran utilidad para el diagnóstico la presencia de un artefacto perivascular, en relación con vibraciones mecánicas transmitidas por la turbulencia, si bien este hallazgo puede producir asimismo falsos positivos (162, 163).

La evaluación del espectro revela picos de frecuencia superiores a 7.5 KHz con sonda de 3 MHz (62, 164). Si la sonda empleada es de 5 MHz la frecuencia límite debe elevarse a 12.5 KHz (62). Con estos criterios se obtiene una sensibilidad de 94% y una especificidad del 87% (60).

Debido a que la relación velocidad/profundidad de la mayor parte de los aparatos en color limita el rango de velocidad, generalmente el aumento de frecuencia y velocidad se recoge como aliasing, ya que todas las desviaciones de frecuencia mayores que la mitad de la PRF aparecen como negativas. Este fenómeno se presenta como una mezcla de colores. Localizar una estenosis es por lo tanto relativamente fácil por la desorganización del color, lo que es útil fundamentalmente en el caso de arterias múltiples. El fenómeno de aliasing se presenta en el centro del vaso pero con estenosis excéntricas puede ocurrir próximo a la periferia (109).

El empleo del Doppler color y la posibilidad que implica de medir el ángulo de insonación, permiten medir la velocidad y por lo tanto establecer criterios de estenosis basados en este parámetro. Velocidades mayores de 1m/s (27), 1.5 m/s,(107, 165, 166), 1.8 m/s (109), 1.9 (163), 2 m/s (61.) serían diagnósticas de estenosis significativa (mayor del 50%) de arteria renal. También serían significativas un gradiente de velocidad entre segmentos estenóticos y prestenóticos mayor de 2:1, o un aumento de la velocidad por encima del 150% con respecto a zonas normales de la arteria (115).

Cuando la causa de la estenosis es rotación del pedículo o compresión extrínseca, ocasionalmente puede encontrarse un aumento acompañante en la velocidad de la sangre en la vena renal (109).

El uso de un cociente de pico de velocidad de arteria renal/pico de velocidad aórtica mayor o igual a 3.5 ha mostrado escasa utilidad en el injerto por tener una sensibilidad próxima a 0 (165).

Existen limitaciones al empleo de la velocidad como parámetro, entre ellas la imposibilidad de una corrección adecuada del ángulo en una arteria tortuosa, y el aumento de velocidad que se produce en las fístulas arterio-venosas (27). Para detectar las mayores velocidades evitando el fenómeno de aliasing, es preciso aumentar el ángulo, que por otra parte si es superior a 66° disminuye la fiabilidad de la medición. Las mediciones en los cambios de frecuencia son menos dependientes del ángulo, si bien el máximo de desviación se encuentra cuando el ángulo está próximo a 0 (62).

Todos los hallazgos anteriormente mencionados pueden indicar la presencia de estenosis hemodinamicamente significativa (50%), pero la dilatación angiografica y quirúrgica se emplean solo para estenosis mayores del 70%.

Se ha tratado de valorar la severidad de la estenosis por el espectro de las arterias intrarrenales. Para algunos autores un aumento del tiempo de aceleración sistólica por encima de 0.06 segundos, da una sensibilidad del 100% para estenosis mayores del 75%, siendo esta sensibilidad menor para las más discretas (109). El aumento de la velocidad y la turbulencia se producen también en casos de arterias tortuosas, fístulas arteriovenosas o angulación aguda, sin embargo en estos casos no habría aumento del tiempo de aceleración sistólica. Otros autores, opinan que este parámetro no tiene valor para la detección de la estenosis renal en el transplante orto o heterotópico (27, 165).

Aceleración prolongada y disminución de amplitud de la sístole arterial (pulso tardus-parvus) son dos variantes extremas de los hallazgos referidos en vasos periféricos, que si se presentan pueden indicar estenosis severa proximal. El pulsus tardus-parvus se caracteriza por un retraso en la aparición del pico sistólico y una disminución de su frecuencia o velocidad. Mediante modelos experimentales se ha probado que el fenómeno tardus es independiente de la caída de presión trans-estenotica, debiéndose a la atenuación de los componentes de alta frecuencia producidos por la compliance del segmento vascular post-estenotico en combinación con la estenosis (167). El aumento de la compliance necesaria para producir el fenómeno tardus disminuye cuando la estenosis aumenta, ello explicaría los falsos negativos cuando las arterias situadas entre la estenosis y el punto de interrogación doppler presentan rigidez o los falsos positivos cuando se produce un aumento brusco de calibre del vaso y por lo tanto de la compliance. Estas variables limitarían la utilidad de la morfología de la onda en el diagnóstico de la estenosis de arteria renal en determinadas poblaciones (167). Otras causas de falsos positivos con pulsus tardus-parvus distal a una arteria renal no estenotica podrían ser factores técnicos (Uso de una escala de velocidad inapropiada) o condiciones patológicas como arterioesclerosis distal, arteriolonefroesclerosis o vasculitis que afectan el flujo intrarrenal modificando la compliance vascular o produciendo estenosis distales (168).

El aumento de índices como la aceleración sistólica temprana en vasos segmentarios parecen tener para algún autor utilidad para el diagnóstico de estenosis de arteria renal en riñones nativos (169), pero su utilidad no ha sido demostrada en los injertos. Para algunos autores cuando el tiempo de aceleración sistólica sea mayor de 0.07, el índice de aceleración sistólica menor de 3 m/s y el R.I. menor de 0,56, se puede sospechar estenosis de arteria renal. Estos resultados no

han sido confirmados en injertos (170, 171). El empleo del índice de resistividad esta limitado por la posible presencia de patología parenquimatosa concomitante (27, 117).

La estenosis de ARP puede asociarse a desaparición del complejo pico sistólico temprano-onda reflectiva, en la que el primer pico sería un pulso transmitido y el segundo correspondería a un pulso de compliance (173). Algún autor considera este parámetro de más sensibilidad y especificidad (95% y 97% respectivamente) que la prolongación del tiempo de aceleración sistólica o el aumento del índice de aceleración sistólica(171, 172). Estos cambios se producirían por la atenuación y deceleración del pulsos sistólico distalmente a una estenosis de alto grado. El pico sistólico agudo se convierte en lento, liso y redondeado. Los patrones de las ondas por otra parte no dependen exclusivamente de la presencia o ausencia de estenosis próximas, sino que están influenciados por otros factores, incluyendo la elasticidad y compliance del vaso, el gasto cardiaco, la impedancia distal, el gradiente de presión a través de la estenosis, el diámetro del lumen, la tortuosidad del vaso y otras anormalidades cardiovasculares, por ello aunque la forma de la onda en la primera parte de la sistóle esta determinada en parte por la estenosis, otras variables pueden eclipsar esta influencia. La ausencia del complejo puede aparecer no solo en estenosis de arteria renal, sino incluso en riñones normales, fundamentalmente a nivel de arterias distales donde el pico sistólico temprano se funde con el de compliance (173) Ello explica que el analisis de onda sea poco efectivo ( 174).

Estudios comparativos con otras técnicas parecen demostrar una discreta mayor sensibilidad de los radionúclidos con captopril que el eco-Duplex, si bien la exploración nuclear también registró un 20% de falsos negativos (arterias múltiples) y la ecografía no se realizó con las ventajas del color (175). Recientemente se ha descrito la utilidad del empleo de captopril como método de potenciar la especificidad y sensibilidad del estudio Doppler en el diagnóstico de la estenosis de arteria renal demostrándose el desarrollo de pulsus tardus-parvus no presentes previamente a la inyección farmacológica. Este hallazgo no ha sido confirmado en injertos (176). Aunque el empleo de radionúclidos parece ser un buen método de despistaje de estenosis de arteria renal (177), esto todavía no se ha probado completamente en los trasplantes renales (60).

Se puede excluir estenosis, si no se encuentran alteraciones en el espectro y el examen Doppler es completo (61,109, 166). La angiografía permanece sin embargo como el método de referencia diagnóstica, pero su nefrotoxicidad e invasividad la hacen poco aconsejable como método de despistaje. En caso de que sean positivos los hallazgos ultrasonográficos y los correspondientes clínicos se debe realizar angiografía para confirmar, localizar, graduar y posiblemente tratar la estenosis (61, 27).

En caso de que los hallazgos sean negativos y la clínica de alta sospecha se debe efectuar angiografía para descartar estenosis de una arteria segmentaria o accesoria. Una de las limitaciones achacadas al estudio Doppler es que no puede diferenciar acodadura o estenosis de una arteria accesoria de una estenosis importante de la ARP (27), describiéndose hasta un 30% de falsos positivos en algunas series (164). Por otra parte en caso de que los hallazgos sean positivos, si no hay hipertensión o disfunción del injerto, se puede seguir clínicamente al paciente (61).

El diagnóstico por ecografía Doppler-Color de las estenosis de arterias segmentarias es más difícil que la de las estenosis de la ARP. La frecuencia de falsos negativos explica su baja sensibilidad (70%) mientras que su especificidad es buena (97%). Las anomalías detectadas en la imagen color facilitan su detección guiando la búsqueda del espectro (178). La presencia de territorios hipoperfundidos con disminución de las señales color y un aspecto demodulado y amortiguado de los registros pueden constituir un signo indirecto de estenosis severa segmentaria (179), aunque más raramente puede corresponder a una trombosis arterial reperfundida por circulación colateral peripelica (178).

Excepcionalmente la causa de la hipertensión puede estar en estenosis de arteria ilíaca. Es por ello que estas deben explorarse ecográficamente y en su caso arteriográficamente, fundamentalmente en pacientes de edad o con datos de claudicación (65).

### **Trombosis de arteria renal principal**

La trombosis de la arteria renal principal puede diagnosticarse confidentemente cuando hay ausencia de flujo arterial y venoso en el estudio Doppler Color (61). A veces este hallazgo se asocia a un muñón arterial puesto en evidencia en el estudio con color (178), que interrogado revela un espectro con un pico corto, agudo, sin flujo diástolico (109). Pueden aparecer señales venosas en vaivén por un reflujo pasivo a las venas del injerto (178).

Una potencial fuente de error puede presentarse en los rechazos severos donde los hallazgos clínicos y ecográficos pueden simularla (61,139), o excepcionalmente en estenosis muy severas de arteria renal con mínimo flujo (60), Pudiendo ser necesario el estudio angiografico para confirmar la obstrucción total (61).

Los hallazgos angiográficos dependen de la localización y extensión. Si el trombo se extiende al origen del vaso, este puede no visualizarse, excepto por una mínima irregularidad en su inicio o un muñón. Ocasionalmente el material de contraste rodeara un trombo parcialmente ocluyente, originando un defecto de replección en el lumen. En todos los casos de trombo oclusivo, el parénquima en la distribución del vaso ocluido no se visualiza (60).

El estudio con color es aparentemente superior a la escintigrafía (178). En el estudio isotópico se detecta una mancha fría por disminución de acumulo de isótopo, con una menor densidad de fondo que en el lado contralateral. Este hallazgo es sugestivo de riñón infartado, sin embargo como en el estudio ecográfico rechazo hiperagudo o acelerado puede causar un hallazgo similar (60).

La oclusión de una arteria polar origina un infarto localizado de un polo o un segmento de extensión variable, que se manifiesta como un área hiperecogénica redondeada. Posteriormente la zona infartada se convierte en hipoecoica y se contrae produciendo una cicatriz en la superficie del riñón (109). En ecografía color se traduce por una zona avascularizada que no contiene ninguna señal color registrable en el estudio pulsado (178). Estas lesiones pueden detectarse cuando el tamaño del infarto es grande y se localizan en el polo inferior, pero son especialmente difíciles de diagnosticar en el caso de lesiones pequeñas o localizadas en el polo superior, donde por su posición más profunda se observan con frecuencia una aparente disminución de la perfusión en relación con mayor atenuación de la señal doppler (163). En el estudio ganmagráfico se presentan como áreas fotopénicas que deben diferenciarse de otras causas como hematomas, abscesos o quistes (60).

### **Estenosis de vena renal principal**

Hay escasas referencias a esta patología. Se puede diagnosticar ecograficamente con Doppler color como una zona de aliasing, que refleja los aumentos de velocidad asociada con la misma. El estudio del espectro confirma y cuantifica el aumento de velocidad (109, 164). No hay información que correlacione el grado de aceleración con el de estenosis, pero aumentos de velocidad superiores a tres o cuatro veces el de la región pre-estenotica son sugestivos de esta patología (8, 60).

Angiograficamente aparecen como estrechamientos focales, cuya naturaleza si las estenosis son de alto grado es obvia. Estenosis menores son difíciles de interpretar y deben correlacionarse con la clínica.

### **Trombosis de vena renal principal**

Es una causa rara de fallo renal agudo en el trasplante (0-4%) (60), incluso no presente en estudios extensos de complicaciones vasculares del injerto (181). Su curso es completamente diferente al de los riñones nativos. En el injerto no existen anastomosis venosas y por lo tanto no hay flujo colateral para mantener la circulación. La falta de balance entre la entrada arterial y la disminución de la salida venosa, lleva a un aumento de la impedancia vascular, con compromiso final del flujo arterial.

Los hallazgos ecográficos en escala de grises en la trombosis venosa del injerto son inespecíficos. El injerto se presenta hinchado e hipoecoico. No suele verse la vena renal propiamente dicha.

Los hallazgos en el estudio Doppler son característicos.- Ausencia del flujo venoso y un flujo arterial que muestra una diástole invertida en meseta (60, 61, 127,181).

Se ha clasificado la inversión diástolica en tres tipos.- Tipo 1 con un componente pasajero negativo en la diástole temprana, los tipos 2 y 3 demuestran un componente de inversión sin flujo anterogrado en la diástole. Cuando el flujo invertido es plano y continuo, estaríamos ante un tipo 2, mientras que el 3 consistiría en un pico agudo, de alta amplitud positiva y una inversión de características y amplitud similar. El tipo 2 y 3 presentarían una gran sensibilidad (82%) y especificidad (99%) para el diagnóstico de trombosis venosa (182), siendo especialmente sugestiva la que presenta una similitud entre el área del componente sistólico y diástolico (183). Se consideró también específico el patrón en M invertida (184) .

La combinación de ausencia de flujo venoso y flujo arterial con las características mencionada prácticamente es patognomónica. La ausencia de flujo venoso por si misma no sería diagnóstica de este proceso (181), y la inversión diástolica puede producirse en otras alteraciones como necrosis tubular aguda, rechazo agudo severo (76, 185), o hiperagudo (156) incluso excepcionalmente con curva tipo 2 (182, 186) o M invertida (187).

Los hallazgos en el estudio nuclear son inespecíficos, típicamente la intensidad del isótopo en el lecho transplantado es similar al de la pelvis contralateral, indicando perfusión disminuida pero

presente. Estos hallazgos son indiferenciables de los causados por otros procesos como el rechazo (60, 185).

Los hallazgos arteriográficos.- Flujo arterial púlsatil, nefrograma tardío, y retraso en la eliminación de material de contraste, son inespecíficos e indistinguibles de rechazo agudo. Es raro detectar un trombo venoso en la fase venosa de la angiografía, su detección requiere casi siempre venografía directa. El trombo aparece como un defecto intraluminal, bien oclusivo con terminación vascular abrupta o no oclusivo (60).

El tratamiento con estreptokinasa a bajas dosis en la vena renal ha sido útil en algún paciente, pero como la mayor parte de los casos presentan problemas estructurales de base no es aconsejable emplearla en el periodo post-operatorio, ya que no resuelve la causa y puede resultar en hemorragia peligrosa (185).

### **Pseudoaneurisma de arteria renal**

La mayor parte de los pseudoaneurismas intrarenales se presentan como imágenes quísticas que en doppler-color muestran un flujo pulsátil turbulento en su lumen central, con un clásico flujo maquina hacia adelante y atrás en su cuello, si este es estrecho (60). Este flujo alternante refleja la entrada y salida de sangre durante la sístole y diástole (61). Los aneurismas de cuello ancho pueden no presentar estas alteraciones típicas y solo muestran flujo turbulento (8).

Los pseudoaneurismas se demuestran fácilmente en el estudio doppler sin necesidad del empleo del color. El estudio color es prácticamente diagnóstico aunque los hallazgos pueden ser más confusos si se asocia a una fístula arterio-venosa, en cuyo caso presenta arteria nutriente y vena de drenaje. La mayor parte de los aneurismas intrarenales se resuelven espontáneamente pero si demuestran un aumento de tamaño progresivo o más de 2 cms de diámetro es necesario intervenirlos quirúrgicamente (8).

Los pseudoaneurismas extrarenales aparecen como colecciones predominantemente hipocóicas y esféricas en localización pararenal con características en doppler-color idénticas a los intrarenales. Si no son estudiados con doppler pueden simular otras colecciones como linfocelos o seromas.

En el estudio angiografico el pseudoaneurisma se presenta como una colección extravascular esférica que se opacifica en la fase arterial y a menudo persiste en la venosa. El grado de tinción depende del tamaño del cuello y de la cantidad de trombos que contenga su lumen (60).

En TAC los pseudoaneurismas extrarenales se presentan como colecciones paranefricas de baja atenuación que captan abundante contraste. Su aspecto es característico pero deben confirmarse con arteriografía o ultrasonografía (60).

### **Fístulas arterio-venosas**

El estudio Doppler-Color ha facilitado considerablemente el diagnóstico de estas complicaciones clásicamente consideradas raras pero cuya frecuencia ha sido subestimada ( 178), ocurriendo hasta en un 17.5% de los riñones transplantados (115).

Inmediatamente después de la biopsia se encuentran pequeñas focos de flujo turbulento aislado en una arteria segmentaria o interlobar y su vena asociada. Cuando la fístula es grande, cursa con hematuria o se ausculta un ruido. Pueden aparecer en el US en escala de grises como grandes vasos tortuosos, o bien como un pequeño foco ecogénico por el hematoma acompañante (79).

Los hallazgos en Doppler-color son característicos.- Elevación de la frecuencia y velocidad del flujo en la zona de la biopsia, con turbulencia y aliasing evidenciadas por un mosaico de colores con repleción en el análisis espectral (8, 60, 109, 178). La turbulencia puede transmitirse fuera el vaso como resultado de las vibraciones transmitidas a los tejidos perivasculares, su detección depende de la sensibilidad del equipo y del ángulo de insonación, debiendo considerarse real solo si el resto de los vasos orientados en el mismo sentido o más perpendiculares al transductor no lo muestran (81).

La arteria que nutre la fístula presenta un alto flujo con un bajo índice de resistividad (Con frecuencia menor de 0.5). En estos casos la arteria renal proximal puede presentar un R.I. menor que las interlobares en oposición a lo habitual. Esta disminución en la resistencia vascular puede producir confusión en la interpretación del R.I. en el contexto de patología parenquimatosa (78). La vena de drenaje, presenta un patrón de arterialización (109). La combinación de los hallazgos mencionados es prácticamente patognomónica de fístula arterio-venosa (8).

Una entidad con la que teóricamente puede confundirse, es la estenosis arterial intrarenal con aumento de velocidad en la arteria y vibración perivascular, sin embargo en estos caso no debe producirse alteraciones en la onda venosa (81) .

El seguimiento de estas fístulas demuestra con frecuencia el desarrollo de un pseudoaneurisma que puede confundirse con un quiste en ecografía en escala de grises. (115). Pequeñas fístulas arterio-venosas y pseudoaneurismas pueden ser seguidas de forma segura con ultrasonido hasta su cierre completo (61).

Las fístulas arterio-venosas extrarenales muestran características en el estudio Doppler similares a las intrarenales. El aumento de la velocidad y turbulencia en las arterias renales puede simular la producida por estenosis, sin embargo el aumento del flujo diástolico y la arterialización de la vena de drenaje confirman el diagnóstico. La presencia de pulsación en la vena renal principal ocurre como variante de la normalidad en algunos injertos, por ello el diagnóstico requiere demostrar alteraciones arteriales y venosas (60).

El estudio angiografico es el método mas sensible en el diagnóstico de la fístula arterio-venosa. Los hallazgos consisten fundamentalmente en visualización de la vena renal durante la fase arterial. La magnitud de la tinción esta directamente relacionada con el tamaño de la lesión; cuanto más grande sea, mayor y más extensa será la opacificación (60). La embolización durante el estudio angiografico es un abordaje alternativo a la cirugía, sin embargo puede producirse una pequeña área de infarto , por ello debe colocarse el material de la forma más selectiva posible. En algunos casos en los que no pudo realizarse la embolización intraarterial se realizo una embolización percapsular con guía ecográfica (82).

### **Infartos renales**

La necrosis del injerto es una complicación consistente en una falta de perfusión en un área del cortex renal asociada a variable grado de necrosis medular. Aunque la necrosis masiva es rara, pequeños infartos corticales son frecuentes, fundamentalmente en el primer trimestre y en pacientes con rechazo severo (151).

La patógenisis del infarto es poco clara y con frecuencia multifactorial. Se distinguen infartos segmentarios asociados a la oclusión de una rama arterial, y necrosis multifocales o difusas secundarias a un episodio de rechazo con oclusiones vasculares dístales. Los pequeños infartos

corticales pueden resultar de estos dos mecanismos (oclusión de una pequeña rama arterial o rechazo agudo) (178).

Hasta hace poco tiempo el estudio nuclear y la angiografía eran los únicos métodos adecuados para valorar infartos en el injerto; la angiografía es sin embargo un método invasivo, cuya nefrotoxicidad puede afectar a la función renal (129).

El estudio Doppler-color es útil para detectar infartos segmentarios o grandes áreas de necrosis cortical, detectándose como defectos de perfusión generalmente asociados a alteraciones en la ecogenicidad (109, 163). Las modificaciones de la ecoestructura son variables según el tipo de necrosis: Hipoeoicas en caso de necrosis isquémica (trombosis arterial), o heterogénea en caso de necrosis hemorrágica. Estas anomalías se acompañan de una franca elevación del índice de resistividad, con frecuencia mayor de 0.9 o asociadas a inversión diástolica, ya que se suelen asociar a rechazo severo (178). Sin embargo esta técnica no visualiza bien la necrosis cortical superficial o pequeños defectos de perfusión periféricos, fundamentalmente en zonas ciegas ( polo superior o en riñones de colocación ortotópica), siendo la sensibilidad alrededor del 76%, y la especificidad de un 95% (188), disminuyendo aún más en casos de necrosis hemorrágica y no permitiendo tampoco precisar la extensión de la necrosis del injerto (129).

Es posible que la capacidad del ultrasonido para la demostración de pequeños infartos se vea reforzada con el empleo de nuevas técnicas.- Power Doppler (189, 190), asociadas o no a manipulación farmacológica o medios de contraste específicos, todavía en periodo de investigación (115), que vehiculizan microvesículas de aire mediante galactosa.

Estudio experimentales con RM en conejos en los que se produjeron artificialmente infartos renales, demuestran discretos cambios en la intensidad de señal ponderada en T1 y T2 (191). Aunque el estudio de RM sin uso de material paramagnético puede mostrar hiperintensidad en secuencias ponderadas en T2 por el aumento de contenido de agua en el cortex agudamente isquémico, se observan otros hallazgos no específicos, dependiendo del tipo de lesión: Hemorragia o infarto.

En el caso de hemorragia, se observa una disminución de la intensidad de señal con infiltración difusa del parénquima. La infiltración hemorrágica puede asociarse a áreas parcheadas de necrosis, que se presentan como áreas focales de hiperintensidad destacando sobre la señal disminuida del parénquima que las rodea. Cuando predomina la necrosis hemorrágica, el parénquima infartado presenta una intensidad baja o heterogénea (126). Sin embargo estos

hallazgos no son específicos, ya que en caso de rechazo puede también observarse un parénquima heterogéneo e hipointenso.

La inyección de medio de contraste paramagnético es de gran utilidad para demostrar necrosis del injerto, puede precisar las áreas de infarto e incluso detectar pequeños defectos de perfusión (sensibilidad-96%, especificidad-100%) (107). En caso de trombosis arterial o venosa demuestran una absoluta falta de captación en el injerto (129). Aunque el estudio nuclear es el método tradicional de diagnóstico, la RM aporta mayores detalles anatómicos (129).

### **Significación del flujo invertido en el espectro doppler**

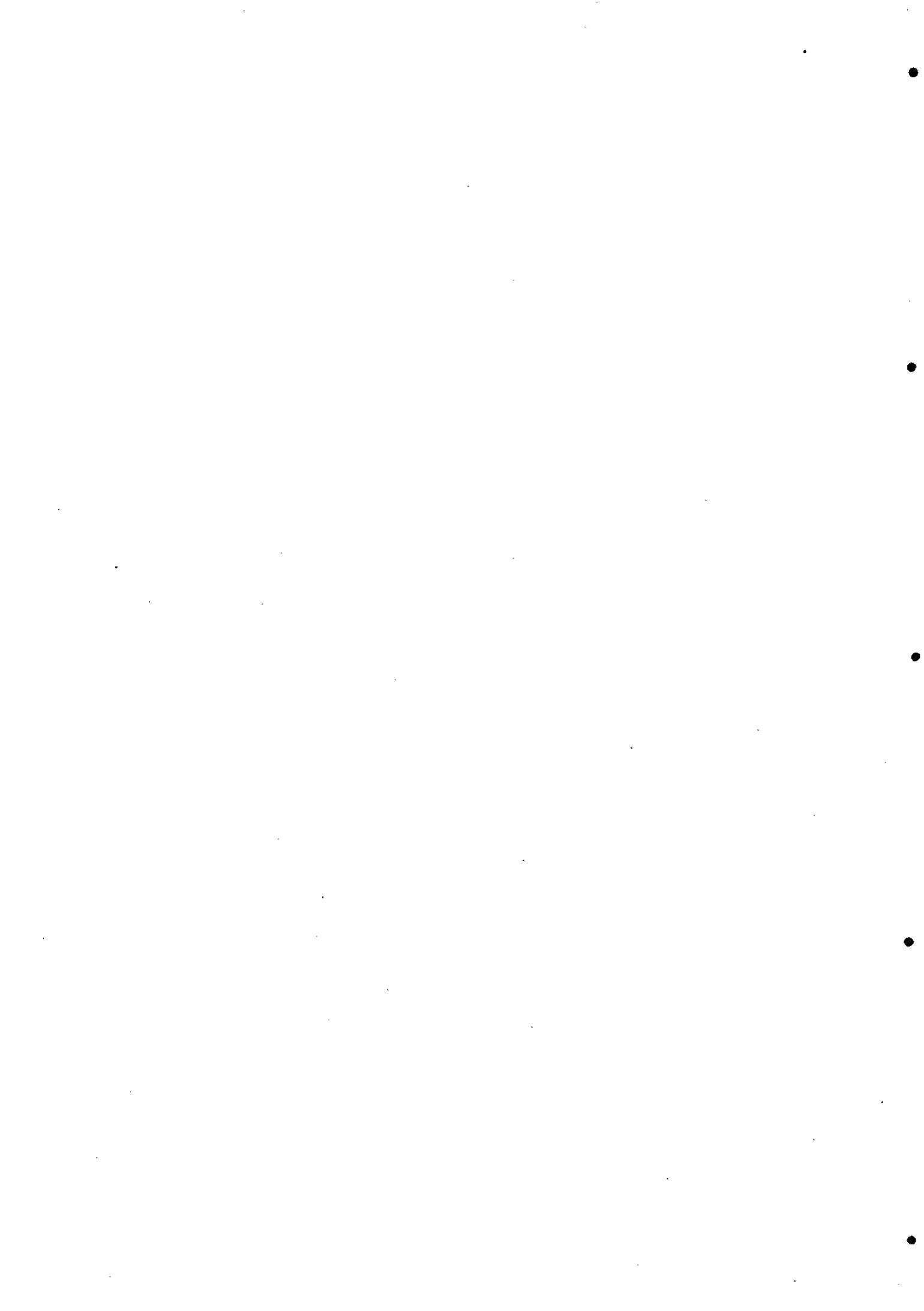
El espectro normal arterial muestra flujo anterogrado a través de todo el ciclo cardiaco cuando el lecho capilar mantiene su estado de baja impedancia.

