

Evolución a largo plazo del trasplante renal bajo tratamiento clásico, azatioprina y prednisona

J. J. Plaza, S. Franco, F. Orbe, G. Blum, M. Moliz y L. Hernando

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

Se analizan los resultados clínicos, las complicaciones y la mortalidad de los 81 pacientes que recibieron un trasplante renal en nuestro hospital y que de un total de 238 trasplantes (140 de donante cadáver y 98 de donante vivo emparentado) realizados entre 1970 y 1983, habían superado seis años con el riñón funcionando. El tratamiento inmunosupresor fue en todos los casos azatioprina y prednisona. Superado este período de tiempo, y cuando habían transcurrido una media de 8,1 años, 16 enfermos habían perdido el injerto (15, rechazo crónico; uno, GN de recidiva), y 10 habían fallecido, siete de ellos con el riñón funcionando (fallo hepático, cuatro; cardiovascular, dos; infecciones, tres; linfoma, uno). La supervivencia actuarial de los enfermos a los siete y trece años (considerando el sexto año como el punto cero de partida) fue del 93 y del 83 %, mientras que la correspondiente al injerto fue del 80 y del 62 % en los mismos períodos de tiempo. En los 56 enfermos actualmente con el riñón funcionando, cuando ha transcurrido un tiempo medio de 9,3 años (60 % de donante vivo), hemos observado las siguientes complicaciones: hepatopatía crónica en 18 (32 %), hipertensión en 18 (32 %), rechazo crónico en 11 (19,6 %) y neoplasias en siete (8,6 %). Estos datos demuestran que los resultados del trasplante con tratamiento clásico, Aza + Pred, son pobres a largo plazo, tanto en lo que se refiere al funcionamiento del injerto como en cuanto a la morbimortalidad de los enfermos. El empleo de la ciclosporina y de la mayor histocompatibilidad entre donante y receptor mejorarán sin duda la evolución del injerto en los próximos años. La morbimortalidad, sin embargo, debida fundamentalmente al mantenimiento de una inmunosupresión más eficaz, es más difícilmente mejorable.

Palabras clave: **Trasplante renal. Supervivencia a largo plazo.**

LONG TERM EVOLUTION OF RENAL TRANSPLANT PATIENTS ON CONVENTIONAL IMMUNOSUPPRESSION

SUMMARY

We analyzed the incidence of complications and clinical results of 81 out of 238 patients who received a kidney transplant (140 cadaver, 98 living related donors) at our institution between 1970-1983, who survived with a functioning allograft for six years or longer. Treatment in all cases was azathioprine and prednisone. During a mean follow-up of 8.1 years (range 6-15 years) 16 patients suffered graft loss (15 chronic rejection, 1 re-

Correspondencia: Dr. J. J. Plaza.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

current GN) and 10 died, in seven cases with a functioning allograft (causes: hepatic failure 4, cardiovascular accidents 2, infection 3, malignancy 1). The cumulative patient survival beyond this period of time (6 years) was 93 % and 83 %, at 7 and 13 years respectively. The corresponding graft survival rate was 80 % and 62 % at the same intervals. Of the 56 patients currently followed (60 % living related donors) the complications observed were: liver disease in 18 (32 %), hypertension in 18 (32 %), chronic rejection in 11 (19,6 %), and malignancies in 7 (8,6 %). Our observation suggest that renal transplant recipients receiving azathioprine and prednisone experienced significant graft loss rate, morbidity, and mortality, even a long time after transplantation (> 6 years). Treatment with cyclosporin and good matching between donor and recipients will surely improve graft long-term results in future years. Morbidity and mortality due to highly efficient immunosuppression are the main reasons for the majority of complications.

Key words: **Renal transplant. Long term survival.**

Introducción

El objetivo del trasplante (Tx) de órganos no es diferente del de otros tipos de terapéutica, esto es, mejorar la calidad de vida, prevenir la incapacidad y prolongar la vida del sujeto. Todo ello se cumple cuando el injerto tiene una evolución favorable, pero cuando éste fracasa, el sufrimiento, la incapacidad y a veces la muerte del paciente son circunstancias que nos deben obligar a reconsiderar nuestra actitud, sobre todo cuando el índice de fracasos es elevado. Esta disyuntiva apenas se plantea en el trasplante de vísceras que, como en el hígado y el corazón, la alternativa es el injerto o la muerte del paciente, pero, en cambio, puede ser muy importante en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, en el que la diálisis es una opción cada vez más válida de tratamiento eficaz y duradero.