Aunque la inversión de la diástole no permite diferenciar el rechazo de otras anomalías, pacientes con esta alteración presentan sin embargo un claro empeoramiento en el pronóstico. Una serie describe una incidencia de nefrectomía inminente que se aproxima al 30% en comparación con el 1-2% de la población general, si bien refleja un número bajo de pacientes con esta alteración y una elevada proporción de trombosis venosa (186).

Para algunos autores la inversión de la diástole no indica necesariamente mal pronóstico. Las ondas bifásicas con un pico diastólico temprano o flujo de baja velocidad continuo invertido, tiene mejor pronóstico que las que presentan inversión aguda inicial con aplanamiento posterior o trifásico: Inversión inicial seguido de flujo anterogrado (183).

En experiencia de otros autores, la presencia de flujo diastólico invertido, aunque en general implica mal pronóstico, no puede ser caracterizado en cuanto a su origen por la morfología de la curva, siendo necesario hacer el diagnóstico diferencial entre rechazo agudo acelerado, trombosis de vena renal o trombosis arterial distal (159).

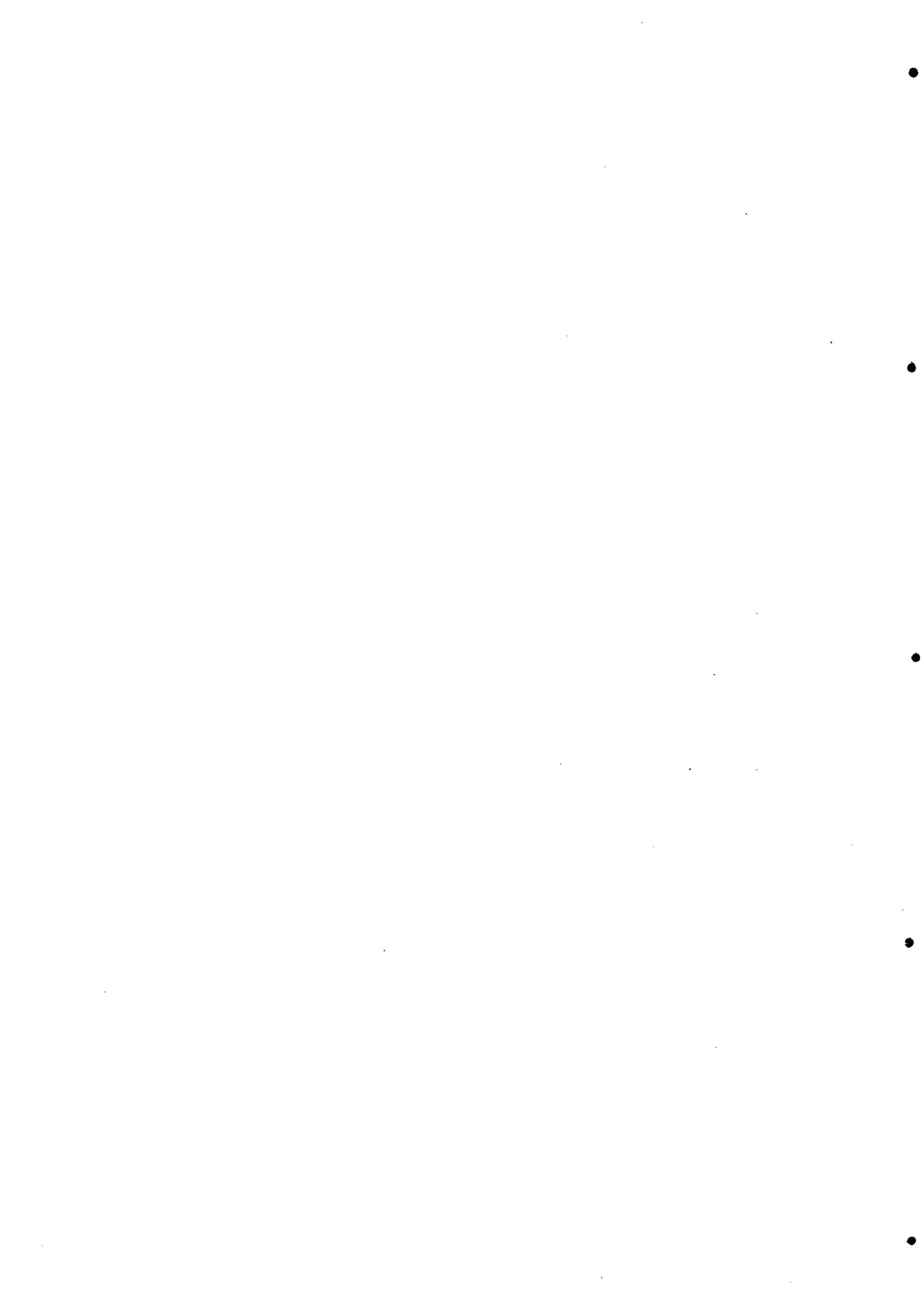
**OBJETIVOS**



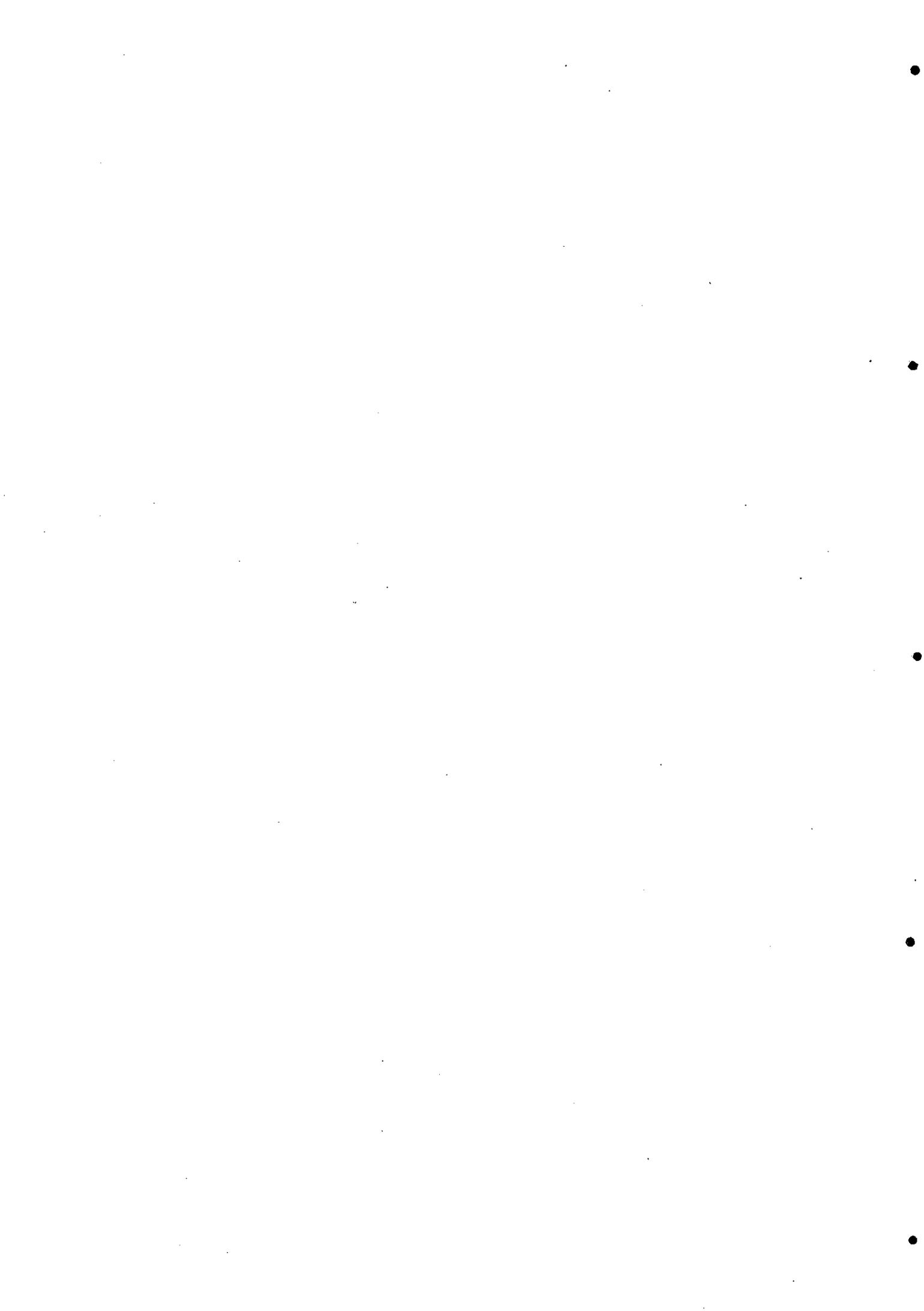
## OBJETIVOS

Se plantearon como objetivos fundamentales establecer la fiabilidad del estudio Doppler-color en el estudio de las modificaciones producidas en la vasculatura renal por las distintas patologías prevalentes en el periodo post-transplante reciente (2 meses), así como valorar las manifestaciones producidas por las lesiones intrínsecas vasculares en un grupo de pacientes peculiar, con un porcentaje importante de donantes sub-óptimos.

- Determinar que parámetros tiene influencia en el desarrollo de alteraciones del R.I. en el post-operatorio inmediato y por lo tanto tratar de averiguar si existen factores que determinen aumento del R.I. en algunos casos y un R.I. normal o bajo en otros, valorando la evolución del injerto con relación a los distintos valores de R.I.
- Estudiar las alteraciones producidas por el rechazo agudo tanto vascular como tubulointersticial en la resistencia vascular renal.
- Valorar las posibles alteraciones producidas por la NTA confirmada histológicamente, la TCS y el complejo TCS-NTA en la resistencia vascular renal.
- Determinar las alteraciones producidas por la estenosis de ARP a nivel de la propia arteria y la vasculatura periférica. Verificar si es posible mediante el estudio de velocidades, tiempo de aceleración sistólica y R.I. diferenciar las estenosis severas, de las moderadas y acodaduras.
- Determinar los hallazgos de la trombosis de Arteria Renal Principal en el estudio Doppler color y RM.
- Determinar los hallazgos producidos por la trombosis de vena renal en el estudio Doppler-Color y RM.
- Valorar las manifestaciones de pseudoaneurismas y fístulas arterio-venosas en el estudio Doppler-Color.
- Determinar la fiabilidad del estudio Doppler-color en el diagnóstico de infartos renales y necrosis corticales, correlacionándolo con los hallazgos de RM , estudios histológicos y piezas anatómo-patológicas.



## **MATERIAL Y METODOS**



## MATERIAL Y METODOS

### **Población estudiada**

En el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 1994 y el 31 de diciembre de 1996 se efectuaron en nuestro centro 155 trasplantes renales de donante cadáver, con un alto número de donantes sub-óptimos. En este periodo de tiempo se han realizado 358 estudios protocolizados Doppler-Color a 145 pacientes recién transplantados. En 132 pacientes se realizó un primer estudio dentro de la primera semana del trasplante. El resto de las exploraciones corresponden a controles dentro de los dos primeros meses, fundamentalmente a lo largo del primero, con un número de estudios por cada paciente dependiente del curso clínico.

Características donante.- 96 riñones de donante varón y 50 de donante femenino, de edad comprendida ente 1 y 71 años, con edad media de 42,4 y una desviación estándar de 18,373. Un paciente recibió dos injertos de donante pediátrico.

Características del receptor.- La población transplantada estudiada estaba constituida por 82 varones y 63 mujeres, con edades comprendidas entre 8 y 70 años, con una edad media de 47 años y una desviación estándar de 13,332. En 116 casos se trataba del primer trasplante , en 26 del 2º trasplante y en 3 del 3º.

Características de los injertos.- La mayoría de los trasplantes (101) fueron preservados en solución Belzer (Wisconsin), mientras que el resto (22) lo fueron en Euro-Collins. Un total de 20 injertos correspondían a donantes en asistolia. Quince pacientes presentaban arterias polares que podían ocasionar complicaciones durante el acto quirúrgico. Se observó función inicial en 65 pacientes y no función inicial en 80 pacientes con un tiempo de no función entre 2 y 64 días, con una media de 25,2 y una desviación estándar de 36,010. En 23 pacientes se inició el funcionamiento antes de las 2 semanas y el resto posteriormente a este límite. Un total de 23 injertos fueron nunca funcionantes.

Inmunosupresión.- En 126 casos los pacientes recibieron terapia triple, consistente en ciclosporina a dosis de inicio de 8 mgs/ Kg peso/día, Azatioprina: 2mgs/Kg peso/día y Prednisona 0,3 mgs/Kg peso/día horas. En 19 casos el régimen fue secuencial, en el que durante los 10 primeros días en el régimen triple se sustituyó la ciclosporina por OKT3 a dosis de 5 mgs/día.

Para la valoración de la evolución de los pacientes y el diagnóstico de sus complicaciones se han empleado datos clínicos y estudio de confirmación biopsica en: 68 injertos no funcionantes, con diagnóstico de NTA en 51 biopsias de 35 pacientes, NTA+TCS en 9 biopsias de 8 pacientes, RATI en 37 biopsias de 32 pacientes, RV en 11 biopsias de 8 pacientes, vasculopatía obliterante en 2 biopsias de 2 pacientes, necrosis cortical en 2 biopsias de 2 pacientes, infarto en 3 biopsias de 3 pacientes y normal en 1 biopsia de 1 paciente .

En riñones inicialmente funcionantes se realizaron 8 biopsias en 8 pacientes, con un total de 4 NTA, 3 RATI y 1 NTA+TCS.

Se realizaron asimismo un total de 22 nefrectomias y una necropsia con análisis de la pieza macroscópica .

Dado que la totalidad de estos pacientes pueden considerarse patológicos, ya que por definición padecen al menos algún grado de necrosis tubular aguda, se considero como grupo control el constituido por 10 pacientes, estudiados fuera del periodo agudo y con características clínicas de normalidad: Función renal con creatinina plasmática <1.5 mg/dl, ausencia o baja proteinuria <1g/24h, sin HTA, ni dilatación de la vía excretora o colecciones perirenales.

Para el estudio de estenosis de arteria renal se incluyó toda la población de transplantados renales que fueron explorados durante el mismo periodo, independientemente del tiempo de evolución del trasplante. Se estudiaron 255 pacientes en total, a los que se les realizó 460 ecografías.

### **Instrumental**

Todos los estudios ecográficos se realizaron con un equipo US.- Doppler-Color Philips P-700-Philps medical Systems-Santa Ana California-USA., con transductor de 3.5 y 5 MHz. La asignación del color fue rojo para el flujo que se acerca del transductor y azul para el que se aleja. En el estudio Doppler pulsado se ajusto el PRF y el filtro de pared según los picos de frecuencia o velocidad, corrigiendo en este último caso el ángulo de insonación y situándolo lo más próximo posible y siempre por debajo de 60°. El filtro de pared se ajustó a 100 o 50Hz tratando de recoger los flujos más bajos, y el volumen de muestra en 2 mm.

Los estudios de resonancia magnética fueron realizados con un equipo Gyroscan de Phillips a 0.5 Tesla, con bobina de superficie cuando el hábito del paciente lo permitía y excepcionalmente con bobina de cuerpo.

Como contraste paramagnético se utilizó.- Magnevist.- Gadopentetato de dimeglumina.-Schering AG, D-13342 Berlin, Alemania, a una concentración de 469 mgs por 1 ml.

Estudios Complementarios.- Arteriografía-Divas mediante punción femoral según técnica de Seldinger e inyección de contraste no iónico.- Omnitrast 350.-Iohexol.- Schering AG, D-13342 Berlin, Alemania, a una concentración de 755 mgs por 1ml.

Medicina Nuclear.-Tc99-MTT vehiculado en DTPA y excepcionalmente TC99-MTT vehiculado en DMSA

Biopsia percutaneas dirigidas ecograficamente con aguja Tru-Cut de 16

### **Método de estudio**

Ecografía.- Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo operador.

Inicialmente se realizó ecografía simple con sonda de 3.5 KHz con estudio morfológico del injerto. Medición de los diámetros antero-posterior, lateral y sagital, cálculo de su volumen obtenido al multiplicar los tres diámetros por 0.523, valoración del contorno, ecogenicidad, seno real, vía excretora y presencia de colecciones perirenales (valorando sus características y tamaño). Estos datos no fueron incluidos en la discusión salvo cuando se consideraron relevantes en relación con las alteraciones vasculares propiamente dichas.

Posteriormente se estudió con doppler color la arteria renal principal, valorando su curso, la presencia o ausencia de turbulencia, manifestada por viraje del típico color rojo del flujo anterogrado a amarillo o en su caso blanco, e interrogación del curso de la arteria con doppler al menos en tres puntos- Ostium, tronco e hilio renal, con especial atención a la zona de posible turbulencia.

Seguidamente se estudia el mapa vascular del injerto con sonda de 5 MHz, clasificando subjetivamente la densidad de señales color en una escala de 0 a 3, donde 0 indicaría absoluta falta de señal color, 1.- presencia de una o dos señales aisladas, 2.- Flujo moderado y 3.- flujo adecuado. La valoración debe ser necesariamente subjetiva puesto que además de existir imposibilidad de numerar las señales debe considerarse la profundidad del injerto, siendo generalmente inferior la vascularización observada en el polo superior. Este mapa vascular se realizó independientemente para 3 zonas- Polo superior, región interpolar y polo inferior. De estas regiones se obtuvo a continuación el espectro Doppler a nivel de arterias interlobares y

preferentemente arcuatas, considerando el resultado final el obtenido de la media aritmética del parámetro en estas tres zonas. Se recogieron fundamentalmente el R.I. periférica y centralmente y el pico sistólico y tiempo de aceleración sistólica tanto central como periféricamente, aunque estos últimos parámetros solamente encaminados a la valoración de posible estenosis de ARP y fístula arterio-venosa.

### Estudio de Resonancia magnética

Dirigido fundamentalmente a valorar la vascularización periférica del injerto. Se realizó de forma protocolizada en cuatro pasos.-1.-Localizador Axial, 2.-Secuencia sagital, con campo visual de 300, con cortes de 1cm cada 1 cm ponderada en T1 (TR.-585, T.E.-20), 3.- Secuencia FFE (TR-40, TE-14, Flip ángulo-45º) dinámica, realizada sobre el corte que demuestra mayor extensión de parénquima. Tras inyección de 1ml por 10 kilogramos de peso, y 15 ml en los pacientes que superan los 80 kilogramos, de Magnevist se obtuvieron 12 secuencias en el mismo corte, cada 17 segundos con un total de 6.8 minutos, demostrando la vascularización dinámica del injerto, 4.- Secuencia sagital ponderada en T1 (TR.-585, T.E.-20) con cortes superponibles a la segunda adquisición, tras inyección de medio de contraste que permite la visualización completa del injerto y con ello la extensión de las zonas de isquemia - infartos globales. Cuando necesario se realizaron secuencias complementarias.- cortes axiales ponderados en T1 o Axiales y sagitales ponderados en T2.

## CRITERIOS DE DIAGNOSTICO, MEDIOS DE CONFIRMACION Y VARIABLES ANALIZADAS

### Factores que determinan el R.I. en la primera ecografía

Se considera que todos los riñones sometidos a un proceso tan agresivo como el del transplante, presentan un grado mayor o menor de NTA, aunque para algunos autores solo se tenga en cuenta esta patología en riñones no funcionantes de inicio, en los que no se aprecia otra causa que justifique esta alteración. Dado que existe una practica imposibilidad de separar este proceso de la toxicidad por ciclosporina en el riñón recién transplantado, ambas patologías se consideraran formando un complejo , con predominio de la NTA en los primeros días post-transplante.

Nos proponemos determinar, entre todos los parámetros estudiables por nosotros que teóricamente pueden jugar un papel en el desarrollo de esta patología, aquellos que elevan el R.I. o en los que este pueda jugar un papel pronóstico. Estos parámetros en número de 42, incluyen los descritos en las siguientes tablas.- 1 A, 2 A, 3 A, 4 A y 5A, donde a continuación del tipo de variable se expone el nº de casos.-

**Tabla 1 A.- Variables del donante**

Edad*,**	0-10.- 7	11-19- 11	20-60.- 90	>60.- 24
Sexo	Varón.- 60	Mujer.- 46		
Asistolia**	Si.- 22	No.- 110		
Extracción Multiorgánica**	Si.- 109	No.- 23		
Causa muerte**	TCE.- 50	ACVA.- 66	Otras.- 6	
Inestabilidad Hemodinamica**	Si.- 28	No.- 104		
Creatinina ***	Numérica*			

\*.- Años; \*\*Datos referidos al nº de injertos, no de donantes; \*\*\* valor expresado en números.

**Tabla 2 A.-Variables dependientes del transplante**

Función del injerto	Si.- 55	No.- 77	
Numero de transplante	1º.- 103	2º.- 26	3º.- 3
Tiempo de Isquemia fría*	<20.- 43	20-30.-81	>30.- 8
Arterias polares	Si.- 15	No.- 130	
Tiempo vascular largo	Si.- 16	No.- 116	
Incompatibilidad A**	0.- 17	1.- 75	2.- 40
Incompatibilidad B**	0.- 16	1.- 76	2.- 40
Incompatibilidad DR**	0.- 43	1.- 80	2.- 6
Hipersensibilización previa***	Si.- 6	No.-136	
Tipo Inmunosupresión	Triple.- 113	Secuencial.-19	
Líquido preservación	Belzer.- 101	Euro-C.- 22	

\*.- en horas ; \*\*.-Nº de antígenos con incompatibilidad; \*\*\*.- >50%

**Tabla 3 A.-Variables dependientes del receptor**

Edad *	0-35.- 26	36-55.- 65	>55.- 41
Sexo	Varón.- 86	Mujer.- 46	
Cruce Sexo	V-M.- 27	No.- 79	M-V.- 26
Hipertensión arterial	Si.- 84	No.- 48	
Tipo diálisis	HD.- 108	Pt.- 24	
Tiempo diálisis **	<12.- 39	12-36.- 57	>36.- 36
Hematocrito pretransplante	<30.- 33	>30.- 46	
Transfusiones pretransplante	0.-35	1-2.-11	>2.-77
Hemodiálisis pretransplante	Si.- 73	No.- 50	

\*.- En años; \*\*.- En meses

**Tabla 4.- Variables de funcionamiento e implicación pronóstica**

Plazo rechazo (días)	<7.- 6	7-15. -35	>15 o no.- 91
Trombosis vascular	Si.- 17	No.- 115	
Creatinina al primer mes	Numérica*		
Creatinina al tercer mes	Numérica*		
Creatinina al sexto mes	Numérica*		
Proteinuria al primer mes	Numérica*		
Proteinuria sexto mes	Numérica*		
Hipertensión arterial primer mes	Numérica*		
Hipertensión arterial sexto mes	Numérica*		
Tiempo fracaso	Numérica*		

**Tabla 5.- Variables dependientes de la primera ecografía**

Día primer eco	1-2.- 35	2-4.- 45	4-7.- 42
Grado señales color*	1.- 24	2.- 34	3.- 72

\*1.- Escasas señales aisladas, 2.- Moderada presencia de señales vasculares, 3.- Abundantes señales.

**Rechazo.**- El diagnóstico se realiza en bases clínicas, cuando presenta datos inequívocos .- Fiebre, malestar general, hipertensión, edema del injerto, oliguria, elevación de la creatinina y disminución del aclaramiento no justificable por otra patología (37). Cuando existen dudas diagnósticas o el paciente no responde al tratamiento se realizó en todos los casos estudio histológico aplicando los criterios de la clasificación de trabajo de Banff (36). El diagnóstico de rechazo de tipo vascular se hizo siempre con confirmación histológica, considerándose como celulares los que presentan resolución con el tratamiento o mostraban criterios anatomopatológicos de este sustrato.

**Toxicidad por Ciclosporina.**- Se reserva este diagnóstico para aquellos episodios, pasado el periodo post-operatorio inmediato, en los que se han demostrado hallazgos anatomopatológicos compatibles y ausencia de otra patología que justifique las alteraciones clínicas presentes en el injerto. Se conceptúan en este apartado solo los pocos casos en los que se pudo segregar de la NTA.

**Estenosis de arteria renal.**- Se han fijado cuatro criterios fundamentales desde el punto de vista ecográfico.- Picos sistólicos superiores a 4,5 KHz, que aunque por debajo de los niveles establecidos por la literatura (62, 104), constituye el límite superior generalmente impuesto por nuestro aparato a la profundidad habitual del injerto a pesar de ajustar al extremo el PRF. Tras la corrección del ángulo de abordaje hemos fijado un límite inferior de velocidad de 100 cms/seg (27). Otros criterios son los de marcada turbulencia y presencia de aliasing (61, 109), generalmente asociados a alteración en la señal color que se torna amarilla en la zona de estenosis. En estos pacientes se han estudiado parámetros de flujo intrarrenal.- R.I., tiempo de aceleración sistólica y morfología de la curva, utilizándolos para tratar de diferenciar los distintos tipos de sustratos posibles.- Estenosis severa (>70%), moderada (50-70%), acodaduras, estenosis transitorias y riñones normales. Se ha tomado como patrón oro los resultados de la arteriografía, excepto en aquellos casos en los que hubo resolución espontanea (estenosis transitoria), que se consideran falsos positivos.

**Trombosis de Arteria y vena renal.**- La comprobación en todos los casos de trombosis venosa y de arteria renal principal se realizo con la pieza de nefrectomía y en los casos de trombosis arterial en injerto con múltiples arterias mediante arteriografía.

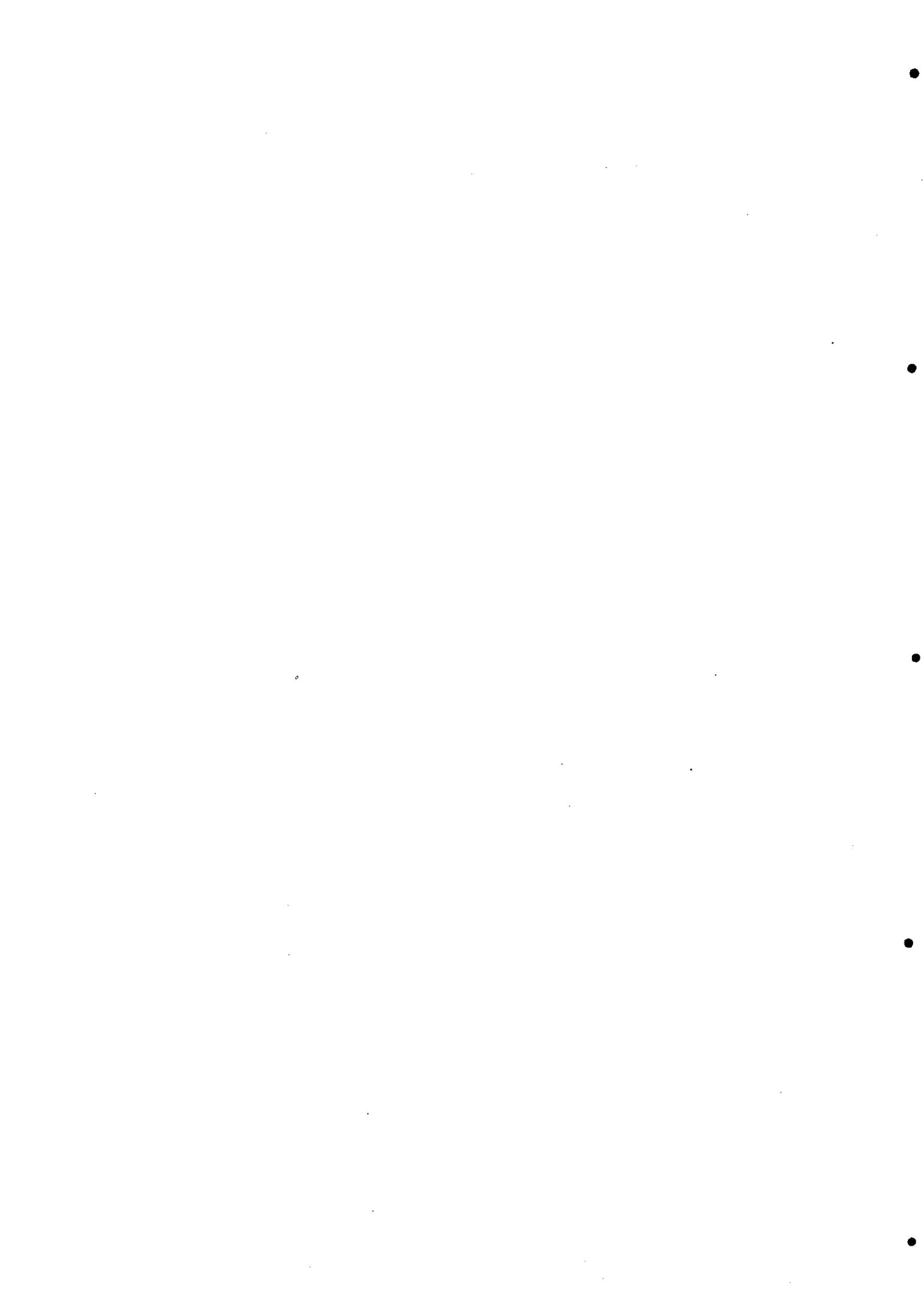
**Pseudoaneurismas.**- Todos ellos tiene comprobación arteriográfica y posteriormente con pieza de nefrectomía. Se clasifican en micóticos y post-punción dependiendo de su origen.

**Fístula arterio-venosa** .- El diagnóstico de sospecha al igual que en la estenosis de arteria renal se realiza aplicando criterios ecográficos (8, 60, 109, 178): Imágenes túbulars anecoicas, asociadas a turbulencia, caída de la resistividad arterial y arterialización del flujo venoso de drenaje, no existiendo correlación vascular en la mayor parte de los casos. No es posible determinar con certeza el número de falsos positivos o negativos en aquellas clínicamente no significativas.

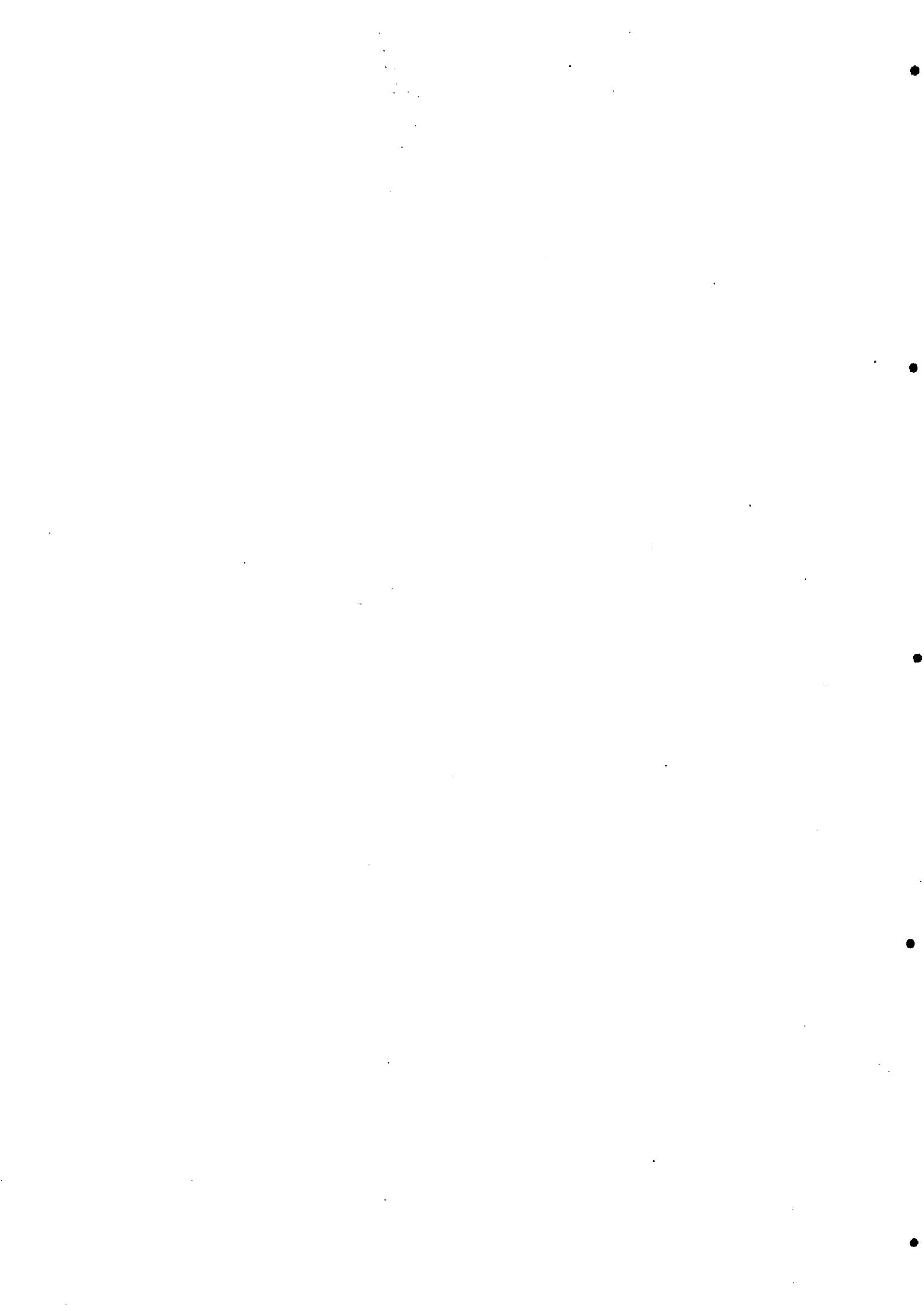
**Infartos.**- Se correlacionaron las alteraciones en la vascularización-señales color con las zonas mudas de captación en MR y con los hallazgos arteriográficos, histológicos y de pieza de nefrectomía cuando esta se realizó.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para comparación de variables cualitativas se empleo el  $\chi^2$  o el test exacto de Fischer. Para comparaciones de variables cualitativas y cuantitativas se empleo la T de Student y el test de ANOVA. Para comparación de variables cuantitativas se empleo regresión simple. Se realizo análisis multivariante. Cuando la respuesta era cuantitativa se hizo regresión múltiple y cuando cualitativa binaria regresión logística. Se considero significativo todo valor de  $P < 0,05$ . Para la realización de todos los cálculos se empleo el paquete estadístico SPSS 6.1 para Windows.



**RESULTADOS**



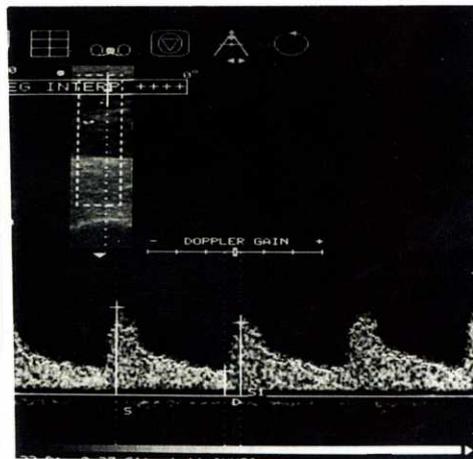
## RESULTADOS

### Valoración de factores que determinan un aumento del R.I. en el periodo post-operatorio

Se obtuvieron un total de 132 primeras ecografías en la primera semana. Para esta parte del estudio no se contabilizaron aquellas que presentaban otra patología asociada (Trombosis vascular o rechazo) o las realizadas fuera de este plazo.

El valor del R.I. medio era de 0,82, con una desviación standard de 0,150 con un valor mínimo de 0,48 y un valor máximo  $>1$  ( inversión de la diástole ). A efectos categóricos y basándonos en la literatura previa (107,108,109), se tomo como normal un R.I.  $\leq 0,75$  (Figura 1) y patológico  $>0,75$  (Figura 2). Se contabilizaron 88 estudios con R.I. elevado y 44 con R.I. normal. Entre 0,75-0,9.- 48, 0,9-1.-15, Bloqueo de la diástole (1) en 9 e Inversión ( $>1$ ) (Figura 3) en 16.

**Figura 1**



**Figura 1.-** Espectro Doppler normal, con flujo anterogrado a lo largo de toda la diástole y R.I. de 0,65. El espacio comprendido entre la barra de final de la diástole y pico sistólico del siguiente ciclo indica el tiempo de A.S. (0,06 s)

Los resultados que expresan la vinculación estadística entre las distintas variables y el R.I. en el periodo post-operatorio se exponen en las siguientes tablas, donde a continuación del tipo de variable se expone los distintos R.I. obtenidos, su SD y la significación estadística..-

Figura 2 y 3

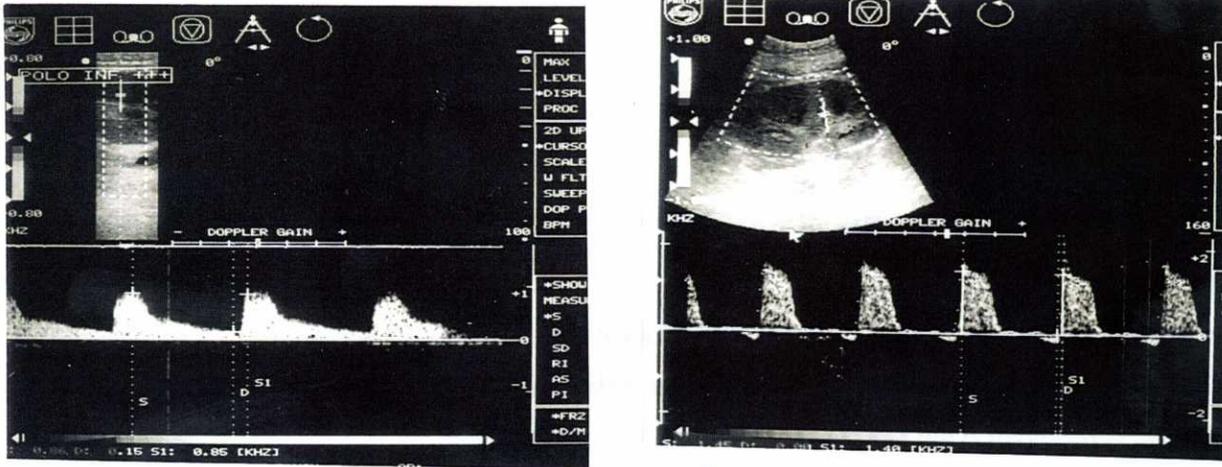


Figura 2.- Elevación del R.I. (0,83), persistiendo flujo anterogrado diastólico. Figura 3.- Marcada elevación del R.I. con bloqueo diastólico e inversión del flujo al final de la diástole.

Tabla 1 B.-Variables en relación con el donante

VARIABLE	R.I.	R.I.	R.I.	R.I.	P
Edad	0-10.- 0,71 (DS.- 0,100)	11-20.- 0,80 (DS.-0,1167)	20-60.-0,82 (DS.-0,1546)	>60.-0,84 (DS.-0,1522)	N.S.
Sexo	V.-0,84 (DS.-0,156)	M.-0,78 (DS.-0,134)			P<0,05
Asistolia	Si.-0,85 (DS.- 0,139)	No.-0,81 (DS.- 0,152)			N.S.
Extracción multiorg	Si.-0,81 (DS.- 0,153)	No.-0,82 (DS.- 0,148)			N.S
Causa Muerte	TCE.-0,83 (DS.- 0,152)	ACVA.-0,8 (DS.- 0,182)	Otras.- 0,84 (DS.- 0,464)		N.S.
Inestab. Hemod	Si.-0,76 (DS.-0,147)	No.-0,83 (DS.- 0,148)			P<0,05
Creatinina Plasma	>1,2.-0,82 (DS.-0,187)	<1,2.-0,81 (DS.-0,142)			N.S.

Tabla 2 B.- Por parte del transplante

VARIABLE	R.I.	R.I.	R.I.	P
Funcionamiento	Si.-0,75 (DS.-0,128)	No.-0,87 (DS.-0,147)		P< 0,0001
Número Transplante	1º.-0,82 (DS.-0,158)	2º.-0,82 (DS.-0,122)		N.S.
Tiempo Isquem. Fría*	<20.-0,78 (DS.-0,148)	20-30.-0,84 (DS.-0,149)	>30.-0,86 (DS.-0,138)	N.S.
Arterias polares	Si.-0,85 (DS.- 0,139)	No.-0,81 (DS.- 0,152)		N.S.
Tiempo Vascular prolongado	Si.-0,82 (DS.-0,133)	No.-0,82 (DS.-0,153)		N.S.
Incompatibilidad A	0.-0,85 (DS.-0,131)	1.-0,80 (DS.- 0,143)	2.-0,84 (DS.- 0,169)	N.S.
Incompatibilidad B	0.-0,81 (DS.- 0,169)	1.-0,80 (DS.- 0,137)	2.-0,86 (DS.- 0,188)	N.S.
Incompatibilidad DR	0.-0,80 (DS.-0,155)	1.-0,83 (DS.- 0,148)	2.-0,88 (DS.- 0,170)	N.S.
Hipersensibilización >50%	Si.-0,69 (DS.-0,84)	No.-0,82 (DS.- 0,150)		P<0,05
Tipo Inmunosupresión	Triple.-0,82 (DS.-0,153)	Sec.-0,79 (DS.- 0,130)		N.S.
Líquido Preservación	Belzer.- 0,82 (DS.-0,149)	E-C.- 0,83 (DS.- 0,139)		N.S.

\* en horas.

Tabla 3 B.- Por parte del receptor

VARIABLE	R.I.	R.I.	R.I.	P
Edad*	<35.-0,76 (DS.- 0,136)	36-55.-0,81 (DS.- 0,147)	>55.-0,87 (DS.- 0,149)	P=0,05
Sexo	V.-0,83 (DS.- 0,159)	M.-0,80 (DS.- 0,136)		N.S.
Cruce de sexo	V-M.-0,83 (DS.- 0,153)	No.-0,81 (DS.- 0,161)	M-V.-0,81 (DS.- 0,138)	N.S.
HTA	Si.-0,83 (DS.- 0,142)	No.-0,81 (DS.- 0,156)		N.S.
Tiempo en Diálisis**	<11.-0,77 (DS.- 0,159)	12-36.-0,82 (DS.- 0,146)	>36.-0,86 (DS.- 0,133)	N.S.
Modalidad de Diálisis	HD.-0,83 (DS.- 0,146)	Pt.-0,73 (DS.- 0,141)		P<0,05
Hematocrito pretransplante	<30.-0,81 (DS.- 0,161)	>30.-0,80 (DS.- 0,146)		N.S.
Nº Transfusiones pretransplante	0.-0,78 (DS.- 0,171)	1-2.-0,81 (DS.- 0,143)	>2.-0,83 (DS.- 0,145)	N.S.
Hemodiálisis pretransplante	Si.-0,83 (DS.- 0,146)	No.-0,77 (DS.- 0,143)		P<0,05

\*.- En años, \*\*.- En meses

Tabla 4 B.- Como factor pronóstico

VARIABLE	R.I.	R.I.	R.I.	P
Plazo rechazo*	1ª.- 1,1 (DS.- 0170)	1ª.-2ª.- 0,85 (DS.- 0140)	>3.- 0,80 (DS.-0,148)	N.S
Trombosis vascular	Si.- 0,75 (DS.-0,67)	No.- 0,82 (DS.- 0,155)		N.S.
Creatinina 1 mes	Regresión múltiple, vinculación a valores de R.I.			N.S.
Creatinina 3 meses	Regresión múltiple, vinculación a valores de R.I.			N.S.
Creatinina 6 meses	Regresión múltiple, vinculación a valores de R.I.			N.S.
Proteinuria 1 mes	Regresión múltiple, vinculación a valores de R.I.			<0,05
Proteinuria 6 meses	Regresión múltiple vinculación a valores de R.I.			N.S.
HTA 1 mes	Si.-0,82 (DS.-0,162)	No.-0,80 (DS.- 0,131)		N.S.
HTA 6 meses	Si.- 0,83 (DS.-0,158)	No.-0,81 (DS.-0,142)		N.S.
Tiempo de fracaso	Regresión múltiple vinculación a valores de R.I.			N.S.

\*.- Semana

**En relación con la propia ecografía**

Se estudió la relación entre señales color y R.I. obteniéndose una P.-N.S.; si bien el grupo 1 tenía un discreto aumento del R.I. -0,87 (DS.-0,153), respecto al 2 .-0,83 (DS.-0,162) y 3 .-0,79 (DS.-0,169).

Día en que se realizó la 1era ecografía.- El análisis de regresión múltiple no fue significativo, al igual que el logístico con categorización: Día 1-2.- 0,79 (DS.-0,137); Día 3-4.- 0,86 (DS.- 0,164);

Día 4-7.- 0,80 (DS.- 0,138). Cuando se ampliaron contrastes se obtuvo una significación del aumento del R.I. en el 2<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> día, con una  $P < 0,03$ .

Se realizó un análisis de regresión múltiple y posteriormente regresión logística tratando de determinar cuales son los factores que determinan en mayor grado el aumento del R.I. empleándose como variables.- El día en que se realizó la 1era ecografía, Edad donante, Edad receptor, Función o no del riñón, Tiempo de isquemia fría, Inestabilidad hemodinámica y tipo de diálisis del receptor.- Nuestros resultados finales se exponen a continuación.-

**Tabla 6.- Estudio de regresión múltiple**

VARIABLE	B	95% INTERVALO CONFIANZA	BETA	P
edad receptor	,060095	,025602 ,094587	,277420	<0,001
función 1er eco	,107010	,056749 ,157541	,348810	<0,0005
tipo diálisis	-,075963	-,147002 -,004923	-,176082	<0,05
constante	,810823	,541402 0,810823		<,0001

**Tabla 7.- Estudio de regresión logística**

VARIABLE	B	SE	R	EXP B	P
función 1er eco	1,2435	,4266	,2087	3,4679	<0.05
Edad receptor 1	1,0071	,5229	,1070	2,7375	<0.05
Edad receptor 2	1,4490	,6056	,1580	4,2588	
constante	-1,0684	,5146			

\*.- Edad entre 36-55 años; \*\* Edad > 55 años.

La no función renal y en menor medida la edad del receptor y el tipo de diálisis resultaron ser las variables de mayor significación en el estudio de regresión múltiple; siendo la no función y la edad del receptor las variables que presentaban una mayor relación en el estudio de regresión logística.

### **Valoración del R.I. en los distintos tipos de patología del injerto**

Los resultados del estudio del R.I. en las distintas patologías médico-inmunológicas en el post-operatorio reciente son los siguientes:

#### **Rechazo agudo tubulo-intersticial**

26 casos, con un R.I. que oscilaba entre 0,67 e inversión de la diástole, con una media de 0,91 y una DS de 0,1340. En 4 casos el R.I. era bajo (<0,75), en 6 casos se situaba entre 0,8-0,9; en 6 casos entre 0,9-1; en 4 casos se asociaba a bloqueo diástolico (1), y en 6 casos mostraba inversión diástolica (>1).

#### **Rechazo Vascular**

10 casos, con un R.I. oscilando entre 0,86 e inversión diástolica con un media de 0,99 y una DS de 0,0885. En tres casos se situaba entre 0,86-0,91, 4 casos con bloqueo diástolico y 3 casos con inversión diástolica.

#### **Necrosis Tubular Aguda**

En 32 pacientes se confirmó histológicamente la presencia de NTA. El R.I. osciló entre 0,6 e inversión diástolica con una media de 0,8 y una DS de 0,1379. En 11 pacientes el R.I. era < 0,75, en 12 oscilaba entre 0,75-0,9; 2 presentaban un R.I.=1 y 2 inversión diástolica.

#### **Toxicidad a la ciclosporina**

Se demostraron histológicamente 2 casos de TCS, con un R.I. de 0,91 y 0,74 respectivamente, así como 3 casos de TCS+ NTA con un R.I. de 0,62, 0,84 y 0,85.

#### **Grupo control**

Mostraba un R.I. que oscilaba entre 0,62 y 0,7, con una media de 0,64 y una DS de 0,350.

Se efectuó análisis estadístico para tratar de determinar si existían diferencias entre el grupo de rechazo tubulo-intersticial, Rechazo vascular, Necrosis tubular aguda y control. Hemos hecho para ello una valoración de contrastes según Test de Scheffe, observándose diferencias significativas

entre el grupo de rechazo vascular (0,99), con respecto al rechazo intersticial (0,91) y NTA (0,83) y de todos estos respecto al grupo control (0,64).

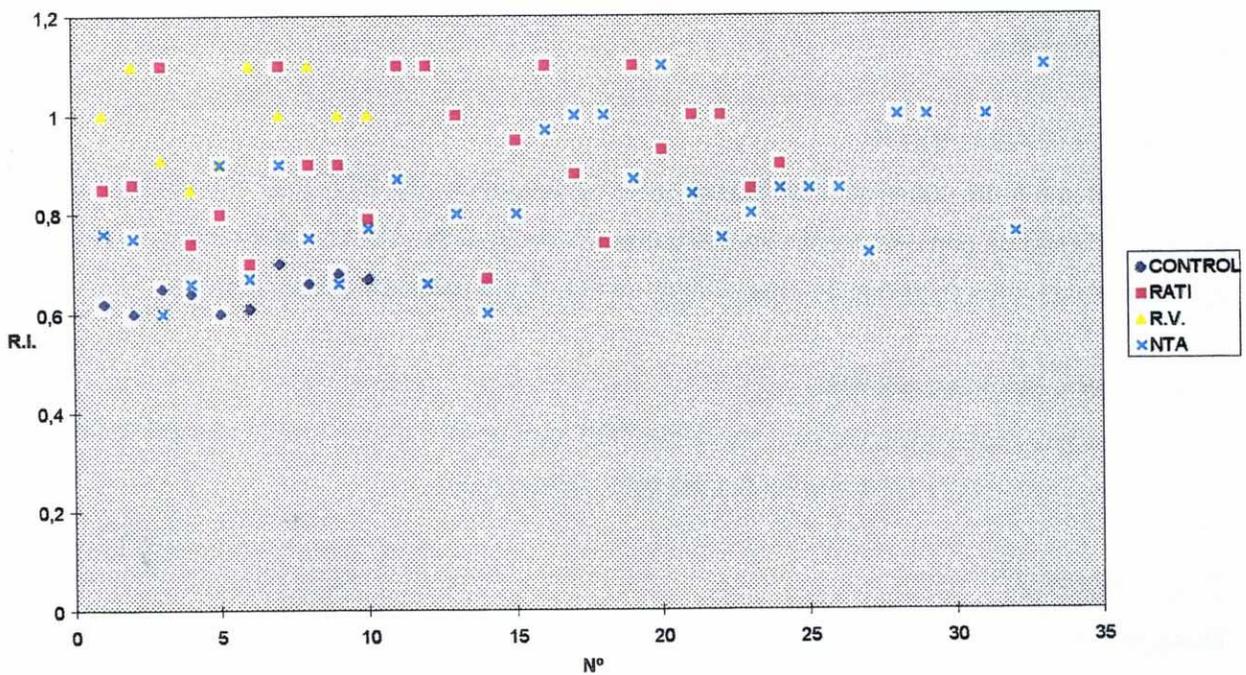
Los resultados globales del estudio del R.I. en la patología médico-inmunológica se exponen en la tabla 8 y gráfico 1.-

**Tabla 8.- R.I. en patología médico-inmunológica**

Patología	Nº	R.I. medio	D.S.
RATI	26	0,91	0,1340
RV	10	0,99	0,885
NTA	32	0,83	0,1379
CONTROL	10	0,64	0,350

**Gráfico1.-**

**R.I. EN LAS DISTINTAS PATOLOGIAS**

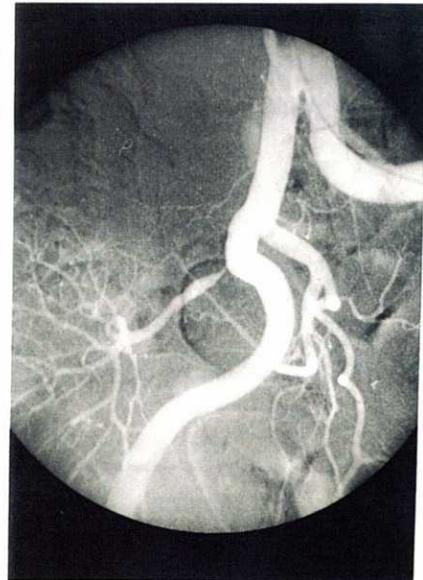
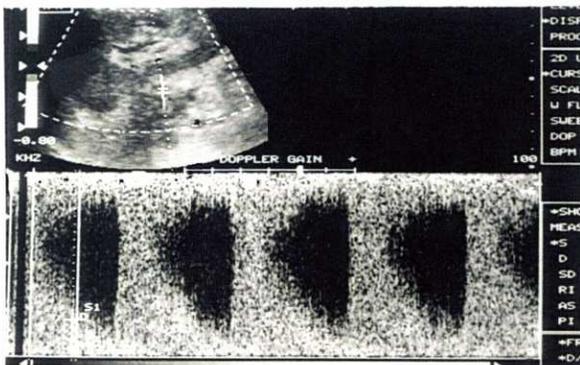


## PATOLOGIA VASCULAR PROPIAMENTE DICHA

### Estenosis de arteria renal principal

25 pacientes cumplían los requisitos para el diagnóstico de esta patología desde el punto de vista ecográfico (Figura 4). En 3 casos recientemente operados, se observó una modificación espontánea del espectro Doppler de patológico a normal en el plazo de 2 semanas, por esta razón se les llamó estenosis transitorias.