Los resultados del Tx renal deberían valorarse no tanto en relación al porcentaje de enfermos que sobreviven o de injertos que funcionan en los primeros meses o años de evolución, período de tiempo al que se refieren la mayoría de las estadísticas, sino sobre todo al curso a largo plazo de ambos parámetros, para comprobar si en los Tx considerados inicialmente como «éxitos» y una vez transcurrido este período crítico inicial, los problemas médicos desaparecen o si, por el contrario, persisten o incluso se incrementan.

Los trabajos encaminados a desvelar esta información han sido escasos, de tal forma que entre 1981 y 1985 tan sólo 19 (5,3 %) de los 358 artículos dedicados a aspectos clínicos del Tx renal publicados en la revista *Transplantation* (órgano oficial de la Sociedad Internacional de Trasplantes), abordan el tema de la supervivencia y de la mortalidad a largo plazo (>5 años) del Tx renal¹. La mayoría de estos y otros trabajos posteriores indican que tanto la mortalidad como la pérdida del injerto secundariamente a rechazo, aunque hoy atenuados con respecto a los períodos iniciales, continúa produciéndose transcurridos cinco-diez años del trasplante a un ritmo cons-

tante comprendido entre el 4-8 % anual, tanto en los que utilizan las curvas de supervivencia actuarial² como los que emplean el cálculo de la vida media como forma de valorar los resultados^{3,4}. De la misma forma, las complicaciones extrarrenales a las que potencialmente están expuestos los pacientes con supervivencias más prolongadas, tales como los tumores malignos cuya frecuencia aumenta linealmente con el transcurso del tiempo, las hepatopatías crónicas por virus B y no A no B con una incidencia de evolución a la cirrosis del 9-28 %, las cataratas relacionadas con el empleo de esteroides, la osteoporosis, el retraso del crecimiento en los niños, la hipertensión en el 42-65 % de los pacientes y otras complicaciones⁵⁻¹⁰, son circunstancias que deben conocerse para ser objetivos con respecto a lo que el trasplante renal puede ofrecer realmente a los pacientes.

En este trabajo se analizan la supervivencia del injerto, la mortalidad de los pacientes y las complicaciones que surgen en aquellos sujetos cuyo trasplante renal tiene o ha tenido una duración igual o superior a seis años.

Pacientes y métodos

Entre 1970 y 1983 se trasplantaron en la Fundación Jiménez Díaz 238 enfermos, en 140 casos con riñones procedentes de donante cadáver y en 98 de donante vivo.

El estudio se centra en los 81 pacientes (34 %) que igualaron o superaron seis años de evolución con el injerto funcionante, de los que 23 llevaban más de diez años, 13 más de trece y nueve habían superado los quince años después de haber recibido el Tx renal.

El grupo está constituido por 63 varones y 18 hembras, con una edad media en el momento de recibir el injerto de treinta y un años (dieciséis-cincuenta y ocho años). De los 81 enfermos, ninguno de ellos diabético, 50 habían recibido el injerto de un donante vivo (62 %) y el resto de cadáver. Todos recibieron el mismo tratamiento inmunosupresor, azatioprina (2-3 mg/kg/día) y

Tabla I. Evolución a largo plazo del trasplante renal

(1970-1983)	* Tx total 238.....	(98 vivo, 41 %)
	** Tx > 6 años.....	81 (34 %)
	Varones	63 (77 %)
	Edad	31 (16-58)
	D. vivo.....	50 (62 %)

* Tratamiento: Aza + Pred.

** 23 > 10 años, 13 > 13 años, 9 > 15 años.

prednisona en pauta descendente (3-0,5 mg/kg/día), empleándose dosis elevadas de 6-metil prednisolona para las crisis de rechazo (tabla I). La supervivencia de los pacientes y del injerto a partir del sexto año, esto es, considerando ese momento el punto cero de partida, se valoró por métodos actuariales¹¹.