Figura 4 A y B



**Figura 4.-** Estenosis de ARP.- A.- Elevación del pico sistólico (7,5 KHZ), gran turbulencia con relleno de espectro y fenómeno de aliasing (Proyección de parte del espectro en dirección inversa en el reborde superior). B.- La arteriografía confirma la presencia de estenosis crítica a nivel del ostium arterial.

Un total de 10 pacientes presentaban estenosis severas (>75%), 4 de ellas detectadas el primer mes post-transplante, y el resto entre la 14 y 70 semanas.

Se observaron estenosis moderadas (50-70%) en 5 pacientes, 2 de ellos en el primer mes y el resto del segundo al tercer mes.

Acodaduras eran la causa de las alteraciones en 6 pacientes, 5 en el primer mes y 1 en el tercero.

En un paciente con injerto pediátrico no se demostró estenosis significativa.

Durante el periodo de estudio no se demostró arteriográficamente en este grupo de pacientes ninguna estenosis que no hubiese tenido sospecha ecográfica.

Para tratar de valorar si era posible diferenciar ecográficamente entre estenosis severas, moderadas y acodaduras se analizaron como variables: Velocidad a nivel de la arteria renal principal, tiempo de aceleración sistólica medido a nivel de arterias segmentarias y arcuatas, pico sistólico, y R.I. medidos a nivel de arterias interlobares; para ello se realizó un Test de Scheffe con nivel de significación 0,05.

En las siguientes tablas y gráficos exponemos los resultados obtenidos del estudio de los diferentes parametros en los distintos sustratos de estenosis de ARP.-

**Tabla 9.**

<b>Velocidad *</b>	<b>Mínima</b>	<b>Máxima</b>	<b>Media</b>	<b>DS</b>
Esten. severa	120	282	196	21,28
Esten. moderada	122	229	196	19,23
Acodaduras	160	164	134	10,30

\* en Cms/s

P.- N.S.

Gráfico 2.-

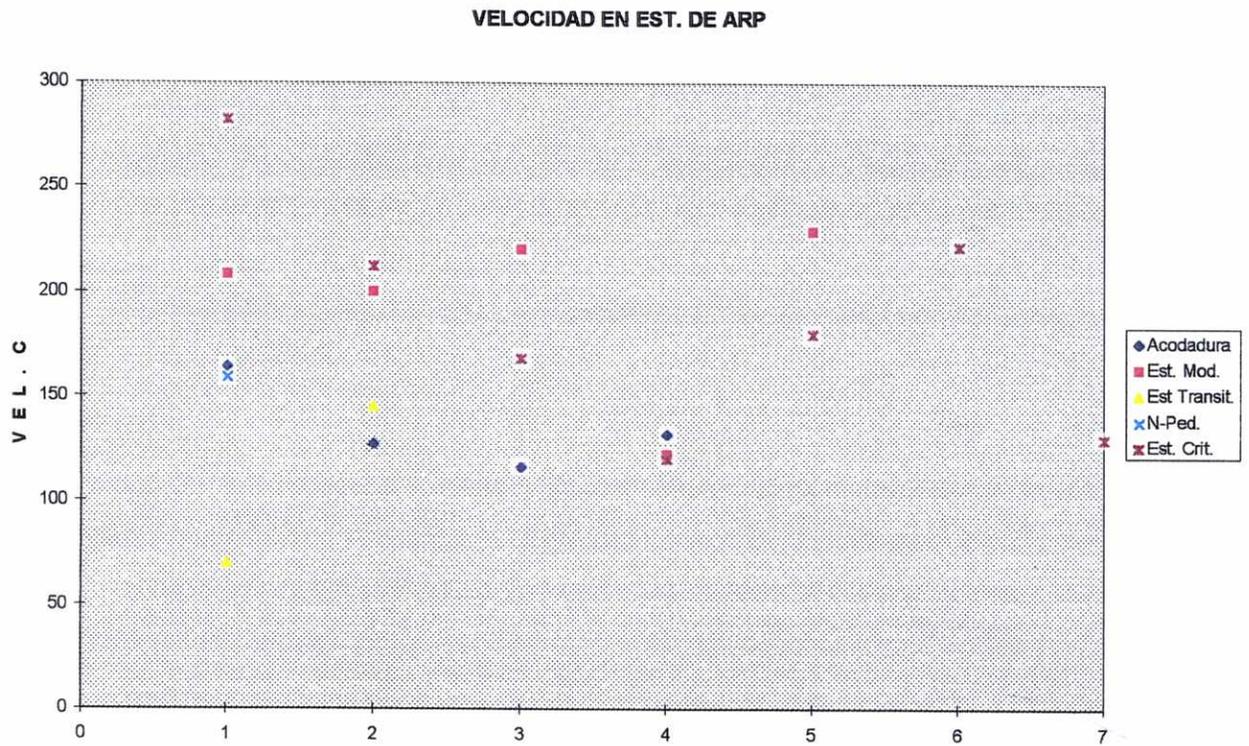


Tabla 10.-

Tiempo de Aceleracion Sistolica *	Mínimo	Máximo	Medio	DS
Estenosis Severa	0,05	0,2	0,09	0,0519
Estenosis Moderada	0,02	0,1	0,056	0,0365
Acodadura	0,04	0,15	0,0418	0,0171

\*.- en s

P.-N.S.

Gráfico 3.-

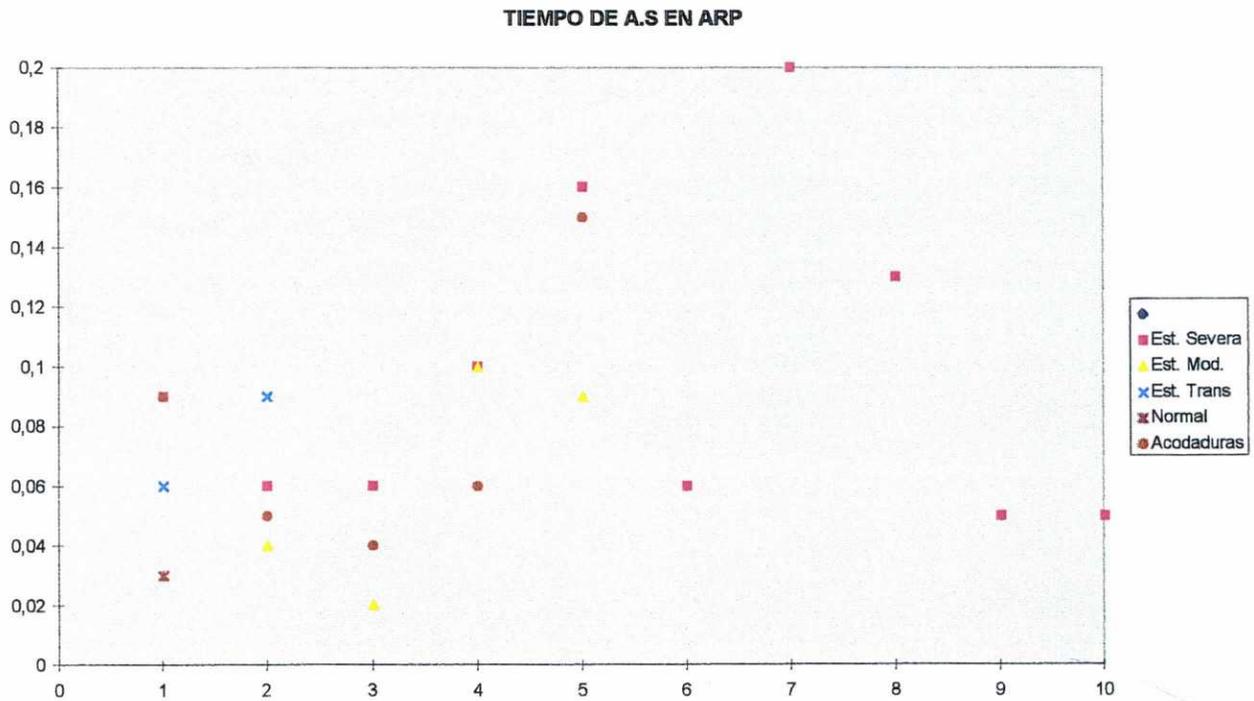


Tabla 11.-

Pico sistólico *	Mínimo	Máximo	Medio	DS
Estenosis Severa	0,48	0,9	0,71	0,7896
Estenosis Moderada	0,62	0,92	0,75	0,7909
Acodaduras	0,5	0,8	0,67	0,1908

\*.- en KHZ

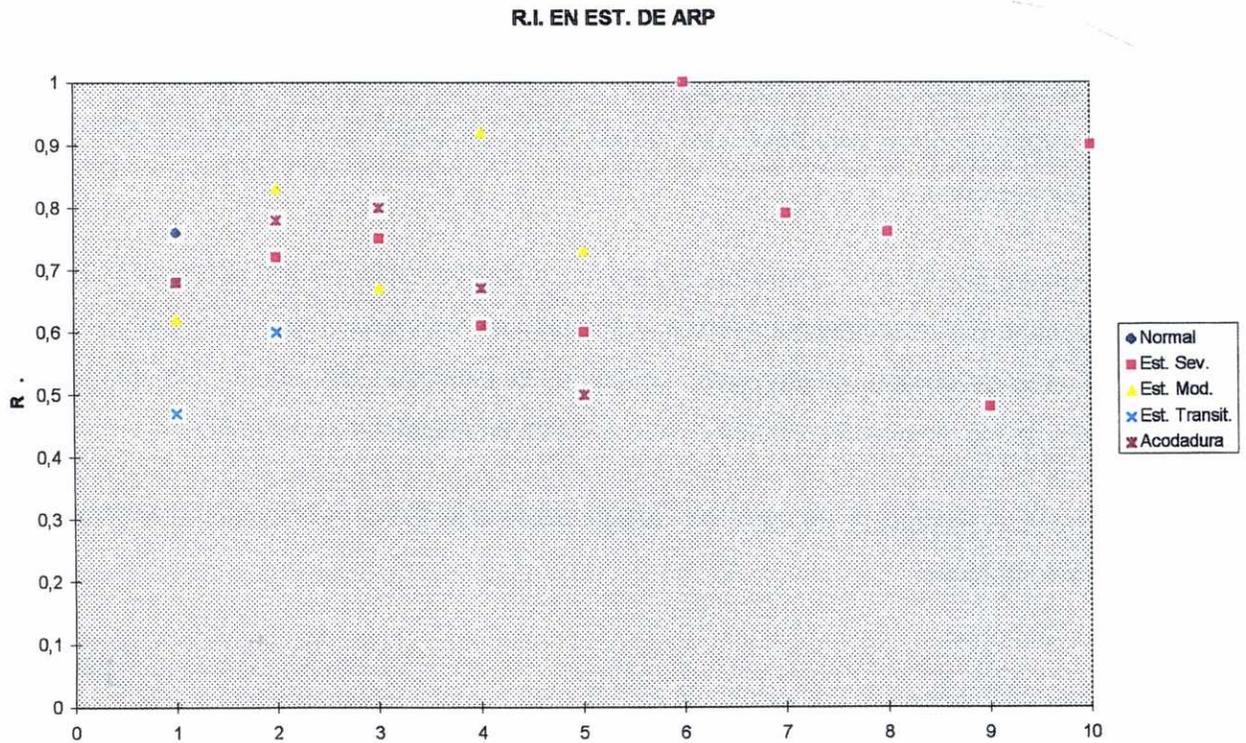
P.- N.S.

Tabla 12.-

R.I.	Mínimo	Máximo	Medio	DS
Esten. Severas	0,48	1	0,71	0,1323
Esten. Moderadas	0,62	0,92	0,75	0,1214
Acodaduras	0,5	0,8	0,67	0,1802

P.-N.S.

Gráfico 4.-



Por lo tanto, ninguno de estos cuatro criterios es útil para diferenciar entre estas posibles patologías.

### Evolución

En 2 casos se realizó angioplastia con buenos resultados, 4 fueron intervenidos quirúrgicamente con evolución favorable. Se produjo trombosis de arteria renal en 6 casos: 2 espontáneas, 2 secundarias a angioplastia y 2 aceleradas por la cirugía correctora. El resto de los pacientes está siendo controlado clínicamente.

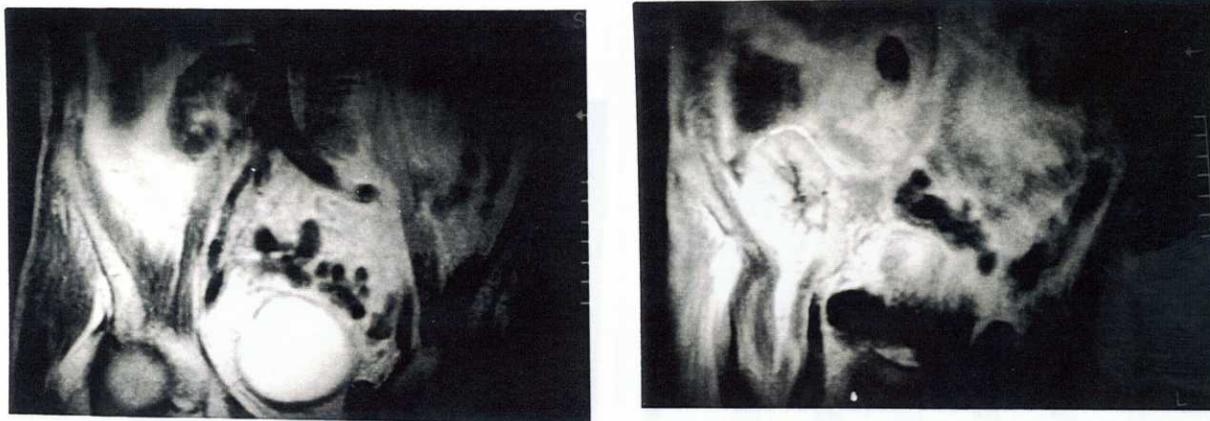
### **Trombosis de Arteria renal**

Se detectaron 7 casos, 1 en riñón de donante pediátrico y 6 de adultos. En 5 casos la trombosis se produjo en injerto con arteria única y en 2 con arteria doble. En 5 casos la alteración se produjo en las dos primeras semanas y en los dos restantes entre el segundo y tercer mes. Un riñón, trombosado el primer día presentaba una atrofia marcada mostrando el resto, incluido el pediátrico, calibre y morfología compatible con la normalidad.

En todos los casos de injertos con arteria única, se observó en la ecografía un riñón mudo con ausencia completa de señales color. En uno de los casos con arteria doble se observó asimismo ausencia completa de flujo, demostrándose en estudio arteriográfico la persistencia de una mínima arteria polar superior que vascularizaba un renúnculo residual que abarcaba escasamente el casquete superior. En el otro riñón con arteria doble persistían señales vasculares en polo y región interpolar superior.

Se efectuó estudio de RM en 4 casos demostrando los injertos mala diferenciación cortico-medular y como dato primordial ausencia completa de captación de contraste (Figura 5 A y B). En los 2 de riñones con arterias dobles, se demostró asimismo la extensión del infarto, correlacionándose perfectamente con la distribución esperada por la lesión en el estudio arteriográfico.

Todos los casos, a excepción de los 2 con arteria doble que fueron estudiados con arteriografía, fueron nefrectomizados.

**Figura 5 A y B**

**Figura 5.- TAR.-** A.- Paciente al que se le transplantaron dos injertos de donante pediátrico. El riñón situado cranealmente, poco accesible al estudio ecográfico, muestra una ausencia completa de captación. B.- Buena captación de contraste en el injerto colocado caudalmente.

### **Trombosis de Vena renal principal**

Se detectaron 10 trombosis venosas, una de ellas de causa inmunológica. En 9 casos la alteración se produjo en la primera semana en riñones con función comprometida. En 4 de los injertos se observaba un aspecto muy globuloso en ecografía de escala de grises, 2 presentaban un moderado aumento de tamaño y en 4 el riñón presentaba dimensiones compatibles con la normalidad. En 5 se observaba hiperecogenicidad, 3 eran hipoecoicos y 2 presentaban ecogenicidad normal.

En todos los injertos se observó un aumento marcado del R.I., con área de inversión diastólica superior al 50% (Figura 6 A) y ausencia completa de flujo venoso.

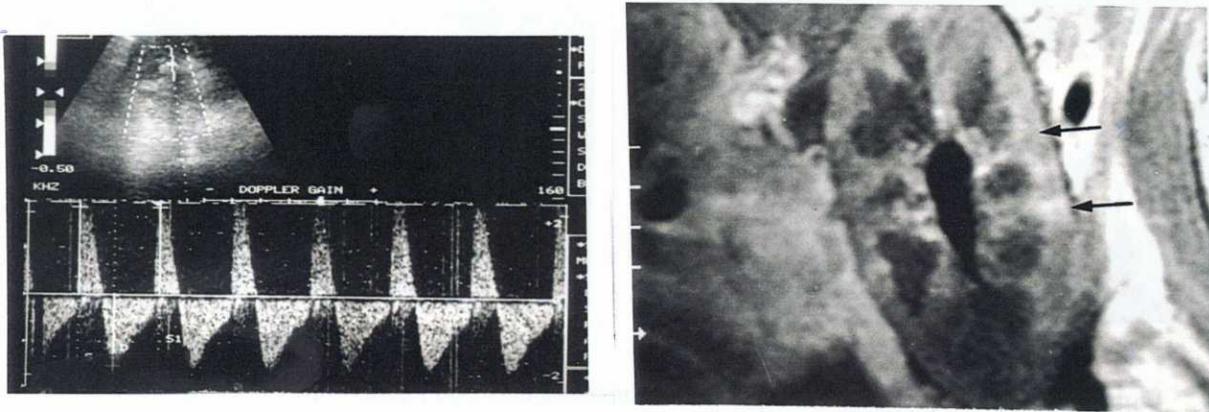
En 2 pacientes se realizó estudio de RM, presentando uno de ellos morfología compatible con la normalidad con buena diferenciación cortico-médular, ausencia completa de captación de contraste en el estudio dinámico con tinción tardía de pequeñas áreas parcheadas (Figura 6 B). El otro paciente con rechazo inmunológico presentaba un riñón muy globuloso con mala diferenciación cortico-médular, áreas de hemorragia y nula captación.

En 2 casos se realizó arteriografía con el diagnóstico erróneo de trombosis de arteria renal.

Se observó rotura renal en un paciente presente como hematoma adyacente a polo superior.

Todos los casos fueron nefrectomizados.

**Figura 6**



**Figura 6.-** A.-TVR con inversión diastólica que supera el 50% del área del espectro. B.- RM tardía ponderada en T1 tras inyección de Gadolinio. Riñón de tamaño normal, con zonas parcheadas de captación de contraste (Flechas) y pirámides prominentes.

### Pseudoaneurismas

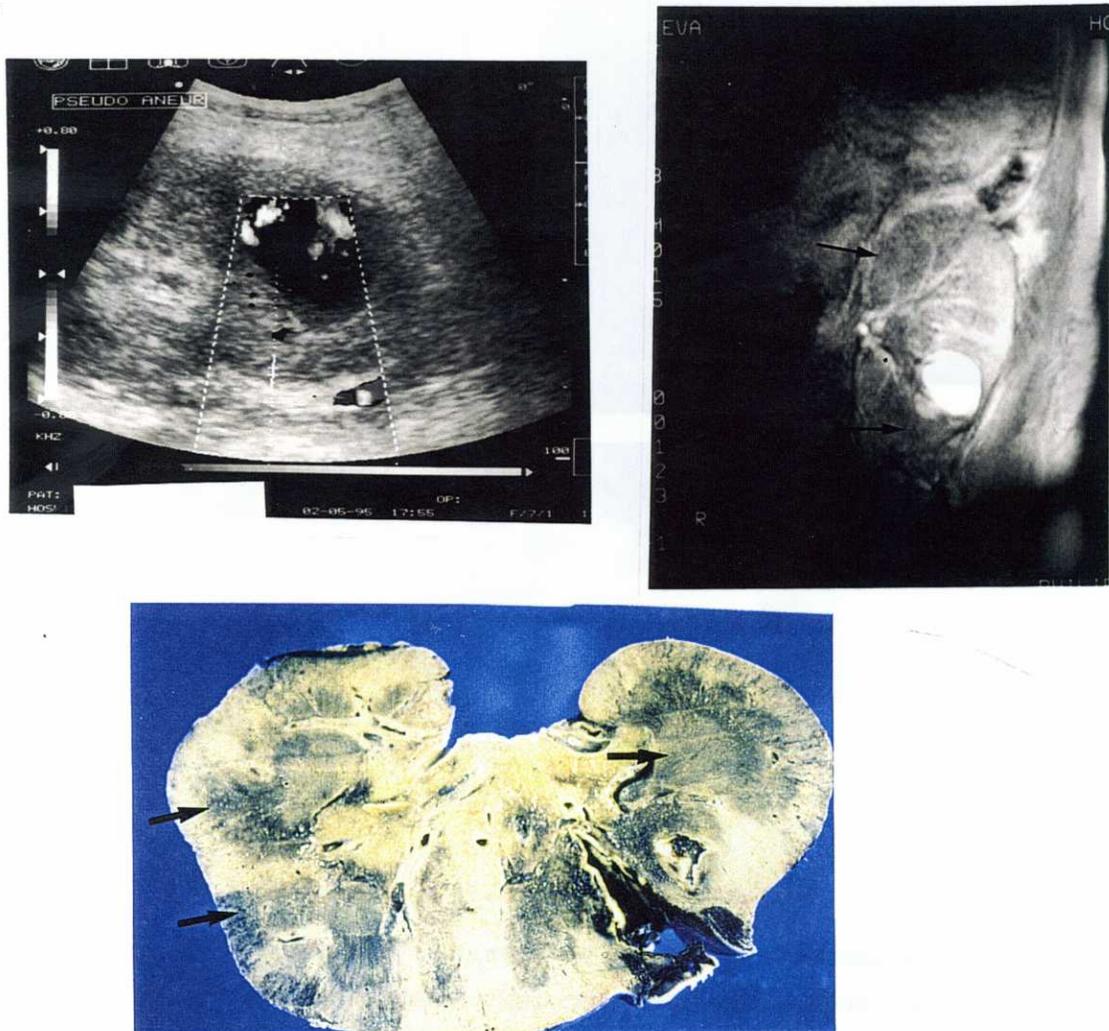
Se demostró la presencia de 3 pseudoaneurismas, en la 2, 7 y 20 semana; uno de ellos intrarrenal, post-punción, en un paciente con rechazo vascular y los otros dos de origen micótico por aspergillus en receptores del mismo donante, asentando en íliaca externa y ostium de la arteria renal respectivamente.

El aneurisma intrarrenal se presentó como un área anecoica de 3 cms de diámetro, de aspecto quístico, con relleno de color y presencia de un gran flujo turbulento ( Figura 7 A). El estudio de RM realizado posteriormente, mostró la lesión con ausencia total de señal en secuencias espin-eco, y posterior toma de contraste en la fase dinámica, evidenciándose asimismo la presencia de múltiples zonas no captantes en el injerto (Figura 7 B), confirmadas como infartos en la pieza macróscopica (Figura 7 C).

Los aneurismas micóticos se presentaron como zonas de engrosamiento tisular heterogeneo, de bordes irregulares (Figura 8 A), adyacentes a la arterias renal principal e íliaca externa respectivamente, que en el estudio con Doppler-color mostraban discreta dilatación y gran turbulencia. Ambos casos fueron confirmados arteriográficamente (Figura 8 B) y posteriormente

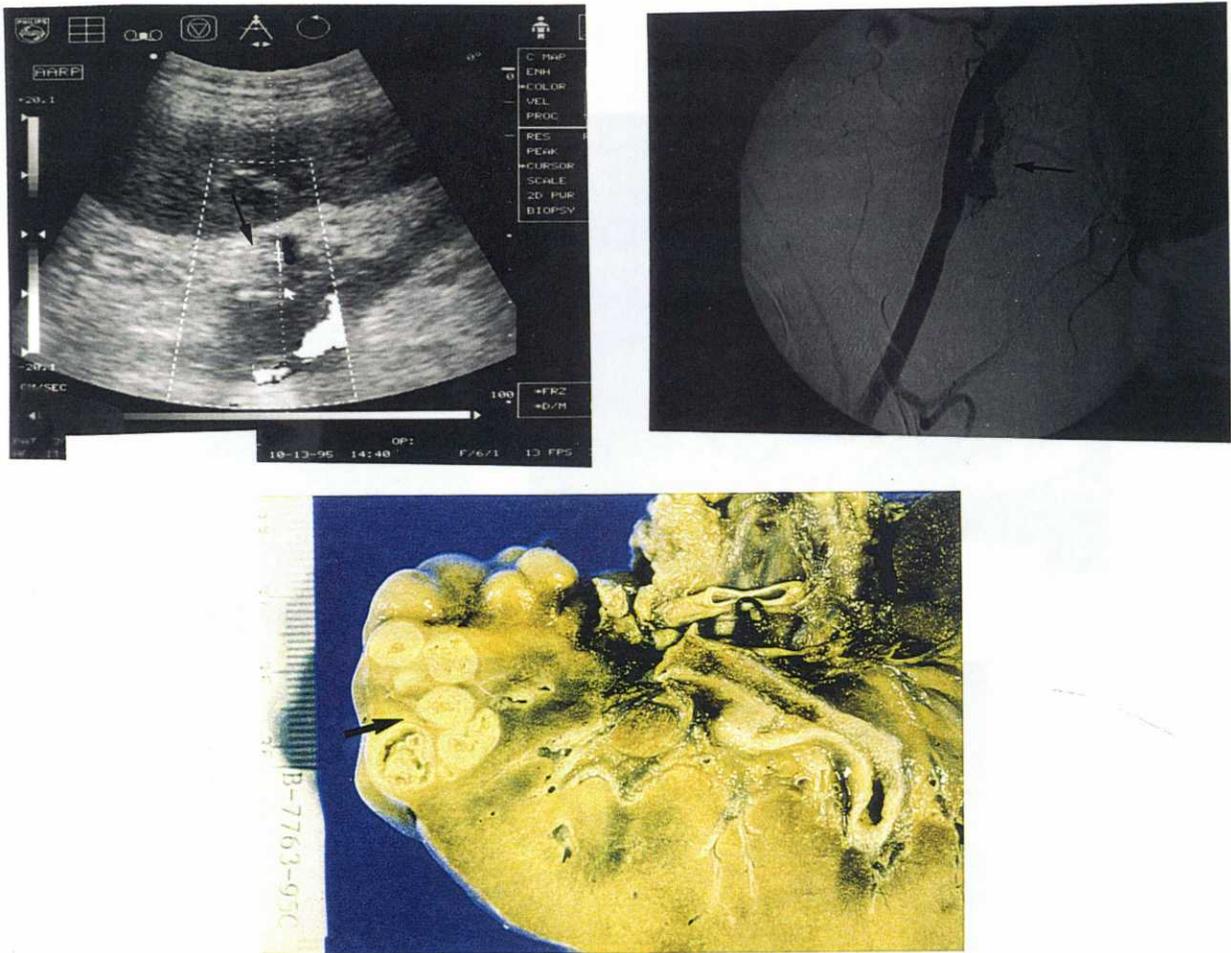
nefrectomizados, encontrándose abscesos por aspergilus en el polo superior de uno de ellos (Figura 8 C).

**Figura 7**



**Figura 7.-** Pseudoaneurisma intrarenal.- A.- Imagen quística a nivel del polo inferior que se rellena de color con datos de flujo turbulento. B.- RM dinámico tras inyección de Gadolinio. Relleno de contraste del pseudoaneurisma. Ausencia de captación en polo superior e inferior, indicando áreas de infarto (Flechas), que sin embargo contrastaban tardíamente en el estudio tardío. C.- Pieza macroscópica mostrando el pseudoaneurisma en polo inferior y zonas necrosadas en polo superior e inferior (Flechas).

Figura 8



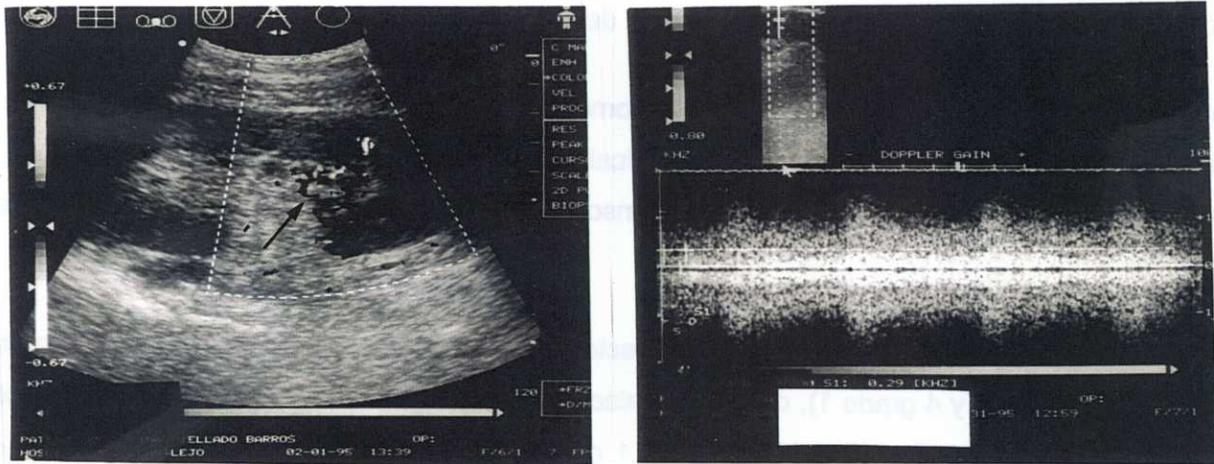
**Figura 8.-** Pseudoaneurisma extrarenal por aspergilus.- A.- Colección heterogénea adyacente a la arteria ilíaca externa, que muestra una discreta dilatación y borde irregular (Flecha). B.- El estudio vascular confirma la presencia del pseudoaneurisma con bordes dentados por destrucción de la pared vascular (Flecha). C.- La pieza de nefrectomía muestra múltiples abscesos por aspergilus en polo superior (Flecha).

### Fístulas Arterio-Venosas

Secundarias a biopsias previas.- 4 en pacientes con NTA, 3 en pacientes con RATI y 1 en paciente con estenosis de ARP. Todas ellas se presentaban como imágenes tubulares, con flujo turbulento en el mapa color y espectro (Figura 9 A), así como arterialización de la vena que presentaba un flujo pulsátil sincrónico con la arteria (Figura 9 B). El R.I. presentaba en 5 una caída con respecto a estudio previo inmediato, en 2 casos no se modificó persistiendo el bloqueo diástolico (R.I.=1), y

en 1 caso ( con estenosis arterial) el R.I. (0,69) no pudo compararse por ausencia de exploración previa.

**Figura 9**



**Figura 9.-** Fístula arterio-venosa.- A.- Imágenes tubulares de trayecto sinuoso que se rellenan de color (Flecha). B.- La vena de drenaje muestra una arterialización de su espectro, con flujo púlsatil y marcada turbulencia.

Todas estas lesiones desaparecieron en un plazo de 1 semana, a excepción de 1 que tardó 4 semanas en desaparecer. Solamente 1 tiene confirmación angiográfica realizada para descartar estenosis de arteria renal, ya que el resto no presentaron hallazgos clínicos que justificaran exploraciones vasculares complementarias. En un estudio de RM realizado por otras razones se confirmó asimismo la presencia de otra fístula, que se presentaba como un pequeño nódulo vacío de señal en todas las secuencias.

### Infartos

A lo largo del periodo de estudio se detectaron 42 injertos con alteraciones en el mapa vascular ecográfico sugestivas de isquemia (disminución o desaparición generalizada o focal de las señales color) , de ellos 11 con sospecha ecográfica de infarto ( ausencia total de flujo) completo (grado 3), 12 con sospecha de infarto afectando a un área extensa.- 1/3 o más del injerto (grado 2) y 6 con sospecha de infarto pequeño .- menor de 1/3 ( grado 1).

Se realizó estudio de MR en 32 casos de isquemia diagnosticada ecográficamente ( 8 rechazos vasculares, 8 RATI, 7 NTA, 2 NTA+TCS, 4 Trombosis de arteria renal, 2 trombosis venosas y 1 vasculopatía obliterante), con repetición del mismo en 3 casos. Asimismo en 15 casos de

pacientes con estudio ecográfico normal, aunque con patología renal de base (1 RATI, 1 Aspergilosis, 10 NTA y 2 NTA+ TCS) se realizó estudio de MR para valorar la presencia de posibles infartos que pasaran desapercibidos en el estudio ecográfico, 2 de ellos con repetición. Por lo tanto se realizaron 52 exploraciones de MR, casi todas ellas en el mismo día y la totalidad, a excepción de las repetidas, en la misma semana de la exploración ecográfica.

Se diagnosticaron 24 infartos presentándose como áreas sin captación de contraste, 7 de ellos completos (grado 3), incluyendo 3 necrosis corticales, una de ellas subcapsular (Figura 10 A) y 2 completas (Figura 11 A y B) ( grado 3), 10 extensos (grado 2) (figura 12 A y B) y 7 focales (grado 1).

Se estudiaron asimismo 17 piezas de nefrectomía (7 infartos totales, incluyendo necrosis corticales, 7 grado 2, y 4 grado 1), que se correlacionaron con los estudios anteriores. En 4 casos la confirmación fue arteriográfica ( 2 grado 3, 1 grado 2 y 1 caso normal). En otros 2 casos se confirmó la presencia de infarto con estudio biopsico pero no fue posible cuantificar la extensión. En el resto de los casos la confirmación fue clínica.

Se confirmaron en estudio de pieza de nefrectomia 2 casos de falsos positivos arteriográficos con vasculopatía periférica pero sin infarto que fueron verdaderos negativos en RM. Asimismo hubo un inexplicable falso positivo anatómo-patológico de necrosis cortical completa en estudio biopsico, realizado en varios puntos durante una reintervención de un injerto, que tuvo un funcionamiento normal posteriormente y que fue verdadero negativo en RM.

En los estudios de RM realizados de control, llama la atención la desaparición de la imagen de necrosis subcapsular en un caso (Figura 10 A y B), y la modificación de la extensión de las áreas de infarto en otro. En el tercer paciente el infarto permanecía con la misma morfología y extensión.

Se realizaron estudios de medicina nuclear en 38 casos con DTPA y en 3 de estos con DMSA. Se detectaron 3 necrosis totales, 1 grado 2 y 5 grado 1. Dado que nuestro hospital no posee servicio de medicina nuclear los pacientes deben ser enviados a otro centro para realizar la exploración, ello implica en mucho de estos casos separación en el tiempo entre estos procedimientos por lo que hemos desechado efectuar correlación con este parámetro.

Figura 10



**Figura 10.-** Necrosis cortical subcapsular.- A.- RM ponderada en T1 tras administración de contraste. Halo hipointenso periférico que se comprobó en la pieza de nefrectomía correspondía a una fina capa de necrosis subcapsular (Flechas). B.- En estudio de control efectuado con 2 semanas de intervalo se observa desaparición del halo hipointenso.

Figura 11



**Figura 11.-** Necrosis cortical completa.- A.- RM ponderada en T1 tras administración de contraste. Halo hipointenso extendiéndose en la localización de la cortical periférica y septal. B.- Perfecta correlación con la pieza macroscópica.

**Figura 12**

**Figura 12.-** Infarto renal secundario a trombosis de ARP .- A.- RM sagital contrastada, ponderada en T1: Ausencia de captación en polo inferior y región interpolar, con pequeño renúnculo captante residual en polo superior irrigado por arteria accesoria (Flechas). B.- Los cortes axiales permiten determinar con exactitud la cantidad de tejido vascularizado residual.

Para valorar la fiabilidad de cada método diagnóstico y la correlación entre ellos se ha efectuado un estudio estadístico.

En primer lugar se ha comparado la correlación entre los hallazgos ecográficos y de RM, mediante Índice de Kappa.- observándose un valor de 0,40806, lo que constituye una correlación relativamente pobre, solamente coincidente en 27 casos y diferente en 21 ( Ver tabla 12 ).

Tabla 12.-

ECOG ecografía por RNM resonancia nuclear magnética

RNM

		RNM				Row Total
		0	1	2	3	
ECOG	3	2	2	1	7	12 25,5
	2	5		7		12 25,5
	1	5	2			7 14,9
	0	11	3	2		16 34,0
Column Total	23 48,9	7 14,9	10 21,3	7 14,9	47 100,0	

Aproximada

Estadística Significanciòn	Valor	ASE1	Val/ASE0
Kappa	,40806	,09918	4,81414

Cuando se comparó el estudio ecográfico con los casos confirmados anatómo-patológicamente y arteriográficamente, se obtuvo un valor de Kappa de 0,51803, coincidiendo en 14 casos y difiriendo en 7 ( Ver tabla 13 ) .-

**Tabla 13.-**

ANA\_PA anatomía patológica por ECOG ecografía

ECOG

ANA_PA					Row
	0	1	2	3	Total
3			1	7	8 38,1
2	2		5	1	8 38,1
1	1	1		2	4 19,0
0	1				1 4,8
Column Total	4 19,0	1 4,8	6 28,6	10 47,6	21 100,0

Aproximada

Estadística Significación	valor	ASE1	Val/ASE0
Kappa	,51803	,13473	3,96894

La correlación entre RM y los casos confirmados anatómo-patológicamente y arteriográficamente, presentaba un valor de Kappa de 0,86139, por lo tanto excelente, coincidiendo en 19 y difiriendo en 2, uno de ellos con sospecha de infarto en el estudio dinámico aunque no demostrado en el tardío y otro con sospecha de grado 2 y presentación en posterior nefrectomía con un grado 3, lo que simplemente puede ser debido a posterior evolución del proceso. Existe pues una excelente correlación entre MR y anatomía patológica para el diagnóstico de infartos ( Ver tabla 14 ).-

Tabla 14.-

ANA\_PA anatomía patológica por RNM resonancia nuclear magnética

RNM

		0	1	2	3	Row Total
ANA_PA	3			1	7	8 38,1
	2	1		7		8 38,1
	1		4			4 19,0
	0	1				1 4,8
Column Total		2 9,5	4 19,0	8 38,1	7 33,3	21 100,0

Aproximada

Estadística Significación

Valor

ASE1

Val/ASE0

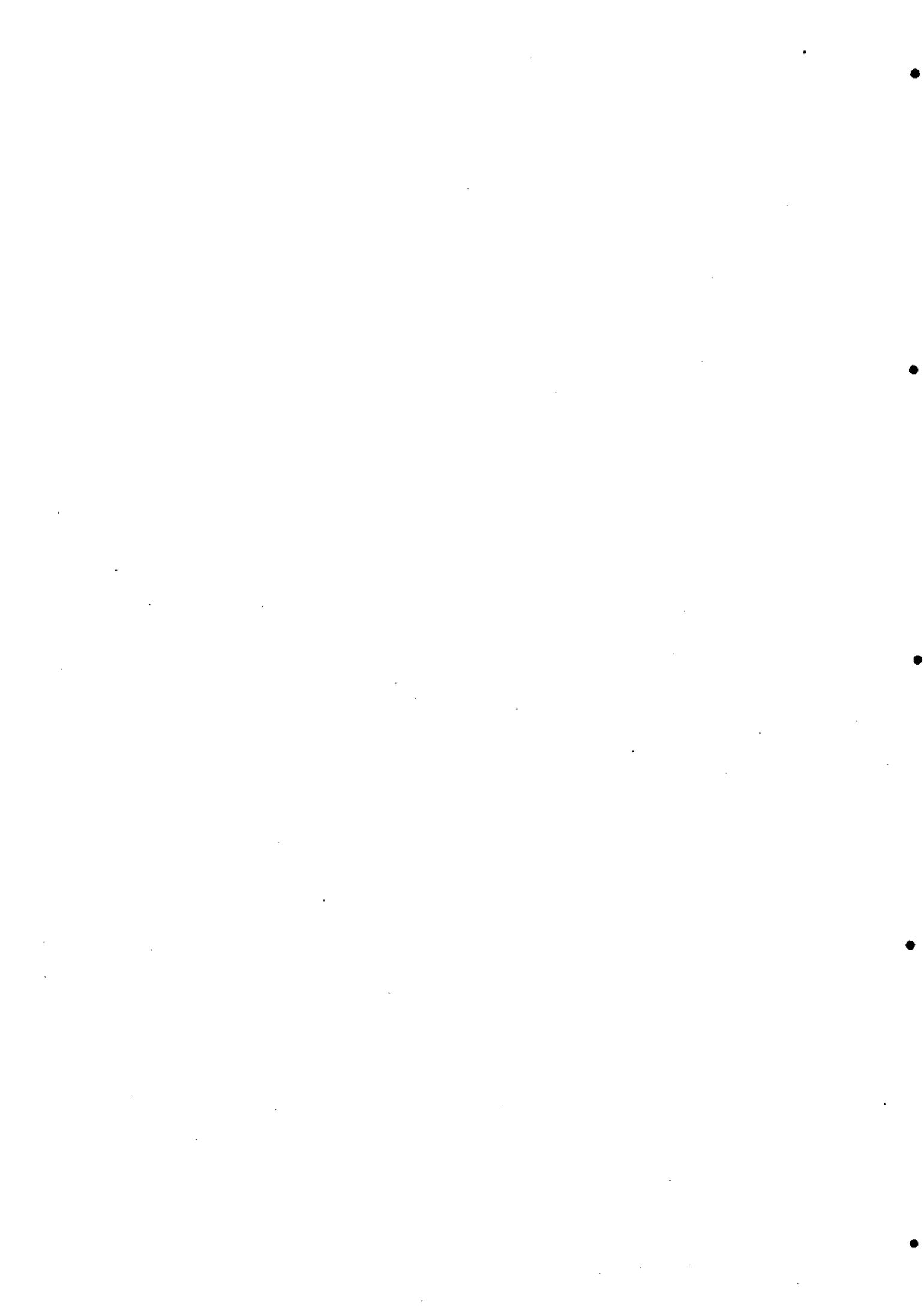
Kappa

,86139

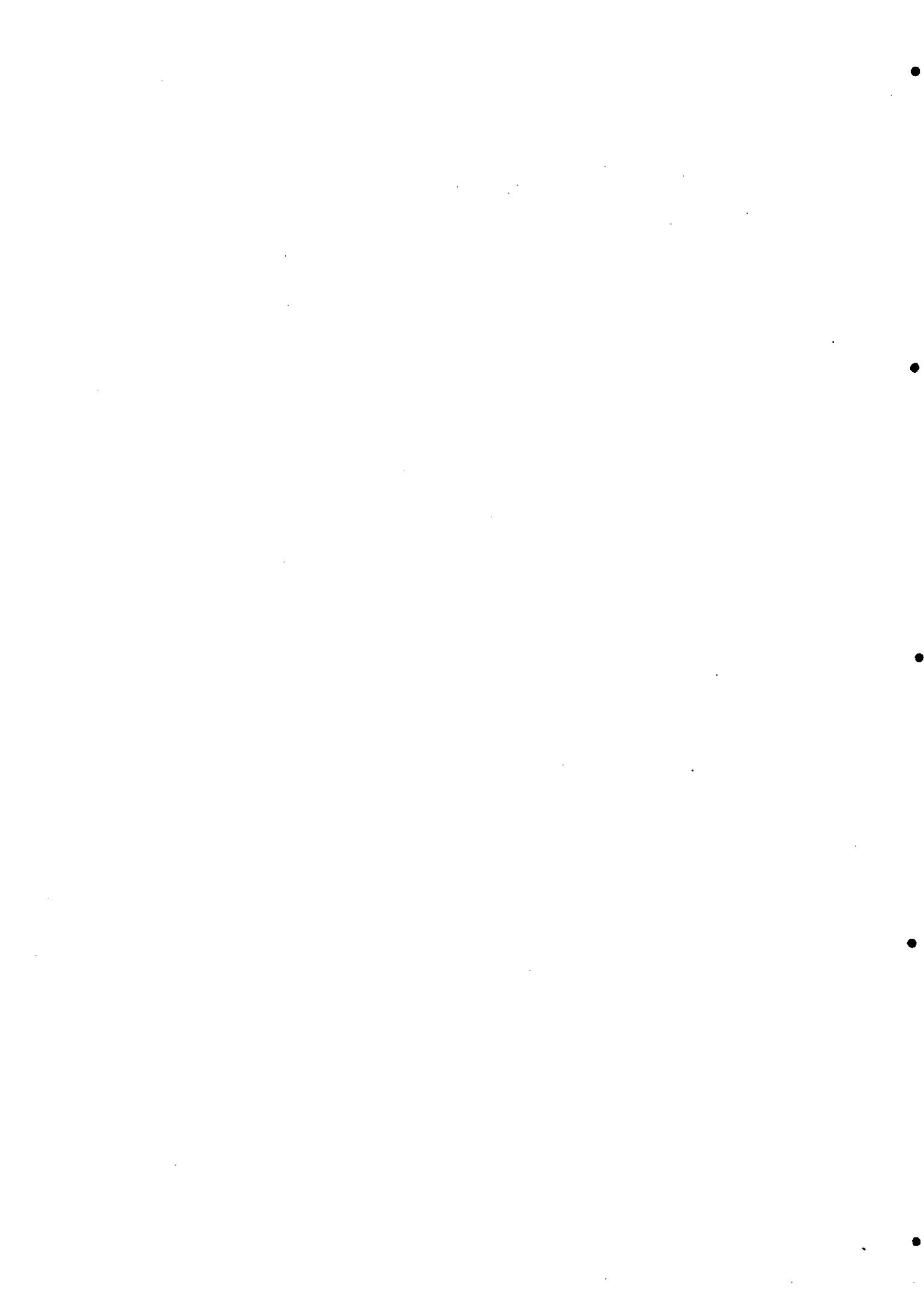
,09280

6,14014

Finalmente se correlacionó mediante análisis de regresión múltiple el daño del injerto medido mediante la elevación de creatinina plasmática una vez pasado el episodio de patología aguda y los hallazgos en ecografía y RM, apreciándose un valor de P no significativo en el primer caso, mientras que la correlación con los hallazgos de RM presentaban un valor de  $P < 0,05$ , existiendo por lo tanto vinculación estadística.



**DISCUSSION**



## DISCUSION

### **Factores que determinan variaciones del R.I. en la primera ecografía**

En la primera parte de nuestro estudio, hemos tratado de determinar las variables que determinan las modificaciones observadas en la resistencia vascular utilizando para ello una población de pacientes con un importante número de donantes sub-óptimos. Este tipo de injertos presenta un elevado riesgo para el desarrollo de NTA importante como queda demostrado por el gran número de riñones con no función inicial o nunca funcionantes.

Para la valoración del grado de resistencia vascular renal hemos empleado el R.I. y desechado el P.I. ya que el primero resultó en todo momento una medición más fiable (82, 102), en la que nosotros podíamos fijar los valores de los parámetros sobre la propia curva. El índice de pulsatilidad obtenía ocasionalmente resultados absolutamente irreales, fundamentalmente en aquellos casos en los que la curva no era absolutamente nítida y el sistema del programa era incapaz de fijar con exactitud los valores.

Observamos que no existía una relación lineal entre el R.I. y el grado de NTA, evidenciándose casos con afectación muy severa e índices de resistividad bajos y viceversa, por lo que hemos tratado de determinar entre los múltiples factores que pueden agravar el desarrollo de NTA, aquellos que pueden influenciar asimismo el R.I. como expresión de patología renal.

Del estudio estadístico realizado los factores más significativos han resultado.- La función del riñón durante la 1era ecografía, la edad del receptor y el tipo de diálisis.

Los riñones no funcionantes y por lo tanto aquellos que presentaban una NTA más severa son los que tenía un R.I. más alto (0,87) con respecto a los funcionantes (0,75) y por supuesto respecto al grupo control (0,64). Esta apreciación esta de acuerdo con trabajos previamente publicados (132, 138, 146), observándose sin embargo casos de R.I. bajo en pacientes con severas NTA y prolongados tiempos de fracaso renal, y por otra parte, función renal inicial en 3 de los 16 pacientes que presentaban inversión diástolica, por lo que aunque este factor juega un papel importante, no es la causa última de la elevación de la resistividad.

La edad del receptor tiene también una correlación significativa, quizás en relación con una mayor sensibilidad de estos pacientes al efecto vasoconstrictor de la ciclosporina, ya que el nº de años

del receptor no parecen constituir un factor importante en cuanto al desarrollo de NTA (193). No se ha encontrado sin embargo correlación entre el R.I. y la edad del donante, lo que teniendo en cuenta el elevado número (Veinticuatro) de injertos procedentes de pacientes mayores de 60 años, hace considerar la posibilidad de que el estado del árbol vascular del riñón en contradicción con lo descrito por otros autores (115,136) es un factor de poco peso para el desarrollo de R.I. elevados. La afectación vascular crónica sin elevación de la resistividad tendría su expresión extrema en los rechazos crónicos donde se producen grados severos de vasculopatía estructural con R.I. normales (98, 104,106, 150) y viene refrendado por la falta de correlación que hemos observado con la causa de muerte del donante, donde los injertos procedentes de pacientes con vasculopatías cerebrales, reflejo con frecuencia de afectación arterial generalizada, no presentaban diferencias con respecto a las otras etiologías en cuanto al R.I.

El tipo de diálisis tiene una notable incidencia en el desarrollo de NTA (21). De igual manera parece existir repercusión en el R.I. (0,83 en pacientes en hemodiálisis y 0,73 en pacientes con diálisis peritoneal). No se demuestra influencia por otra parte del tiempo de diálisis.

Los riñones de donante varón presentaban un mayor R.I. (0,84 ) que los de donante femenino (0,78). Asimismo la resistividad era un poco mayor en los receptores masculinos (0,83) que en los femeninos (0,80), aproximándose a los niveles de significación estadística, sin alcanzarlos. El cruzamiento de sexo donante-receptor, no presentaba relación con la resistencia vascular.

También existía una cierta correlación entre un R.I. alto y la realización previa de hemodiálisis, ello quizás pudiera explicarse por las alteraciones hemodinámicas generadas en este procedimiento, con liberación de citoxinas por bio-incompatibilidad con efecto vasoconstrictor (193) , y elevación secundaria del R.I.

Otro factor claramente relacionado con variaciones en el R.I. es la inestabilidad hemodinámica del donante, con un valor de 0,73 en donantes inestables versus 0,83, cuando el donante era estable hemodinámicamente. Es posible que el tratamiento con dopamina, que ejerce un efecto vasodilatador y reductor del R.I. a través del receptor DA1 pueda jugar un importante papel en este sentido (192).

Las incompatibilidades A, B y DR, al igual que el hematocrito pretransplante, aunque factores de NTA (30), tampoco juegan un papel importante en las variaciones de la resistividad.

El tipo de inmunosupresión tampoco se relacionó con la elevación del R. I. Aunque se observa un discreto aumento en los pacientes tratados con ciclosporina (0,82) respecto a los inmunodeprimidos con OKT3 (0,79), esta no revestía significación estadística, por lo que a pesar de lo referido en algunas publicaciones (49, 86, 105), no parece importante el papel jugado por la ciclosporina como causa de elevación de la resistencia vascular en nuestro grupo.

La creatinina del donante no presenta tampoco significación si bien ello era de esperar, ya que la totalidad de las mismas, por selección previa, presentan valores normales. Tampoco existen diferencias significativas en el R.I. de los injertos preservados con solución Belzer con respecto a la Euro-Collins por lo que el liquido de conservación no parece tener influencia significativa en la resistencia vascular del injerto.

El tiempo de isquemia fría y el tiempo vascular largo, incluyendo el derivado de la existencia de arterias polares, aunque teóricamente juegan un papel muy importante en el desarrollo de NTA, no tienen una relación directa con la elevación del R.I. Esta falta de correlación ya había sido observada en trabajos previos (132, 144). La extracción multiórganica con la consiguiente prolongación de la ísquemia asociada, tampoco demostró ser un factor importante en el desarrollo de una resistividad vascular elevada.

Dado que la asistolia del donante se asocia a severa NTA, cabría esperar un aumento del R.I. en consonancia. Esta no ha sido nuestra experiencia. De un total de 20 pacientes con este tipo de injertos en los que se realizó ecografía en la primera semana, 6 presentaban R.I.<0,7, evolucionando 5 de ellos con no función prolongada. Se observo inversión diástolica en 4, todos ellos asimismo con anuria de larga evolución, y función inicial en 3, con un R.I. elevado (0,9) en 2 casos y normal en el tercero. La falta de elevación de la resistividad en algunos injertos podría tener el mismo origen que la falta de concordancia observada con los tiempos de isquemia caliente, pudiendo reflejar estos casos, una mayor afectación del túbulo y quizás una menor afectación intrínseca vascular, de modo similar a la que se produce en el riñón nativo (50), ya que en estos casos también prima la isquemia caliente.

Parece razonable pensar que la hipersensibilización previa del receptor (>50%), pueda jugar un papel importante en el desarrollo de NTA (30) y como consecuencia en la elevación del R.I.. En los pacientes por nosotros estudiados ocurre lo contrario. El R.I. es notoriamente más bajo (0,69) que en los no sensibilizados (0,82). El nº de casos examinados (seis) no permite por otra parte extraer consecuencias significativas. No se observaron tampoco diferencias en cuanto al R.I. de los

pacientes transplantados por primera vez con los que habían recibido otro u otros trasplantes previamente.

No parece que la trombosis vascular venga precedida por un R.I. aumentado (0,75). Ello se correlaciona con la rareza de trombosis de vasos centrales de causa inmunológica en nuestra serie (dos), siendo alto el R.I. en estas últimas (>1).