Resultados

Supervivencia del injerto y de los pacientes

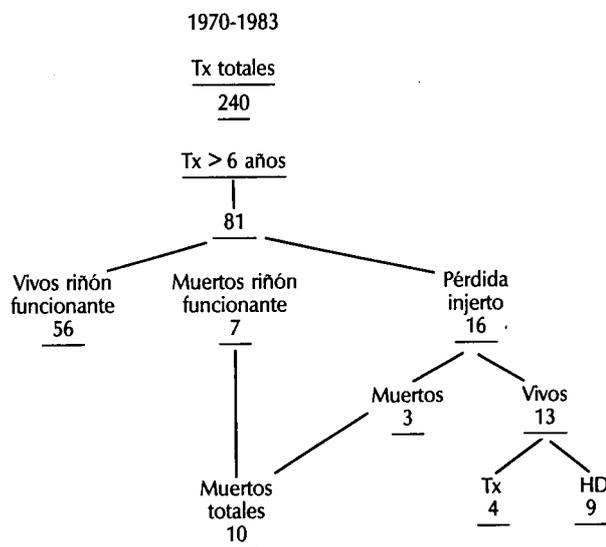
Cincuenta y seis de los 81 enfermos han mantenido hasta la actualidad el injerto funcionante, cuando desde el momento del trasplante han transcurrido una media de 9,3 años (seis-dieciocho años).

Dieciséis enfermos del grupo de 81 (19,7 %) perdieron el injerto en un tiempo medio de 8,1 años (seis-quince años), pasando 13 de ellos de nuevo a un programa de diálisis: la pérdida del injerto se debió a rechazo crónico en 12 pacientes y a glomerulonefritis de recidiva en el otro, habiéndose trasplantado por segunda vez cuatro enfermos.

Diez pacientes (12 %) fallecieron a los ocho años (seis-quince años) (cuatro, causa hepática; dos, cardiovascular; tres, infección, y uno, linfoma), en siete ocasiones con el injerto funcionante.

La supervivencia actuarial de los enfermos a los siete y trece años fue del 93 y 83 % y la correspondiente al injerto en los mismos periodos de tiempo del 82 y 62 % (fig. 1). Algunas características de los pacientes fallecidos se recogen en la tabla III. La evolución del injerto en relación con el tipo de donante, vivo o cadáver, demues-

Tabla II. Evolución global de 240 Tx a largo plazo



Dos pérdidas de seguimiento.

tra que la supervivencia de los Tx de vivo es superior a la obtenida con la de riñones de cadáver, a los 6 y 9,3 años y que en el momento en el que se cerró el estudio, el 60 % de los 56 trasplantes funcionantes eran de donante vivo, cuando tan sólo representaban el 45 % de los 238 pacientes inicialmente considerados (140 frente a 96) (tabla IV).

Morbilidad

Las causas más importantes de morbilidad superados los seis años de evolución se recogen en la tabla V. De ellas, la más llamativa por su frecuencia (27,5 %) y por la trascendencia de sus consecuencias (cuatro exitus) fue la enfermedad hepática, cuya etiología pudo relacionarse con el virus B de la hepatitis en seis ocasiones, siendo el resto, en ausencia de marcadores o del empleo de dro-

Tabla III. Evolución del Tx renal a largo plazo. Mortalidad superados los seis años

Paciente	Sexo/edad	Causa de la muerte	Años pos-Tx	Función renal
RGG.....	V/40	Coma hepático	15	Funciona
JFM.....	V/26	IAM	8	Funciona
FVV.....	V/36	Coma hepático	9	Funciona
JSC.....	V/32	Neumonía	6	Diálisis
MCT.....	V/37	Sepsis	6	Diálisis
PSG.....	V/41	Ictus	9	Funciona
JGD.....	V/36	Coma hepático	6	Funciona
PMA.....	V/36	Sepsis	8	Funciona
LLM.....	V/58	Coma hepático	10	Funciona
DLF.....	V/16	Linfoma	6	Funciona