El día en que se realizó la primera ecografía tiene una relativa influencia. Cuando se estudia de forma numérica no se obtienen resultados significativos, pero estudiada de forma categórica y con ampliación de contrastes, los ecos realizados del 2º al 4º día, presentan un R.I. más elevado (0,86) que los realizados en los 2 primeros (0,79) o tres últimos días de la semana (0,80). Esto estaría en concordancia con trabajos publicados por otros autores, y quizás podría explicarse por una mayor vasoconstricción en este periodo (118, 142), si bien el aumento del R.I. se produce ya en las primeras exploraciones (143), incluso antes de la primera hora (144).

El único factor pronóstico con el que hemos logrado establecer correlación del R.I. es con la proteinuria al mes. Ni el tiempo de fracaso renal, en contradicción con publicaciones previas (132), ni la creatinina a uno, tres y seis meses, ni la proteinuria a seis meses o la tensión arterial a tres o seis meses tienen relación estadística con el R.I. La falta de correlación con la creatinina sérica al alta ya había sido descrita por otros autores (144), por lo tanto el R.I. no parece ser un buen indicador del daño renal o de la supuesta destrucción de masa renal que se produce en la NTA severa.

Aunque no hemos demostrado vinculación estadística entre el R.I. y el plazo de rechazo, aquellos que lo presentaban en la primera semana ( $n^{\circ}=4$ ) presentaban una elevada resistividad (en la que podría intervenir un componente del propio rechazo) (1,01) cuando se les compara con los de la segunda (0,85) y posteriores (0,80).

El R.I. presentaba una discreta elevación en aquellos pacientes con disminución marcada de señales color en la vasculatura periférica.- 0,87 (grupo 3) en relación con los que presentaban una disminución moderada.- 0,83 (grupo 2) o normal.- 0,79 (grupo 1); si bien, esta diferencia no es significativa desde el punto de vista estadístico. La falta de correlación clara, podría en parte explicarse por factores técnicos como la mayor atenuación al sonido que podría provocar la reciente intervención en algunos pacientes, el hábito físico de los mismos o la profundidad del injerto (163). Por otra parte una disminución del flujo de sangre al injerto no siempre tiene que estar provocada por aumento de la resistencia periférica, pudiendo jugar un papel otros factores no

determinados como obstrucción proximal, estenosis de arterias renales segmentarias (151), cortocircuito vascular o fallo cardiaco de bajo flujo con vasodilatación reactiva del lecho vascular renal (116).

**Conclusión.**- El R.I. presenta un elevación marcada en gran número de nuestros pacientes en el periodo post-operatorio, presumiblemente en relación con NTA. Existe una relación entre la severidad de esta patología y la elevación de la resistividad como viene demostrada por la asociación con el grado de función. Otros factores pueden asociarse de forma menos clara, pero en conjunto la suma de los mismos no explica estadísticamente las causas que determinan la elevación del R.I.

### **R.I. en la patología medico-inmunológica**

Nuestros resultados coinciden con los de gran parte de la literatura previa.

El rechazo tubulo-intersticial, presenta un aumento notable del R.I. (0,91), con un 36% de los pacientes con  $R.I. = o >1$ , en contradicción con lo publicado por algunos autores (143, 152) pero de acuerdo con otros muchos (78, 107, 110). En un pequeño nº de casos (12%) se observa un  $R.I. <0,75$ , por lo que aunque el RATI eleva la resistividad, no puede excluirse totalmente su presencia en injertos que la presentan baja (78, 143, 152).

El rechazo vascular con afectación intrínseca vascular y suelta de sustancias vasoactivas, presenta el R.I. más elevado (0,99), con un 70% de casos presentando un  $R.I. = o >1$ . Parece cierto que un  $R.I. <0,7$  (101) y en nuestro caso  $<0,8$  descarta la presencia de rechazo vascular.

El grupo de NTA con confirmación histológica, presentaba un R.I. alto (0,80), si bien discretamente disminuido con respecto a los del primer eco (0,82), con solo 4 pacientes con  $R.I. = o >1$ . Ello se justifica posiblemente porque este grupo esta constituido por las NTA más severas, con una evolución más prolongada en el tiempo, con lo que el fenómeno vasoactivo ha dado paso a la obstrucción intratúbular (12), con posterior disminución del edema y caída del R.I. (115).

Nuestros resultados en cuanto a las variaciones producidas por la TCS son tan confusos como los de la propia literatura (105, 150, 111). El nº de casos estudiado es pequeño, con imposibilidad además de valorar cual es el papel que juega la propia toxicidad o la NTA asociada y con

resultados variados, presentando algunos injertos valores normales y otros moderadamente elevados, aunque sin llegar en ningún caso a 1.

Cuando hemos comparado los R.I. del RATI, RV, NTA y grupo control se observaron diferencias significativas entre el RV, que presentaba un aumento más marcado, en relación con el RATI y NTA. A pesar de la mayor resistividad del rechazo intersticial, este no podía separarse estadísticamente de la NTA. Los tres tipos de patología estaban muy alejados en sus valores de R.I. del grupo control.

**Conclusión.-** Existe un notable solapamiento de los valores del R.I. entre los distintos substratos patológicos, que resta especificidad a la exploración, y aunque ante un R.I. muy elevado ( $> 0 = 1$ ) debe pensarse en rechazo vascular o intersticial. La resistividad vascular debe utilizarse como un parámetro no específico de disfunción renal en cuya valoración deben tomarse en cuenta las circunstancias clínicas (61). Un R.I. bajo descarta RV.

### **Estenosis de ARP**

Hemos detectado un total de 21 anomalías a nivel de ARP (8%), incluyendo 10 estenosis severas (4%), 5 estenosis moderadas (2%) y 6 acodaduras (2%). En todas ellas se cumplían los criterios ecográficos prefijados.- Picos sistólicos superiores a 4,5 KHz, marcada turbulencia con aliasing y alteración de la señal color arterial con viraje de rojo amarillo, indicando aumento notable de la velocidad.

El límite de 4,5 KHz con sonda de 3 MHz, impuesto por limitaciones técnicas de nuestro aparato, por debajo del habitualmente empleado en la literatura, que es de 7,5 KHz (62,164) resultó sin embargo adecuado para el diagnóstico cuando se asocia a las otras alteraciones descritas.

En 19 de estos pacientes se realizó corrección del ángulo para medir la velocidad, que en todo momento se situaba por encima de 100 cms/s, cumpliendo un criterio ecográfico más de estenosis (165). La presencia de arterias marcadamente tortuosas impidió valorar adecuadamente la angulación y por lo tanto medir la velocidad en 6 casos.

En las 4 primeras semanas se detectaron 10 de estas alteraciones: 3 estenosis severas ( $>70\%$  medidas en la angiografía), 2 moderadas (50-70%) y 5 acodaduras; apareciendo el resto de las alteraciones.-7 estenosis severas, 3 moderadas y 1 acodadura entre las 6-70 semanas. Aunque la

frecuencia de estenosis precoces en nuestra serie es un poco elevada, tanto la incidencia (54), como el momento de aparición (55) del conjunto son similares a los descritos en la literatura.

Se detectaron 3 pacientes que en el periodo post-quirurgico inmediato cumplían criterios ecográficos de estenosis, que se normalizaron en posteriores estudios realizados al mes. Este tipo de hallazgo fue calificado de estenosis transitorias, y presumiblemente están en relación con edema postquirurgico o torsión del pedículo. Un injerto pediátrico transplantado a paciente adulto presentaba características ecográficas de estenosis, siendo el estudio angiografico normal, justificándose posiblemente las alteraciones por las modificaciones hemodinámicas generadas por la discordancia de tamaños entre arteria de donante y receptor. Aunque estos 4 casos podrían catalogarse de falsos positivos, en todos ellos parece haber una causa subyacente que justifica las alteraciones observada en el estudio Doppler.

En el periodo de estudio, no se detectó angiográfica, ni quirúrgicamente ninguna estenosis significativa que no tuviera sospecha ecográfica, por lo que aunque es posible que grados menores de estenosis hayan pasado desapercibidos, puede considerarse que no han existido falsos negativos en estenosis clínicamente importantes.

El estudio Doppler a nivel de la arteria central parece por lo tanto un sensible, aunque poco específico método de despistaje de patología intrínseca arterial

Se plantean sin embargo dos cuestiones difíciles de resolver ecograficamente:

1.- No es posible desde el punto de vista ecográfico determinar con exactitud la localización exacta del punto de estenosis, manifestandose generalmente los hallazgos a lo largo de toda la longitud de la arteria.

2.- Las estenosis arteriales solo requieren intervención quirúrgica o angioplastia cuando superan el 70% (109), por lo que es de gran interés valorar la magnitud de la lesión.

Para tratar de cuantificar el grado de estenosis y diferenciarlas de las acodaduras hemos comparado la velocidad a nivel de la arteria renal principal en las estenosis severas, moderadas y ángulaciones, valorado a nivel de las arterias segmentarias y periféricas 3 parámetros.- Pico sistólico, tiempo de aceleración sistólica e índice de resistividad todos ellos descritos como alterados en la estenosis de ARP en el riñón nativo (143, 144, 169).

Aunque en algún caso de estenosis severa se apreciaron las velocidades más altas (282 cm/s), los picos sistólicos (0,4 KHZ) y R.I. más bajos (0,48) así como los tiempos de aceleración sistólicos más largo (0,2 s).- Pulsus tardus parvus; existía un gran solapamiento entre todas las categorías, no siendo posible separarlas estadísticamente, estando con frecuencia los valores de los parámetros periféricos dentro o contrariamente a lo esperado, por encima de los límites de la normalidad (107). Ello estaría plenamente justificado ya que todas estas variables dependen a su vez de la compliance del árbol vascular proximal y distal, diámetro del lumen, tortuosidad del vaso y anomalías cardiovasculares (146, 167), alteradas con gran frecuencia en el injerto y fundamentalmente en grupos como el nuestro, constituido en gran parte por trasplantes recientes con alta frecuencia de patología.

Por las mismas razones anteriormente expuestas parece inútil la valoración de la persistencia del complejo pico sistólico temprano- onda reflectiva (144), persistiendo el mismo en 3 de 5 casos en el que fue estudiado, siendo por lo tanto poco efectivo el análisis de la onda, de acuerdo con lo descrito por otros autores en riñones nativos (174).

Aunque solamente las estenosis más severas son subsidiarias de intervención, no carece de interés el detectar las moderadas y acodaduras, cuyas implicaciones hemodinámicas son difíciles de precisar, pudiendo evolucionar espontáneamente a estenosis severas como ocurrió en 3 de nuestros casos, o incluso a trombosis espontánea de la arteria ( 2 casos). Se produjeron además 2 trombosis arteriales secundarias a angioplastia y 2 secundarias a cirugía que quizás hubiesen podido evitarse en algún caso si la estenosis sobre la que se intervino fueran de menor grado.

La evolución de los otros casos incluía 3 angioplastías y 4 correcciones quirúrgicas con éxito, siendo el resto de los pacientes sometidos a control ecográfico.

**Conclusión.-** El Eco Duplex-Doppler color constituye un adecuado método de despistaje de estenosis de arteria renal principal. Aunque esta patología es rara en el primer mes, existe, siendo por otra parte más frecuentes en este periodo las estenosis moderadas y acodaduras que también deben ser diagnosticadas. Las estenosis transitorias post-quirúrgicas, obligan a un cierto grado de prudencia en el diagnóstico, por lo que el paciente, sin datos de compromiso serio, debe simplemente ser controlado ecográficamente, realizándose, a partir del primer mes, el estudio angiográfico si persisten alteraciones.

El estudio del espectro Doppler intrarenal tiene escaso interés para la valoración de estenosis de ARP, al menos en un grupo con las características del que nosotros hemos estudiado

La arteriografía continua siendo necesaria, ya que es el único método que permite conocer la localización exacta del proceso, su extensión y en su caso el tratamiento.

### **Trombosis de arteria renal principal**

En 5 casos se produjo en las 2 primeras semanas y en los 2 restantes después del 2º mes, uno de ellos como consecuencia de angioplastia. Excepto en 1 caso detectado el 2º día en un paciente con importante arteriosclerosis ilíaca que presentaba una marcada atrofia cortical, indicando una trombosis post-quirúrgica inmediata, el resto presentaba tamaño y morfología renal compatibles con la normalidad.

La ausencia completa de señales color y flujo en el estudio de US constituía el único signo ecográfico de la presencia de esta patología. En uno de los riñones con arteria doble se observaba flujo en la zona irrigada por la segunda arteria, mientras que en el otro, con una polar superior irrigando un minúsculo renúnculo, demostrado arteriográficamente, había ausencia completa de flujo en el estudio Doppler.

El problema de diagnóstico diferencial en este caso se plantea con las severas alteraciones isquémicas, que prácticamente impiden detectar flujo alguno (61, 180), y que nosotros hemos constatado en 4 RV, 3 de ellos con necrosis cortical, y el 4º con infartos extensos, 1 RATI sin infartos demostrables, 1 vasculopatía obliterante, 2 NTA ( una de ellas con falso positivo anatómico-patológico de necrosis cortical ) y 2 NTA+ TCS sin necrosis.

Para diferenciar estos procesos hemos recurrido a estudios de RM en 4 casos, que mostraba una ausencia completa de captación, cuantificando el área necrosada en el caso de que el injerto presentara una arteria doble y permitiendo diferenciarla de otro tipo de patología.- Necrosis cortical, o en su caso confirmando vascularización total o parcial (infartos segmentarios) en los otros procesos. Solamente hemos encontrado un caso de TVR en los que los hallazgos de RM eran superponibles por necrosis total del riñón.

El estudio de MR parece ofrecer notables ventajas incluso sobre la arteriografía, ya que en esta, además del efecto nefrotóxico, se apreciaron 3 falsos positivos.- 2 en TVR, derivados el aumento de impedancia que bloqueaba la entrada de contraste en la arteria del injerto, y un caso de vasculopatía obliterativa periférica, donde no se demostraron áreas de infarto en la pieza de nefrectomía y en el que la RM demostró vascularización.

**Conclusión.-** El estudio Doppler-color es un buen método de despistaje de trombosis arterial pero debe ser confirmado con RM.

### **Trombosis de vena renal principal**

Hemos diagnosticado un total de 10 casos, lo que se sitúa muy por encima de la frecuencia descrita en la literatura (60, 74, 181). De estos solamente uno tenía origen inmunológico, no detectándose otras causas posibles que puedan justificar esta alta incidencia. En 9 casos se produjo en la primera semana de acuerdo con lo descrito en la literatura (64). En 8 casos había alteraciones morfológicas, presentando 2 tamaño y ecogenidad normales. Uno de los pacientes presentaba rotura polar superior, complicación conocida de la TVR (75).

En todos los injertos se observó una ausencia completa de flujo venoso y señales periféricas arteriales cuyo espectro Doppler presentaba un área de inversión diástolica similar al 50%, observándose además relleno de la curva en 8 casos. Estos hallazgos son compatibles con los descritos por algunos autores (61, 127, 153) y secundarios a la elevadísima resistencia a la entrada de sangre arterial generada por la obstrucción venosa.

Aunque hemos observado en nuestra serie 36 episodios de inversión diástolica de otras etiologías.- RV, RATI y NTA, en ninguno de ellos la magnitud de la inversión alcanzaba esta extensión, detectándose además en todos flujo venoso, por lo que en ningún caso plantearon problemas de diagnóstico diferencial en contra de lo descrito por otros autores (156, 157, 159, 186).

En 2 pacientes se realizó estudio de RM, uno de ellos con morfología compatible con la normalidad, con buena diferenciación cortico-médular y ausencia completa de captación de contraste en el estudio dinámico, que mostraba sin embargo áreas parcheadas contrastadas en las secuencias tardías, que permitían descartar TAR. El otro paciente con trombosis inmunológica presentaba un riñón grande, desestructurado, con áreas hemorrágicas indiferenciable del producido por la trombosis arterial.

El estudio arteriográfico aportó 2 falsos negativos diagnosticados de TAR.

En ninguno de los casos se hizo intento, ni quirúrgico, ni mediante el empleo de fibrinolíticos, de salvación de injerto, realizándose en todos nefrectomía diferida (6-24 horas), por lo que no es posible correlacionar los hallazgos con el periodo evolutivo de la trombosis.

**Conclusión.-** A nuestro juicio la ecografía doppler-color es el procedimiento diagnóstico necesario y suficiente en la TVR, siendo sus hallazgos patognomónicos.

### **Pseudoaneurismas**

Los clínicamente significativos constituyen una complicación rara.

El pseudoaneurisma intrarenal, postpunción bióptica, se presentó como una imagen anecoica, de bordes mal definidos, rellena de color y con espectro turbulento, siendo por lo tanto el aspecto ecográfico prácticamente patognomónico (8, 60).

La RM ayudó a valorar la viabilidad del injerto, observándose múltiples áreas necróticas y mostrando relleno con gadolinio del pseudoaneurisma. Tanto el tamaño (8) como la localización indicaban alto riesgo de hemorragia y exanguinación por lo que la paciente fue intervenida urgentemente, realizándose nefrectomía de primera intención dada la falta de viabilidad del injerto demostrada en el estudio de RM.

Los 2 pseudoaneurismas micóticos mostraban un engrosamiento tisular de ecogenicidad heterogénea, en contacto íntimo con la arteria, en relación con absceso perivascular. Uno de ellos presentaba una discreta dilatación arterial con un margen irregular por la erosión provocada por la infección adyacente prácticamente superponible a los hallazgos de la arteriografía realizada posteriormente. En el segundo caso se observaba una pequeña colección adyacente a la arteria, que presentaba una discreta dilatación y una marcada turbulencia en el espectro doppler. La arteriografía realizada 3 días después mostraba una imagen sacular no detectada ecográficamente. Es probable que se hubiese producido un desarrollo completo del aneurisma con posterioridad al estudio ecográfico. La pieza de nefrectomía revelaba múltiples abscesos por *aspergillus* en polo superior.

**Conclusión.-** La ecografía cuando presenta hallazgos típicos es diagnóstica en el caso del pseudoaneurisma. La arteriografía demuestra su morfología y localización. El estudio de RM ayuda a valorar en algunos casos la viabilidad del injerto facilitando el tratamiento conservador en aneurismas no micóticos.

### **Fístulas arterio-venosas**

Nuestra incidencia de fístulas arterio-venosas intrarrenales.- 5%, se sitúa dentro de la descrita en la literatura (1-18%) (60). Todas fueron provocados por punción bióptica previa.

El diagnóstico fue en todos los casos ecográfico. Imágenes anecoicas tubulares asociadas a una marcada turbulencia, caída de la resistividad a nivel arterial y arterialización del flujo venoso de drenaje que presentaba un pulso sincrónico con el arterial. En 5 casos se presentó una caída del R.I. a nivel de la ARP cuando se comparó este con estudios previos inmediatos. En 2 casos el R.I. no se modificó, posiblemente porque la caída de la resistencia vascular era insignificante en relación con la elevada resistividad (bloqueo diástolico) generada por la patología periférica en estos pacientes.

Dado que la totalidad de los pacientes eran asintomáticos con respecto a esta patología, solamente se confirmó arteriográficamente una fístula en un paciente en el que esta exploración se realizó para descartar estenosis de arteria renal. Como consecuencia de esto, no hay posibilidad de conocer el número de falsos negativos, si bien estos dada la ausencia de complicaciones, de existir, no revestieron importancia clínica.

Aunque están descritos tiempos de resolución largos (hasta 2 años) (79), en nuestro caso, posiblemente por su pequeño tamaño, el control ecográfico demostró desaparición de las lesiones en un plazo máximo de un mes, que por lo tanto puede fijarse como tiempo aconsejable para realizar estudio de control reservándose la arteriografía diagnóstica y terapéutica, para aquellos casos que presenten complicaciones clínicas (61, 82).

**Conclusión.-** las fístulas arterio-venosas se diagnostican y controlan ecográficamente. La arteriografía diagnóstica y terapéutica se reserva para aquellos casos que presenten complicaciones clínicas que la hagan imprescindible.

### **Infartos**

Su diagnóstico es de gran importancia ya que su presencia y extensión determinan el futuro del injerto y las decisiones en cuanto a su manejo. Los infartos se presentan en el estudio ecográfico como defectos de perfusión asociadas a alteraciones de la ecogenicidad (109, 163). En nuestro caso no hemos visto prácticamente zonas de ecogenicidad alterada, por lo que el diagnóstico de sospecha se realizó en base a la presencia de zonas mudas de señal color en el estudio Doppler. Del estudio estadístico realizado se desprende una correlación relativamente pobre (Valor de Kappa de 0,51) entre la sospecha ecográfica de infarto renal y su confirmación anatomopatológica, con una buena coincidencia solamente en el grupo de infartos completos. La correlación era mala en los infartos múltiples y todavía peor en los segmentarios aislados. Esta falta de fiabilidad diagnóstica refleja la influencia en el estudio ecográfico de una serie de factores que incluirían

problemas técnicos como un deficiente abordaje, una atenuación aumentada al sonido, característicamente presente en el polo superior (159); isquemias transitorias o permanentes como ocurriría con la vascularización distal a estenosis de ramas segmentarias intrarenales (179), todo lo que originaría un número elevado de falsos positivos. Por otra parte la poca resolución de la técnica y el limitado ángulo del sector originarían falsos negativos, fundamentalmente en caso de infartos de pequeño tamaño (188). La necrosis cortical constituye un capítulo aparte, con 2 falsos negativos en nuestros casos, ya que al persistir vascularización a nivel de la medula ; siguen apreciándose, aunque escasas, señales color, que si bien no se extienden totalmente hasta la periferia, presentan el injerto simplemente como hipovascularizado. No hemos observado en todo caso, ni la sensibilidad (76%), ni la especificidad (95%) descrita por algunos autores (159).

En el estudio de RM los infartos aparecen como zonas hipointensas, que no captan contraste (Figura 12 A) (Helenon.-129), ocasionalmente asociadas a áreas hipo o hiperintensas en las secuencias no contrastadas (126) por la hemorragia asociada. Presentan una distribución variable que incluye: Necrosis corticales completas o subcapsulares, que se visualizan como halos hipointensos en la distribución de la cortical periférica y septal o infartos globales únicos o múltiples, de mayor o menor extensión afectando a la cortical y medular o a todo el injerto globalmente.

El estudio de RM ofrece una correlación excelente con respecto a los casos de necrosis confirmados, con un valor de Kappa de 0,86, con divergencia en 2 casos. Uno de ellos diagnosticado como infartos extensos en RM, que se demostró posteriormente como total en la pieza de nefrectomía, lo que podría estar justificado por evolución en el intervalo, y un 2º caso negativo en RM, que se demostró presentaba zonas extensas de necrosis en la pieza. En este último se aprecia sin embargo una ausencia de captación en las zonas infartadas en el estudio dinámico, que posteriormente aumentaban de intensidad de señal en los cortes tardíos, por lo que si se hubiesen ampliado los criterios de diagnóstico hubiesen sido catalogadas acertadamente.

Las necrosis corticales fueron diagnosticadas con exactitud en el estudio de MR, observándose una perfecta correlación con las piezas macroscópicas (Figura 11 A y B).

El estudio de RM, ofrece por otra parte una aportación de notable interés, ya que aprovechando su capacidad multiplanar, es posible determinar con exactitud la extensión del infarto (Figura 12 A y B)

Se utilizó la comparación entre la ecografía y la MR, tomada ya, como patrón oro de infarto, para descartar pequeñas lesiones no confirmadas por otros métodos. No se obtuvo tampoco una buena correlación, con un valor de Kappa de 0,408 y con mala coincidencia entre ambos procedimientos en todos los grados de extensión de necrosis, reflejando nuevamente las limitaciones de la ecografía.

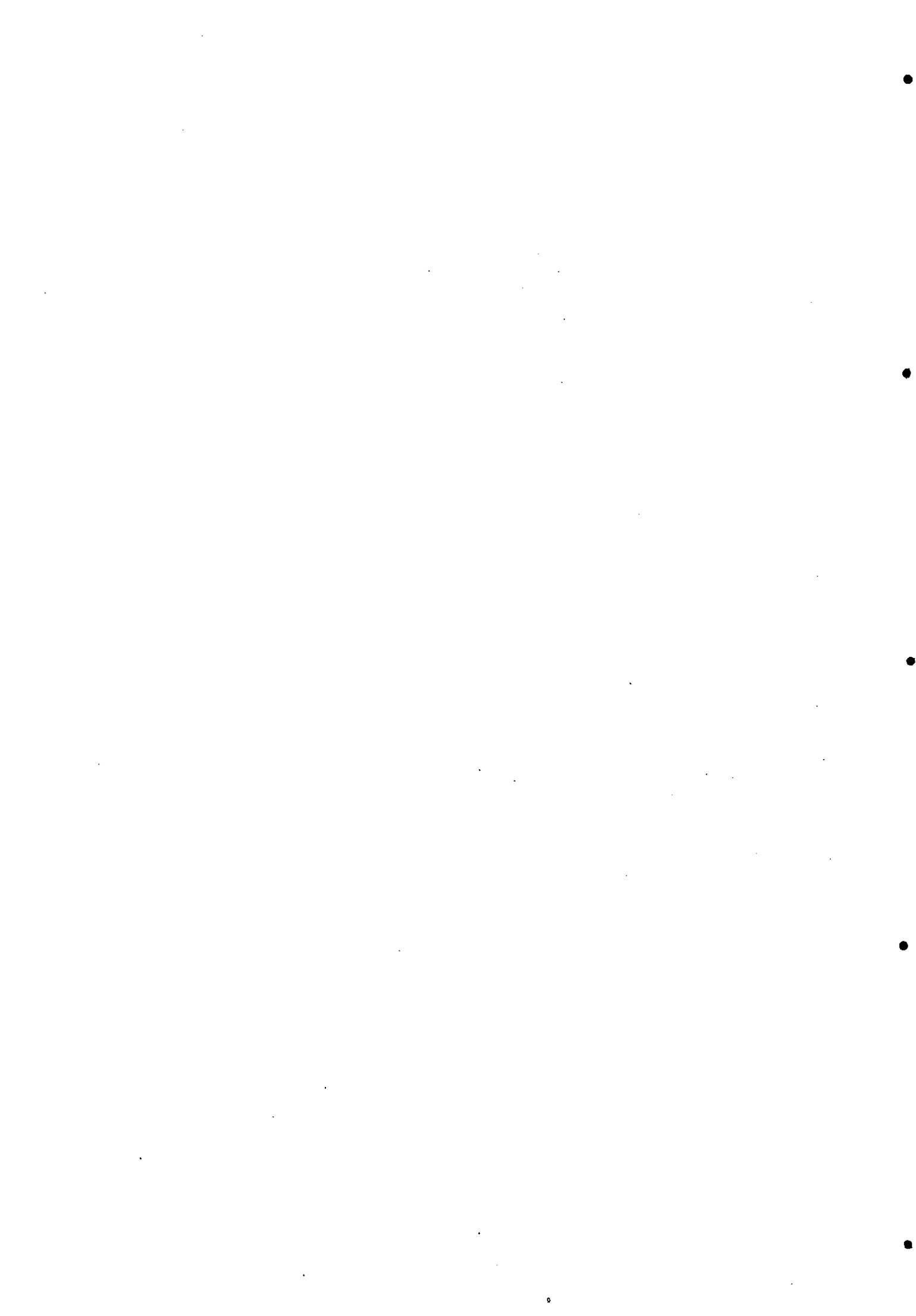
Se hizo un estudio de regresión múltiple entre la evolución del injerto expresada por la creatinina posterior al proceso agudo y los hallazgos de RM y ecografía, observándose nuevamente una correlación significativa entre elevación de creatinina plasmática y hallazgos en MR, con un valor de  $P < 0,05$ ; siendo no significativa la relación con la ecografía.

En 2 de los 3 casos diagnosticados de infartos en los que se realizó estudio de control se observó una disminución de la extensión del proceso, siendo esto especialmente llamativo en un paciente con necrosis cortical subcapsular visualizada en el estudio de RM, que fue intervenido para nefrectomía, sin que los cirujanos extirpasen el riñón por presentar este un aspecto macroscópicamente viable. En el control posterior de MR desapareció el halo típico de la necrosis (Figura 10 A y B) y solo tras biopsias múltiples con resultado de necrosis y arteriografía con aspecto típico en árbol sin hojas, se realizó la extirpación que confirmó el diagnóstico de la primera exploración. En el segundo caso se observó una marcada disminución del tamaño del infarto. Estos 2 casos y quizás el 2º falso negativo referido previamente plantean la posibilidad de que con el tiempo, se produzca una difusión de contraste al intersticio del tejido necrosado con aumento de intensidad de señal, que pueda enmascarar los hallazgos y por lo tanto implicaría una limitación teórica de la RM cuando esta se efectúa con retraso respecto al desarrollo del infarto.

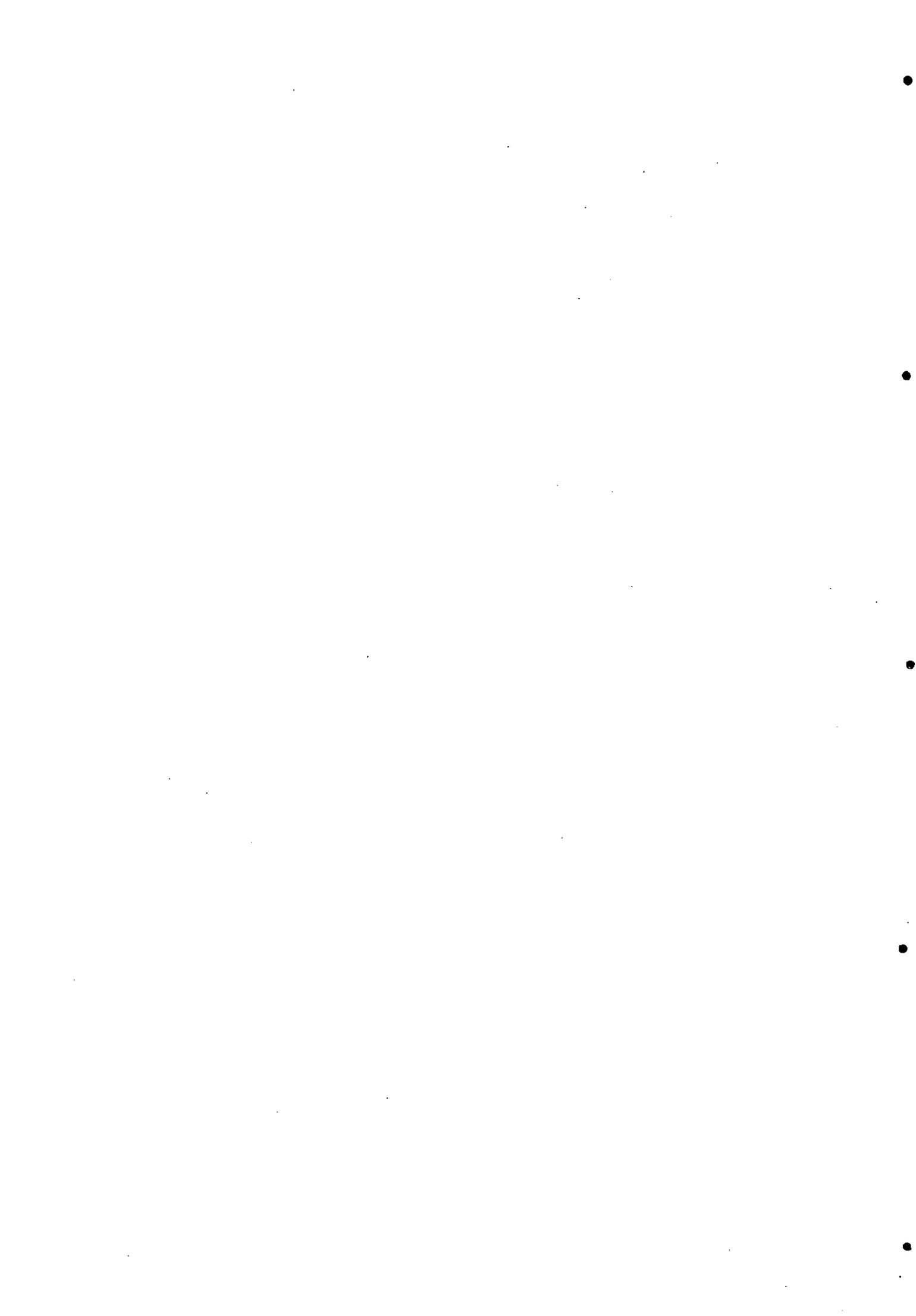
Se observó un falso positivo histológico de necrosis cortical en múltiples biopsias de un injerto realizadas en quirófano durante una reintervención, que posteriormente 2 estudios de RM y la evolución del injerto se encargaron de desmentir. Es posible que las biopsias fueran poco profundas y se tratase de una zona de necrosis subcapsular secundaria a la disrupción de la vasos capsulares (31).

La RM además de su carencia de nefrotoxicidad ofrece otras ventajas sobre la arteriografía, permitiendo determinar exactamente la extensión del infarto y careciendo de los falsos positivos que esta presenta y que han sido descritos previamente.

**Conclusión.**-La ecografía puede ser utilizado como método de despistaje grosero de infartos renales, pero su confirmación y la valoración de su extensión requieren estudio de MR con contraste. La arteriografía es nociva para el injerto y no aporta datos de interés sobre la RM.



**CONCLUSIONES**

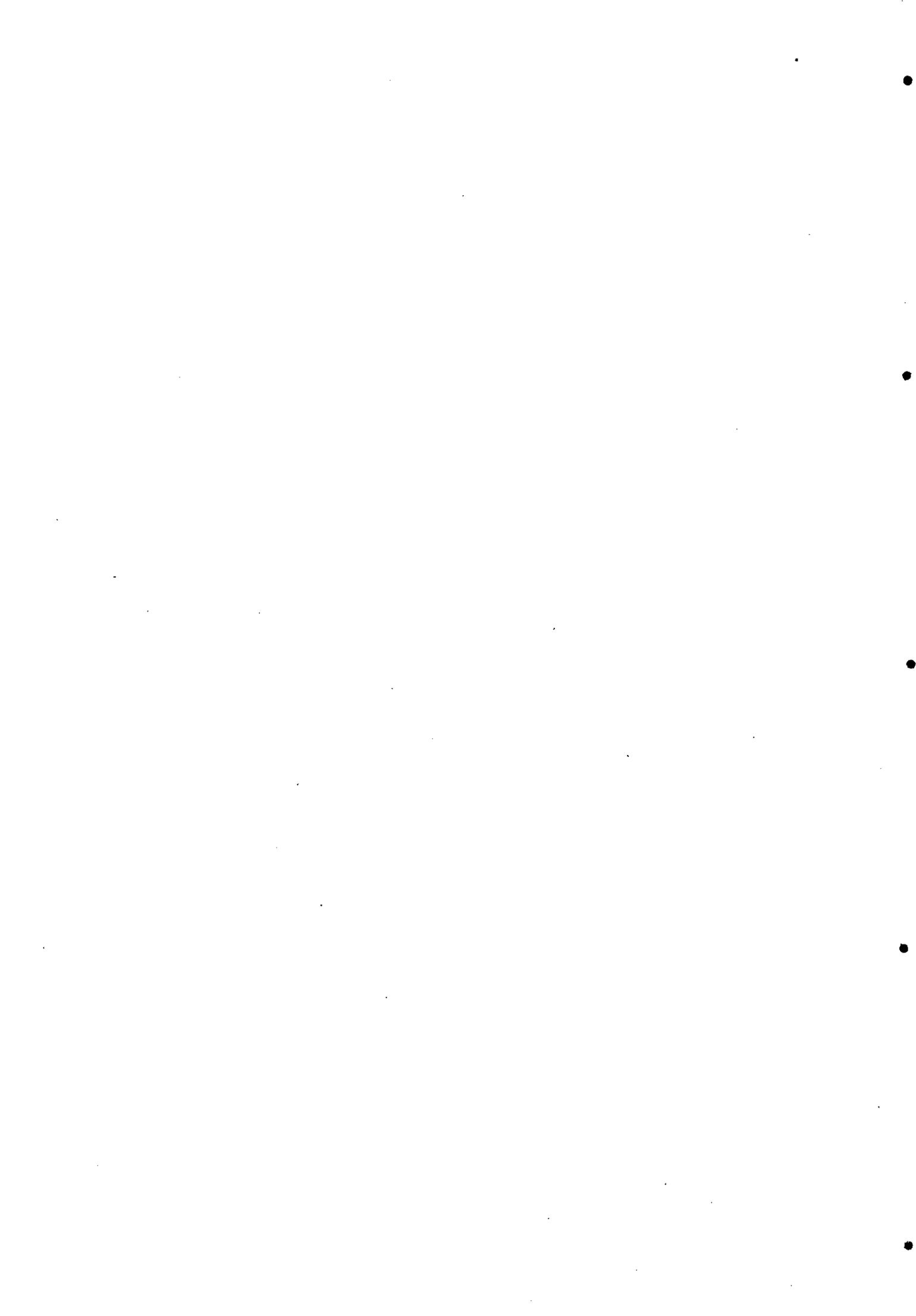


## CONCLUSIONES

- Se produce una elevación importante, aunque no uniforme del R.I. en el post-operatorio inmediato, presumiblemente en relación con NTA. La no función del riñón y en menor medida la edad del receptor y el tipo de diálisis previa son los factores estadísticamente más vinculados, aunque también parece existir alguna influencia del sexo e inestabilidad hemodinámica del donante y la realización de hemodiálisis previa. Ninguno de estas variables, ni la suma de ellas justifica completamente desde el punto de vista estadístico las alteraciones observadas en la resistividad.
- El RATI produce una marcada elevación del R.I., asociándose con frecuencia con inversión de la diástole. Ocasionalmente se aprecian casos con R.I. normal que restan sensibilidad al estudio.
- El RV produce un aumento uniforme y severo del R.I., pudiéndose descartar esta patología cuando se observa un  $R.I. < 0,8$ .
- La NTA diagnosticada por biopsia presenta asimismo un aumento de la resistencia vascular, aunque menor de la observada en el postoperatorio inmediato, posiblemente por el periodo evolutivo en el que se realiza la confirmación histológica.
- Existe un notable solapamiento en los R.I. de RATI, RV y NTA, si bien el segundo puede ser segregado estadísticamente de las otras dos patologías por la elevada resistencia vascular que provoca. El R.I. alto constituye un signo inespecífico de patología renal
- La estenosis de ARP produce un marcado aumento del pico sistólico, velocidad y turbulencia. No es posible diferenciar desde el punto de vista ecográfico estenosis severas de moderadas o acodaduras. La arteriografía es necesaria para confirmación, graduación y en su caso tratamiento. Las estenosis del post-operatorio inmediato deben controlarse al primer mes, para descartar estenosis transitoria, si la evolución del paciente lo permite.
- La TAR se presenta como un riñón "mudo" en el estudio Doppler-Color. Para diferenciarla de patología isquémica-transitoria debe realizarse RM.

- La TVR se presenta en el estudio Doppler-color con inversiones diástolicas ocupando un 50% del área del espectro, asociadas a ausencia del flujo venoso. Este hallazgo es patognomónico y no precisa otra confirmación.
- Los pseudoaneurismas se presentan como áreas quísticas o dilataciones locales de la arteria asociadas a marcada turbulencia. La arteriografía es de ayuda fundamentalmente en la valoración de los localizados extrarenalmente. La RM ayuda valorando la viabilidad del injerto si se plantea su reparación.
- Las fístulas arterio-venosas constituyen un diagnóstico ecográfico.- Imágenes tubulares, asociadas a turbulencia y arterialización de la vena. Generalmente se resuelven en 1 mes. La arteriografía debe reservarse para aquellos casos con complicaciones clínicas y fundamentalmente con fines terapéuticos.
- La ecografía presenta una escasa sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infartos renales, por lo que en caso de se plantee su existencia, estos deben ser confirmados y buscados selectivamente con RM tras inyección de medio de contraste.

**REFERENCIAS  
BIBLIOGRAFICAS**



**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 1.- Gray H: Anatomy. Descriptive and surgical. Gramercy Books (New York. Avenel, New Jersey): pag 985-995; 1977
- 2.- Lemley K V, Kritz W: Structure and function of the renal vasculature: In Craig C, Brenner BM (eds): Renal Pathology with clinical and functional correlations, Vol II, pp:926-964. J.B. Lippincot Company, 1989.
- 3.- Netter FH : Anatomía, histología y embriología. En Netter (editor): Colección Ciba Geigy de ilustraciones médicas, tomo VI: Riñones, ureteres y vejiga urinaria, pp: 5-19, Ciba Geigy, 1973
- 4.- Testut L, Latarjet A: Tratado de anatomia Humana. Salvat Editores (Madrid-Buenos Aires): tomo II: 871-887, 1968
- 5.- Rubin GD, Alfrey EJ, Dake MD, Semba CP, Sommer FG, Kuo PC, Dafoe DC, Waskerwitz JA, Bloch DA, Jeffrey RB: Assessment of living renal donors with spiral CT. Radiology 195:457-462,1995
- 6.- Guerra EE, Didoné EC, Zanotelli ML, Vitola SP, Cantisani GP, Goldani JC, Keitel E, Garcia VD: Renal Transplants with multiple arteries. Transplant Proc 24: 1868, 1992.
- 7.- Orons P D, Zajko AB: Angiography and interventional aspects of renal transplantation. Radiol Clin North Am 33:461-471, 1995
- 8.- Pozniak MA, Dodd GD, Kelc F: Ultrasonographic evaluation of renal transplantation. Radiol Clin North Am 30:1053-1066, 1992
- 9.- Lee HM: Surgical techniques of renal transplantation, pp: 127-137. Kidney Transplantation - Principles and practice- Fourth Edition- (Morris PJ Editor),Saunders Company ,1994
- 10.- McKay DB, Milford EL, Sayegh M: Clinical aspects of renal. Brenner BM (ed).- The kidney (fifth edition), pp: 2602-2652, W.B. Saunders Company,1996
- 11.- Vazquez Martul, E, Rey Sanjurjo J, Lorenzo Patiño, M J, Fernandez Rivera, C, Nefrologia; En Prensa

- 12.- Marshall VC, Jablonski P, Scott DF: Renal Preservation: 86-109; Kidney transplantation: Principles and practice- Fourth Edition- (Morris PJ Editor),Saunders Company ,1994
- 13.- Pardo-Mindan J, Salinas-Madrigal, L, Idoate M, Garola R, Sola I, French M: Pathology of renal transplantation. Sem Diag Pathol 9: 185-199, 1992
- 14.- Brezis M, Rosen S, Silva P, Epstein F: Selective vulnerability of the thick ascending limb to anoxia in the isolated perfused rat kidney. J Clin Invest 3:182-187,1984
- 15.- Barry J M, Norman D J, Fisher S M, Bennett W M, Prolonged human Kidney preservation by intracellular electrolyte flush followed by cold storage. Am J Kidney Dis 3: 293-296,1984
- 16.- Abouna G M, Samhan M S, Kumar, M S A, White A G, Silva O S G: Limiting factors in successful preservation of ischemic time exceeding 50 hours. Transplant Proc: 19: 2501, 1987
- 17.- Sacks S A, Petritsch, Kaufman J J: Canine Kidney preservation using a new perfusate . Lancet 1:1924, 1973
- 18.- Florack G, Sutherland D E R, Ascherl R, Heil J, Erhardt W, Najarian J S: Definition of normothermic ischemia limits for kidney and pancreas grafts. J Surg Res 40 :550-554,1986
- 19.- Shaheen F, Abdur Rehman M, Mousa D, Al-Sulaiman M, Chang RWS, Al-Khader AA: Long-Term outcome in transplanted kidneys with long cold ischemia times. Cyclosporine 2580 Appleton&Lange (Editores), 1994
- 20.- Segoloni GP, Messina M, Triolo G, Cogno C, Amoroso A, Vercellone A: Impact of donor age in kidney transplantation. Transplant Proc 23: 2620-2621, 1991
- 21.- Pérez Fontán M, Rodríguez Carmona A, García Falcón T, Moncalián J, Oliver J, Valdés F : Renal transplantation in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int (En prensa)
- 22.- Koostra G, Wynen R, Van Hoot J : The non heart beating kidney donor: of any help in developing countries?. Transplant Proc 24: 2040,1992
- 23.- Olsen S, Burdick J F, Keown P A, Wallace A C, Racuse L C, Solez K: Primary Acute Renal Failure ("Acute Tubular Necrosis") in the transplanted Kidney: Morphology and pathogenesis. Medicine 68:173-187, 1989

- 24.- Lim EC., Terasaki PI: Early graft function. Clin Transp 401 (1991)
- 25.- Troppman C, Almond PS, Matas A, Najarian- Does acute Tubular Necrosis affect transplant outcome?. The impact on rejection episodes. XVI Int Cong Transp Soc Paris, Pag 7666-1992
- 26.- Rao K V, Andersen RC, Delayed function has no detrimental effect on short-term or long-term outcome of cadaveric renal transplantation. Transplant Proc 17:281-282,1985
- 27.- SanFilipo F, Vaughn W K, Spees E K, , Lucas B A. The detrimental effects of delayed graft function in cadaver donor renal transplantation. Transplantation 38:643-648, 1985
- 28.- Mendez- Picon G, Posner M P, Mc George M B, Baquero A, Goldman M H Monohanahumar T, Lee H M. The effect of delayed function on long-term survival of renal allografts. Surg Gynec Obst 161: 351-356, 1985
- 29.- Terasaki PI, Koyama H, Cecka JM, Gjerston DW,: The hyperfiltration hypothesis in human renal transplantation. Transplantation 57: 1450, 1994
- 30.- Pérez Fontán M, Rodriguez Carmona A, Bouza P, Moncalian J, Garcia Falcón T, Valdes F, Oliver J: The outcome of grafts with long lasting delayed function after renal transplantation. Transplantation. En prensa
- 31.- Croker BP, Salomon DR: Pathology of the renal allograft;In Craig C, Brenner BM (eds): Renal Pathology with clinical and functional correlations, Vol II, pp:1518-1554, J.B. Lippincot Company, 1989
- 32.- Snover DC: General Aspects of the pathology of rejection of kidney and liver in early postransplant period. Transplant Proc 25: 2649-2651,1993
- 33.- Dunnill MS: Histopathology of renal allograft rejection- Cap-20:266-285, Kidney transplantation: Principles and practice- Fourth Edition- Morris PJ Editor, Saunders Company ,1994
- 34.- Salmela K, Von Willebrand E, Kyllönen L, Eklund B, Höckerstedt K, Isoniemi H, Krogerus L, Taskinen E, Ahonen J: Acute vascular rejection in renal transplantation. Transplant Proc 24: 360-361, 1992

- 35.- Salmela K, Von Willebrand EO, Kyllönen LE, Eklünd BH, Höckerstedt K, Isoniemi H, Krogerus L, Taskinen E, Ahonen J: Acute vascular rejection in renal Transplantation- Diagnosis and outcome. *Transplantation* 54:858-862,1992
- 36.- Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, Burdick JF, Cohen A, Colvin RB, Croker BP, Droz D, Dunnill MS, Nalloran PF, Hjärty P, Jennette JC, Keown PA, Marcussen N, Mihatsch MJ, Morozumi K, Myers BD, Nast CC, Olsen S, Rosen S, Sachs D, Salomon DR, SanFilippo F, Verani R, Von Willebrand E, Yamaguchi Y: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney international* 44: 411-422, 1993
- 37.- Rawn JD, Tilney NL: The early course of a patient with a kidney transplant. Cap 12: 167-178, *Kidney transplantation: Principles and practice- Fourth Edition- (Morris PJ Editor),Saunders Company ,1994*
- 38.- Dunn DL, Grvel J, Napoli K, Lewis RM, Van Buren CT, Kahan DD: The impact of steady-state cyclosporine concentrations on renal allograft outcome. *Transplantation* 49:30-35, 1990
- 39.- Croker BP, Borowitz MJ: Cytotoxic T-cell allostasis in human kidney rejection. *Am J Clin Pathol* 78: 707-711, 1982
- 40.- Klatmann D, Gluckman J C, Foucalt C. Modification of mixed lymphocyte reactivity after blood transfusions in man. *Transplant Proc* 15: 1016-1018,1983
- 41.- Ruiz P, Kolbeck P C, Scrogg M W, San Filippo F, Associations between cyclosporine therapy and interstitial fibrosis in renal allograft bioopsies. *Transplantation* 45:91-94, 1988
- 42.- Morris PJ: Cyclosporine. Cap13:179-202; *Kidney transplantation: Principles and practice- Fourth Edition- (Morris PJ Editor), Saunders Company ,1994*
- 43.- Stoltenberg R, Geraghty J, Steele DM, Kennedy E, Hullett DA, Sollinger HW: Cyclosporine inhibits intimal hyperplasia in rat aortic allografts. *Cyclosporine : 2569-2570, Appleton&Lange (Editores), 1994*
- 44.- Abraham JS, Bentley FR, Garrison RN, Cryer HM: Cyclosporine A Directly Constricts intrarenal Arterioles. *Transplant Proc* 23: 356-359, 1991

- 45.- Strom E H, Thiel G, Mihatsch: Prevalence of Cyclosporine-Associated Arteriopathy in Renal transplant biopsies From 1981 to 1992. Cyclosporine: 2585-2587, Appleton&Lange,1994.
- 46.- Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat E, Mihastch MJ, Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Clin Nephrol 38:1-8,1992
- 47.- Taube DH, Neild GH, Willians DG, Differentiation between renal allograft rejection and cyclosporine toxicity in renal transplant recipients. Lancet : 171, 1985
- 48.- D'Ardenne A , Dunnill MS , Thompson JF , Mc Whinnie D, Wood RFM, Morris P, Cyclosporin and graft hystology. J Clin. Patholl 39: 141, 1986
- 49.- Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Whelchel JD, Luke RG, Diethelm AG, Jones P. Cyclosporin in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. The Lancet, ii 477-479, 1986
- 50.- Mihatsch MJ, Steiner K, Abeywickrama KH, Landmann J, Thiel G: Risk factors for the development of chronic Cyclosporine -nephrotoxicity. Clin. Nephrol 29:165-175 , 1988
- 51.- Katznelson S, Wilkinson A, rosenthal TR, Cohen A, Nast C, Danovitch GM: Cyclosporine induced Hemolytic Uremic Syndrome: Factors that obscure the Diagnosis. Cyclosporine: 2608-2609, Appelton & Lange, 1994
- 52.- Navinchandra D, Rodby RA, Jensik SC, Korbet SM: Renal transplant arterial thrombosis:Association with cyclosporine. Am J Kidney Dis 17: 532-536 ,1991
- 53.- Dodhia N, Palleschi J, Novick AC, Brown W E: Vascular complications of renal Transplant. Urology 16 : 61-67, 1980
- 54.- Hohncke C, Abendroth D, Schleiber S: Vascular complications in 1200 transplantations. Transplant proc 19: 3691-3692,1987
- 55.- Jordan ML, Coock GT, Cardell CJ: Ten years of experience with vascular complications in renal transplantation. J Urol 128: 689-692,1982
- 56.- Roberts JP, Ascher NL, Fryd DS et al: Transplant renal artery stenosis. Transplantation 4: 580-583,1989

- 57.- Duda SH, Erley CM, Wakat JP, Huppert PE, Lauchart W, Risler T, Claussen CD. Posttransplant renal artery stenosis-outpatient intraarterial DSA versus color aided duplex Doppler sonography. *Eur J Radiol* 16:95-101, 1993
- 58.- Aguera Fernandez LG, Zudaire JJ, Isa WA, Sanchez de la Muela PL, Rosell D, De Castro F, Robles JE, Errasti P, Berian JM: Complicaciones vasculares en 237 receptorres de transplante cadaver. *Acta Urol Esp* 16: 292-295, 1992
- 59.- Talbot-Wright R, Alcaraz A, Puyol M, Umbert B, Serrano J, Andreu J, Carretero P: Complicaciones vasculares del transplante renal. Estenosis de la arteria renal. *Acta Urol Esp* 14:352- 355,1990
- 60.- Dodd III G, Tublin ME, Zajko A: Imaging of vascular complicatios associated with renal transplants. *AJR* 157: 449-459, 1991
- 61.- Tublin M E, Dodd G: Sonography of renal transplantation. *Radiol Clin North Am* 33: 447-459,1995
- 62.- Snider J F, Hunter DW, Moradia GP, Castaneda -Zuniga W, Letourneau JG: Transplant Renal Artery stenosis, Evaluation with Duplex Sonography. *Radiology* 172: 1027-1030,1989
- 63.- Murray BM, Venuto RC,Kohii R , Cuningham EE. Enalapril associated acute renal failure in renal transplants: Possible role of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 16: 66-70,1990
- 64.- Gray DWR: Vascular and lymphatic Complications after renal transplantation; 23: 314-329; Kiney transplantation: Principles and practice- Fourth Edition- (Morris PJ Editor); Saunders Company ,1994
- 65.- Weigele JB: Iliac artery stenosis causing renal allograft-mediated hypertension: Angiographic diagnosis and treatment. *AJR* 157: 513-515, 1991
- 66.- Raynaud A, Bedrossian J, remy P, Brisset JM, Angel CY, Gaux JC: Percutaneous transluminal angioplasty of renal transplant arterial stenoses. *AJR* 146:853-857,1986
- 67.- Groggel GC: Acute thrombosis of the transplant renal artery: A case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 36: 42-45,1991

- 68.- Hüls S, Schreiber M, Riess R, Neumayer HH: Kidneys from pediatric donors: A source of increased risk for graft failure in recipients. *Transplant Proc* 25: 2610-2613, 1993
- 69.- Van Roye SFS, Van der Vliet JA, Hoitsma AJ, Reinaerts HHM, Buskens FGM: Causes of early vascular complications in renal transplantation. *Tranplant Proc* 25: 2609, 1993
- 70.- Abramowicz D, Pradier O, Marchant A, Florquin S, De PAW L, Vereerstraeten P, Kinaert P, Vanherweghem JL, Goldman M. Induction of thromboses within renal grafts by high-dose prophylactic OKT3. *Lancet* 339: 777-782,1992
- 71.- The Canadian Multicentre transplant study group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *New Engl J Med* 309: 809-815 ,1983
- 72.- Gruber SA, Chavers B, Payne WD, Fryd DS, Canafax DM, Simmmons RL, Najarian JS, Matas A: Allograft renal vascular trombosis-Lack of increase with cyclosporine inmunosupression. *Transplantation* 47: 475-478, 1989
- 73.- Dodhia N, Rodby RA, Jensik SC, Korbet SM: Renal transplant arterial thrombosis:Association with cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 17: 532-536 ,1991
- 74.- Jones RM, Murie JA, Ting A, Dunnill MS, Morris PJ: Renal vascular trombosis of cadaveric renal allografts in patients receiving cyclosporine, azathioprine and prednisolone triple therapy. *Clin Transplant* 2: 122, 1988
- 75.- Richardson AJ, Higgins RM, Jaskowski AJ, Murie JA, Dunnill MS, Ting A, Morris PJ: Spontaneous rupture of renal allograft: The importance of renal vein thrombosis in the cyclosporin era. *Br J Surg* 77: 558-56, 1990
- 76.- Mulligan SA, Koslin DB, Berland LL;Duplex Evaluation of native Renal vessels and renal allografts. *Semin Ultrasound, CT, MR* 13-1: 40-52,1992
- 77.- Sorensen BL, Hald T, Nissen HM: Silent iliac compression syndrome. *Scand J Urol Nephrol* 3315: 75-77,1972.
- 78.- Renowden SA, Griffiths DRF, Nair S, Krishan H, Cochlin DLI: Renal Transplant Sonography: Correlation of doppler and Biopsy Results in Celular Rejection. *Clinical Radiology* 46: 265-269,1992

- 79.- Renowden SA, Blethyn J, Cochlin DLL: Duplex and Colour Flow sonography in the diagnosis of post-biopsy Arteriovenous fistulae in the transplant kidney. *Clin Radiol* 45: 233-237,1992
- 80.- Boschiero LB, Saggin P, Galante O, Prati GF, Dean P, Longo M, Ancona G: Renal Needle biopsy of the transplant kidney: Vascular and urologic complications, *Urol Int* 48:130-133,1992
- 81.- Middleton WD, Kellman GM, Melson GL, Madrazo BL, Postbiopsy renal transplant arteriovenous fistulas: Color Doppler US characteristics. *Radiology*, 171: 253-257,1989
- 82.- Sennett CA, Messersmith RN, Yousefzadeh DK, Thistlethwaite JR, Percapsular and percutaneous embolization of renal transplant pseudoaneurysm and A V fistula: Case report. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 12:270-273, 1989
- 83.- Griffiths HJ, *Radiology of renal failure*, Volume 9, Saunders Monographs in Clinical Radiology, W. B. Saunders Company. Philadelphia. London.Toronto pag 198-219, 1976
- 84.- Alfidi RJ, Meaney TF: Evaluation of renal homotransplantation by selective angiography. *Radiology* 87: 1099-1105,1966
- 85.- Heneghan M. Contrast-induced acute renal failure ( Editorial). *AJR* 131:1113-1115, 1978
- 86.- Harris KG, Smith TP, Cragg AH, Lemke JH: Nephrotoxicity from contrast Material in Renal Insufficienci: Ionic versus Nonionic Agents. *Radiology* 179: 849-852,1991
- 87.- Katholi RE, Taylor GJ, Woods WT, Womack KE, Katholi CR, McCann WP, Moses HW, Dove JT, Mikell FL, Woodruff RC, Miller BD, Schmneider JA: Nephrotoxicity of Nonionic Low-Osmolarity versus Ionic High-Osmolarity Contrast Media: A prospective Double-blind Randomized Comparison in Human beings. *Radiology* 186: 183-187,1993
- 88.- Letourneau JG, Day DL, Feinberg SB: Ultrasound and computed Tomographic Evaluation of Renal Transplantation. *Radiol Clin of North Am* 25: 267-279, 1987
- 89.- Fuld IL, Matalon TA, Vogelzang RL, Neiman HL, Kowal LE, Hutchins WW, Soper W: Dynamic CT in the evaluation of physiologic status of renal transplants. *AJR* 142: 1157-1160;1984
- 90.- Sampson D: Ultrasonic methods for detecting rejection of human renal allotransplants. *Lancet* 2 : 976-978, 1969

- 91.-Pozniak MA, Kelc F, Dodd III GD: Renal transplant Ultrasound: Imaging and Doppler. Semin in Ultrasound, CT and MR 12 : 319-334, 1991
- 92.-Berland LL, Lawson TL, Adams MB: Evaluation of renal transplants with pulsed Doppler-Duplex Sonography. J Ultrasound Med 1: 215-222, 1982
- 93.- Choyke P, Frank JA, Girton ME, Inscoe SW, Carvlin MJ, Black JL, Austin HA, Dwyer AJ: Dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging of the kidney: Experimental results. Radiology 170: 713-720,1989
- 94.- Frank JA, Choyke PL, Austin HA, Girton ME: Functional MR of the Kidney. Magn Reson Med 22: 319-325, 1991
- 95.- Sharma RK, Gupta RK, Poptani H, Pandey CM, Gujral RB, Bhandari M: The magnetic resonance renogram in renal transplant evaluation using dynamic contrast-enhanced MR imaging. Transplantation 59: 1405-1409, 1995
- 96.-Jurriaans E, Dubbins PA: Renal transplantation: The normal Morphological and Doppler Ultrasound Examination. J Clin Ultrasound 20: 495-506, 1992
- 97.-Hricak H, Cruz C, Eyler WR, Madrazo BL, Romanski R, Sandler MA: Acute post-transplantation renal failure: Differential diagnosis by ultrasound. Radiology 139:441-449,1981
- 98.- Deane C: Doppler and Color Doppler Ultrasonography in Renal Transplants:Chronic Rejection. J Clin Ultrasound 20: 539-554, 1992
- 99.- Meyer M, Paushter D, Steinmuller D R, The use of duplex doppler ultrasonography to evaluate renal allograft dysfunction. Transplantation 50: 974-978,1990
- 100.- Mastorakou I, Robbins MEC, Bywaters T: Resistance and pulsatility Doppler indices: how accurately do they reflect changes in renal vascular resistance. The Br J Radiol 66: 577-580,1993
- 101.- Frauchiger B, Bock A, Landmann J, Thiel G, Mihatsch M J, Jäger K: The value of different resistance parameters in distinguishing biopsy-proved dysfunction of renal allografts. Nephrol Dial Transplant 10: 527-532,1995

- 102.- Allen KS, Jorkasky DK, Arger PH, Velchik MG, Grumbach K, Coleman BG, Mintz MC, Betsch S, Perloff L: Renal Allografts: Prospective analysis of Doppler Sonography. *Radiology* 169: 371-376, 1988
- 103.- Hollenbeck M, Hilbert N, Meusel F, Granbsee: Increasing sensivity and specificity of doppler sonographic detection of renal transplant rejection with serial investigation technique. *Clin Invest* 72: 609-615, 1994
- 104.- Kelc F, Pozniak MA, Pirsch JD, Oberly TD: Pyramidal Appearance and Resistive Index: Insensitive and Nonspecific Sonographic indicators of renal transplantation. *AJR* 155: 531-535, 1990
- 105.- Rajaseker MR, Lodge JPA, Irving HC, Giles GR: Early computed colour echo doppler imaging following renal transplantation. *Br J Surg* 78: 872-874, 1991
- 106.- Blane CE., Cagnadoux MF, Brunelle F, Argyropopolou M, Lallemand D: Old renal transplants examined by Doppler ultrasonography. *Can Assoc Radiol J* 44:19-20, 1993
- 107.- Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA: Duplex Doppler Sonography of Renal Transplants: Lack of Sensivity and Specificity in Stablising Pathologic diagnosis . *AJR* 152: 535-539, 1989
- 108.- Fleischer AC, Hinton AA, Glick AD: Duplex doppler sonography of renal transplants: Correlation with histopathology. *J Ultrasound Med* 8: 89-94, 1989
- 109.- Plainfosse MC, Menoyo Calonge V, Beyloune-Mainardi C, Glotz D, Duboust A: Vascular complications in the adult kidney transplant recipient. *J Clin Ultrasound* 20: 517-527, 1992
- 110.- Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB: Evaluation of renal transplant rejection by duplex doppler examination: Value of resistive index. *AJR* 148: 759-762, 1987
- 111.- Rasmussen K, Pedersen E: Monitoring of renal allografts by doppler ultrasound: Precision and reference values. *Scand J Clin Lab Invest* 50:51-55, 1990
- 112.- Rigsby CM, Taylor KJW, Weltin G, Burns P, Bia M, Princenthal RA, Kashgarian M, Flye MW: Renal Allografts in Acute Rejection: Evaluation using Duplex Sonography. *Radiology* 158: 375-378, 1986

- 113.- Rigsby CM, Burns PN, Weltin GG, Chen B, Bia M, Taylor KJW: Doppler signal Quantitation in Renal Allografts: Comparison in Normal and Rejecting Transplants, with Pathologic Correlation. *Radiology* 162:39-42, 1987
- 114.- Mallek- R, Mostbeck GH, Kain R, Sunder-Plassmann G, Helbich T, Tscholakoff D: Pathology of renal allograft dysfunction, Does calculation of the resistive index still make sense?. *Acta Radiol* 33: 434-439, 1992.
- 115.- Hollenbeck M: New diagnostic techniques in clinical nephrology. Colour coded duplex sonography for evaluation of renal transplants-tool or toy for the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1822-1828;1994
- 116.- Pelling M, Dubbins PA: Doppler and Color Doppler Imaging in Acute Transplant Failure. *J Clin Ultrasound* 20: 507-516,1992
- 117.- Merkus JWS, Van Asten WNJC, Hoitsma AJ, Koene RAP, Skotnicki SH: Assessment of hemodynamic changes in human kidney grafts induced by cyclosporine infusion. *Transplant Int* 4:136-139,1993
- 118.- Taylor KJW, Marks WH: Use of Doppler imaging for evaluation of dysfunction in renal allografts. *AJR* 155: 536-537, 1990
- 119.- Rob P M, Jansen O, Ritcher V, Erbslöh-Möller B, Marienhoff N, Wieddeman G. Diagnosis of renal transplant failure by real-time and duplex Doppler sonography, *Clin Investig* 71:531-536,1993
- 120.- Pozniak MA, Kelc F, Stratta RJ: Extraneous factors affecting resistive index. *Invest Radiol* 23: 899-904, 1988
- 121.- Kremkau FW: Doppler principles. *Semin in Roentgenology* 27: 6-16,1992
- 122.- Rasmussen K: Methodological problems related to measurement of quantitative blood flow with the ultrasound Doppler technique. *Scand J Clin Lab Invest* 47: 303-309, 1987
- 123.- Gesinger MA, Risius B, Jordan ML, Zelch MG, Novick AC, George CR: Magnetic Resonance Imaging of renal transplants . *AJR* 143:1229-1234,1984

- 124.- Baumgartner BR, Nelson RC, Ball TI, Wyly JB, Bourke E, Delaney V, Bernardino ME: MR Imaging of Renal Transplants. *AJR* 147: 949-953,1986
- 125.- Hrickack H, terrier F, Demas BE: Renal allografts. Evaluation by MR imaging . *Radiology* 159: 435-442, 1986
- 126.- Hanna S, Hélénon O, Legendre C, JF, Di Stefano D, Kreis H, Moreau JF, MR imaging of renal transplant rejection. *Acta Radiologica*. 32 : 42-46, 1991
- 127.- Winsett MZ, Amparo EG, Fawcett HD, Kumar R, Jhonson RF, Bedi DG, Winsett OE,: Renal Trasplant Dysfunction : MR evaluation. *AJR* 150: 319-323,1988
- 128.- Martí-Bonmatí L, Menor F, Pallardo L, Vilar J, Andres JC: La ecografía y la resonancia magnética en el riñón transplantado: Evaluación de la disfunción del injerto. *Radiología* 32: 394-401,1989
- 129.- Helenon O, Atflan E, Legendre C, Hanna S, Denys A,Souissi M, Kreis H, Moreau J F, Gd-DOTA-enhaced MR imaging and color Doppler US of renal Allograft Necrosis. *RadioGraphics* 12: 21-23, 1992
- 130.- Myers B, Sommer FG, Li K, Tomlanovich S, Pelc N, McDonell C, Pagtaluman E, Newtonb L, Jamison R: Determination of Blood Flow to the transplanted Kidney. *Transplantation* 57: 1445-1450, 1994
- 131.- Malleck R, Mostbeck G H, Kain R, Sunder-Plassman G, Helbich T, Tscholakoff D: Polietiology of renal allograft Dysfunction, Does calculation of the resistive index still make sense?. *Acta Radiol* 33: 434-439,1992
- 132.- Stevens PE, Gwyther SJ, Hanson ME, Woodrow DF, Phillips ME, Boultee JE: Interpretation of Duplex Doppler Ultrasound in renal transplants in the early postoperative period. *Nephrol Dial Transplant* 8: 255-258,1993
- 133.- Schwaighofer B, Kainberger F, Frwehwald F: Duplex sonography of normal renal allografts. *Acta Radiol* 30: 53-58,1989

- 134.- Piccirillo M, Taylor KJ W, Flye MW, Burns PN, True LD, Weltin G: Investigation of Doppler waveforms in porcine renal allografts: Doppler-Pathologic correlation. *Ultrasound Med Biol* 14: 111-115,1988
- Cita 135.- Warshauer DM, Taylor KJW, Bia MJ, Marks WH, Weltin GG, Rigsby CM, True LD, Lorbrer MI: Unusual cases of increased vascular impedance in Renal Transplants: Duplex Doppler Evaluation. *Radiology* 169: 367-370,1987
- 136.- Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich O, Pennell RG, Goldberg B: Evaluation of renal transplant Rejection by duplex Doppler examination: Value of Resistive Index. *AJR* 149: 521-525,1987
- 137.- Pozniak MA, Kelc F, D'alessandro A, Oberley T, Stratta R: Sonography of renal transplant in Dogs: The effect of Acute Tubular Necrosis , Cyclosporine Nephrotoxicity, and Acute Rejection on Resistive Index and Renal Length. *AJR* 158:791-797;1992
- 138.- Attal M, Bitker MO, Bousquet JC, Chatelain C, Grellet J: Diagnostique des complications précoces du rein transplanté par doppler pulsé. *J. Radiol* 72: 187-192, 1991
- 139.- Martin-Hervas C, Gil de Miguel A: Valoración del transplante renal con ultrasonografía Doppler color y pulsado. Parte II: Complicaciones médico-inmunológicas. *Radiología* 36: 577-584, 1994
- 140.- Perrella RR, Duerinck AJ, Tessler FN, Danovitch GM, wilkinson A, Gonzalez S, Cohen AH, Grant EG: Evaluation of renal transplant Dysfunction by Duplex Doppler Sonography: A prospective Study and Review of the literature. *Am J Kidney Dis* 15: 544-550,1990
- 141.- Van Leeuwen ,MS, Hené RJ, Muller AF, Beek FJA, Meyer R, Ganpat R: Clinical Value of Doppler ultrasound in the first two months after kidney transplant. *European Journal of radiology*, 14: 26-30,1992
- 142.- Jansen O., Rob PM, Schmidtke V, Marienhoff N, Rinast E, Weiss HD: Follow-up study of renal transplants by duplex Doppler and gray-scale ultrasound. *Eur J Radiol* 15:26-31 ,1992
- 143.- Grant EG, Perrella RR: Wishing won't make it so: Duplex Doppler sonography in the evaluation of renal transplant dysfunction. *AJR* 155: 538-539,1990

144.-Tranquart F, Lebranchu Y, Haillet O, Pourcelot D, Grezard O, Pourcelot L: The use of perioperative Ultrasound as a screening test for acute tubular Necrosis. *Transpl Int* 6:14-17, 1993

145.- Bittard H, Benoit G, Mouzarkel M, Charpentier B, Ecoffey C, Fries D, Jardin A: Decreased Vascular Resistance in University of Wisconsin Solution preserved Kidney transplants. *J Urol* 146:1-4,1991

146.- Leimenstoll G, Engemann R, Grigat KP, Bartholdy, Niedermayer W: Duplex Ultrasound: Monitoring of rejection episodes of renal allografts. *Transplan Proc* 22: 1392-1394,1990

147.- Rasmussen K, Pedersen E: Doppler Ultrasound in the diagnosis of renal allograft rejection and monitoring the effect of treatment. *Scand J Clin Lab Invest* 50:57-61,1990

148.- Garcia R, Rodriguez -Iturbe B, Henriquez-La Roche C, Marín C, Mosquera J: Intrarenal manometry in the diagnosis of acute rejection superimposed on acute tubular necrosis in renal transplantation. *Clinical Nephrology* 32:21-26,1989

149.- Argyropoulou , Brunelle F: Apport du Doppler Pulsé dans la Transplantation Renale. *Ann Pédiatr* 37:117-119,1990

150.- Buckley AR, Cooperberg PL, Reeve E, Magil AB: The distinction between Acute transplant Rejection and Cyclosporine Nephrotoxicity: Value of Doppler sonography. *AJR* 149:521-525,1987

151.- Monserrat E, Lauzirica R, Valls R, Pérez Andres R, Torguet P, Tenesa M, Caralps A: Usefulness of Duplex Doppler Sonography in the diagnosis of Acute Renal Allograft Rejection. *Transplant Proc* 24: 61-62,1992

152.- Meyer, Genkins, KelcF, Pozniak MA, Pirsch JD, Oberly TD: Pyramidal appearance and resistive Index: Insensitive and nonspecific indicators of renal transplant rejection. *AJR* 155: 531-535, 1990

153.- Chou S-Y, Porush J, Faubert PF: Renal medullary circulation: Hormonal control. *Kidney Int* 37: 1-13, 1990

154.- Quarto Di Palo F, Rivolta R, Elli A, Rescalli S, Castagnone D: Non invasive haemodynamic Evaluation of Renal Graft Rejection. Cyclosporine: The ten year experience. *Appelton & Lange*. Pag: 2630-2631,1994

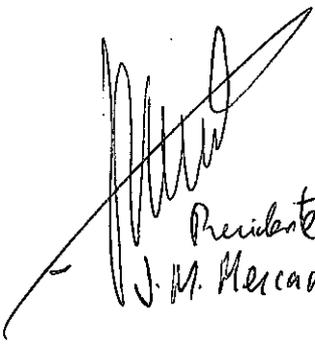
- 155.- Rana DS, Bhalla AK, Gupta A, Kapoor KK, Jauhari, Khanna: Color Doppler studies of the transplant renal Artery in Patients with renal allograft Rejection-Correlation with graft biopsy. *Transplan Proc* 24: 1886,1992
- 156.- Delaney V, Ling BN, Campbell WG, Bourke JE, Fekete PS, O'Brien DP, Taylor AT, Welch JD. *Nephron* 63: 263-272,1993
- 157.- Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D: Duplex Doppler Sonography in Renal Parenchymal disease: Histopathological Correlation. *J Ultrasound Med* 10: 189-194,1991
- 158.- Van Asten WNJC, Merkus JWS, Hoitsma A, Koene R, Skotnicki S H. Echo-Doppler examination to identify rejection during post-transplantation acute renal failure. *Eur J Ultrasound* S24, 1994
- 159.- Griffin JF, Mc Nicholas NMJ: Morphological appearance of renal allografts in transplant failure. *J Clin Ultrasound* 20:529-537, 1992
- 160.- Kim EE, Pjura G, Lowry P, Verani R, Sandler C, Flechner S, Kahan B: Cyclosporin A Nephrotoxicity and acute Cellular Rejection in transplant recipients: Correlation between Radionuclide and histologic findings. *Radiology* 159: 443-446, 1986
- 161.- Correas JM, Helenon O, Thervet E, Landais P, Noel LH, Moreau JF. Does renal allografts follow-up studies still deserve sequential Resistive Index Measurements?. *Eur J Ultrasound* S 24,1994
- 162.- Middleton WD, Erickson S, Melson GL: Perivascular color artifact: Pathologic significance and appearance on color Doppler US images. *Radiology* 171: 647-652,1989
- 163.- Grenier N, Dows C, Morel D, Ferrière JM, Le Guillou M, Potaux L, Broussin J: Detection of vascular complications in renal allograft with color Doppler Flow Imaging. *Radiology* 178: 217-223,1991
- 164.-Taylor KJW, Morse SS, Rigsby CM, Bia M, Schiff M: Vascular complications in renal allografts: Detection with Duplex Doppler US. *Radiology* 162:31-38,1987

- 165.- Berland LL, Koslin DB, Routh WD, Keller FS: Renal artery stenosis : Prospective evaluation of diagnosis with Color US compared with angiography. *Radiology* 174: 421-423, 1990
- 166.- Deane C, Cairns T, Walters H, Palmer A, Parsons V, Roberts V, Taube D: Diagnosis of renal transplant artery stenosis by color doppler ultrasonography. *Transplant Proc* 4: 1395,1990
- 167.- Bude RO, Rubin JM, Platt JF, Fechner KP, Adler RS: Pulsus Tardus: Its cause and potential limitations in detection of arterial stenosis. *Radiology* 190: 779-784,1994
- 168.- Hélénon O, El Rody F, Correas JM, Melki P, Chauveau D, Chrétien Y, Moreau JF: Color Doppler of renovascular disease in native kidneys. *RadioGraphics* 15: 833-854,1995
- 169.- Halpern EJ, Needleman L, Nack T, East SA. Renal artery stenosis: Should we study the main renal artery or segmental vessels?. *Radiology* 195: 799-804,1995
- 170.- Patriquin HB, La Fortune M, Jequier JC: Stenosis of the renal artery: Assessement of slowed systole in the downstream circulation with doppler sonography. *Radiology* 184:479-485,1992
- 171.- Stavros AT, Parker SH, Yakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers PR, Schenck JJ: Segmental Stenosis of the renal artery: Pattern recognition of tardus and parvus abnormalities with Duplex Sonography. *Radiology*184: 487-492,1992
- 172.- Tupler R, Stavros AT: Early sistolic Compliance peak/reflective-wave complex (L). *Radiology* 188: 286-287,1993
- 173.- Halpern EJ, Deane CR, Needleman L, Merton DA, East SA: Normal Renal Artery spectral Doppler waveform: A closer look. *Radiology* 196: 667-673, 1995
- 174.- Kliever MA, Tupler RH, Hertberg BS, Paine SS, DeLong DM, Svetkey LP, Carroll BA: Doppler evaluation of renal artery stenosis: Interobserver agreement in the interpretation of waveform morphology. *AJR* 162:1371-1376,1994.
- 175.- Glicklich D, Tellis VA, Quinn T, Mallis M, Greenstein SM, Schechner R, Heller S, Freeman LM, Kutcher R, Veith FJ: Comparison of captopril scan and dopper ultrasonography as screening tests for transplant renal artery stenosis. *Transplantation* 49: 217-219, 1990

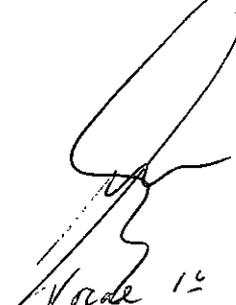
- 176.- René PC, Oliva VL, Bui BT, Froment D, Harel C, Nicolet V, Corteau M, Carignan L: Renal artery stenosis : Evaluation of Doppler US after inhibition of Angiotensin converting enzyme with Captopril. *Radiology* 196: 675-679, 1995
- 177.- Dunn EK: Radioisotopic evaluation of renal transplants. *Urol Radiol* 14:115-126,1992
- 178.- Hélénon O, Corréas JM, Thervet E, Melki P, Chabriaux J, Kreis H, Moreau: Imagerie. des complications vasculaires de la transplantation rénale. *J Radiol* 75-1: 61-68, 1994
- 179.- Hélénon O, El Helou N, Thervet E, Legendre C, Kreis H, Moreau JF: Significance of hypoperfused territories demonstrated by color Doppler ultrasonography following renal transplantation. *Transpl Proc* 26: 299, 1994
- 180.- Martín Hervas, Gil de Miguel A: Valoración del transplante renal con ultrasonografía doppler color y pulsado. Parte 1: Complicaciones quirúrgicas. *Radiología* 36: 567-575, 1994
- 181.- Reuther G, Wanjura D, Bauer H, Acute renal vein thrombosis in renal allografts: Detection with duplex doppler US. *Radiology* 170: 557-558, 1989
- 182.- Kribs S W, Rankin RN, Doppler ultrasonography after renal transplantation: Value of reversed diastolic flow in diagnosing renal vein obstruction. *Can Assoc Radiol J* 44: 434-438,1993
- 183.- Saarinen O, Salmela K, Ahonen J, Edgren J, Reversed diastolic flow at duplex doppler. *Acta radiologica* 35: 10 -14, 1994
- 184.- Baxter GM, Morley P, Dall B. Acute renal vein thrombosis in renal allografts: New doppler ultrasonics findings. *Clin Radiol* 43: 125-127,1991
- 185.- Duckett T, Bretan P N, Cochran ST, Rafjer J, Rosenthal J: Noninvasive radiological diagnosis of renal vein thrombosis in renal transplantation. *J Urol* 146: 403-406,1991
- 186.- Kaveggia LP, Perella RR, Grant EG, Tessler FN, Rosenthal JT, Wilkinson A, Danovitch GM, Duplex Doppler sonography in renal allografts: The significance of reversed flow in diastole. *AJR* 155: 295-298, 1990

- 187.-Calvo Lopez MJ, Lopez Barrio AM, Gutierrez MT, Bascuas Asta JL,. Valor pronóstico del flujo distólico revertido en el periodo inicial del transplante renal. Radiología 37:27-31,1995
- 188.- Hélénon O, Thervet E, Corréas JM, Noel LH, Legendre C, Kreis H, Moreau JF, Renal allograft necrosis: Value of color Doppler ultrasound and GD-DOTA-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. Transpl Proc 26: 1994,1994
- 189.- Durick J E, Winter TC, Schimedi UP, Cyr DR, Starr FL, Mack LA: Renal Perfusion: Pharmacologic Changes depicted with Power Doppler US in an Animal Model. Radiology 197: 615-617,1995
- 190.- Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adlar RS. Power Doppler US: Potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology 190: 835-856, 1994
- 191.- Yuasa Y, Kundel JL.Magnetic Resonance imaging following unilateral occlusion of the renal circulation in rabbits. Radiology 154:151-156,1985
- 192.- Yura T, Yuasa S, Fukunaga M, Bard K, Matsuo H: Role for Doppler Ultrasound in the Assesment of Renal Circulation: Effects of Dopamide and Dobutamide on Renal Hemodynamics in Humans. Nephron 71: 168-175,1995
- 193.- Pérez Fontán, M.- Estudio sometido a revisión para publicación





Presidente  
J.M. Mercader.



Vocal 1.<sup>o</sup>  
Fernando Arnaiz



Vocal 2.<sup>o</sup>  
Francisco Pando



Vocal 3.<sup>o</sup>  
Federico Sánchez



Secretario  
Rosa Meijide Falde

UNIVERSIDADE DA CORUÑA  
Servicio de Bibliotecas



1700759504