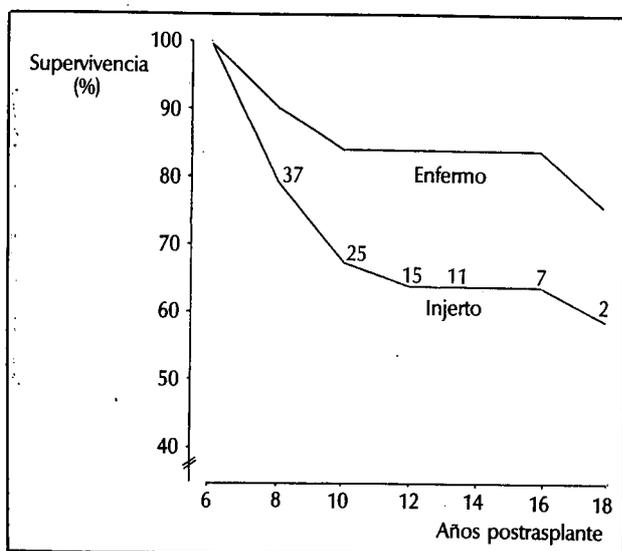


Fig. 1.—Trasplante renal a largo plazo. Curva actuarial de supervivencia, injertos y enfermos (100% a seis años).

Tabla IV. Supervivencia del injerto en relación con el tipo de donante (vivo/cadáver)

Tiempo de evolución	Riñón funcional		
	Total	Donante vivo (%)	Donante cadáver (%)
6 años.....	81	50 (61)	31 (39)
9,3 años.....	56	34 (60)	22 (40)

Tabla V. Morbimortalidad del trasplante renal sobrepasados los seis años de evolución

Causa	Morbilidad		Mortalidad	
	N.º	%	N.º	%
Hepatopatía.....	22	27	4	18
Hipertensión.....	18	22	—	—
Tumores.....	7	8,6	1	14
Rechazo.....	11	32	—	—

gas hepatotóxicas, imputables al virus no A-no B. De los 10 enfermos biopsiados, siete presentaban estadios avanzados de hepatopatía (cuatro cirrosis, tres hepatitis crónica activa), habiendo fallecido por esta causa cuatro de ellos, mientras que al quinto se le pudo realizar un trasplante hepático con buenos resultados. Dos pacientes eran portadores de una hiperplasia nodular regenerativa con hipertensión portal, que requirió derivación

portocava por sangrado de varices en uno de ellos y esplenectomía por hiperesplenismo severo en el otro. Siete enfermos presentaron algún tipo de tumor (cuatro cutáneos, dos linfomas, un carcinoma), de los que uno de ellos, portador de un linfoma de alto grado, falleció. Otras causas de morbilidad fueron: hipertensión arterial que requería medicación en 18 casos (22%), cataratas en cuatro, cardiopatía isquémica en cuatro (uno IAM, un «by-pass» coronario) y nefropatía de rechazo crónico morfológico en 11 (12,5%).

Comentarios

El conocimiento de los factores de riesgo que afectan la evolución del injerto y del enfermo trasplantado es necesario, no sólo para prever el pronóstico vital del sujeto (y eventualmente compararlo con el que pudiera ofrecerle la diálisis), sino, además, como ayuda para seleccionar al mejor receptor teórico, teniendo en cuenta la escasez de órganos en relación al número de enfermos en espera de trasplante.

De entre estos factores, la compatibilidad HLA donante-receptor, el tipo de tratamiento inmunosupresor, la tasa de anticuerpos circulantes, el efecto de las transfusiones y el rechazo de trasplantes previos son algunos de los que más influyen tanto en la evolución del injerto como en la supervivencia del sujeto¹²⁻¹⁶.

La influencia de estos factores sobre la evolución del riñón trasplantado suele hacerse a tiempos cortos de uno-dos años, cuando, como es lógico, el objetivo del Tx debe ser que su funcionamiento se prolongue durante el mayor tiempo posible e idealmente durante «toda la vida». Por ello, es necesario realizar análisis más prolongados que nos pongan en la auténtica perspectiva de los resultados y complicaciones del trasplante renal.

Nuestra valoración a tan sólo seis años nos permitió comprobar que sólo el 34% de los injertos habían superado ese período de tiempo y que sobrepasado el mismo se mantiene un ritmo aproximado de pérdidas de riñón por causa inmunológica de un 3% anual. Con ser llamativos estos datos, no son muy diferentes de otros recogidos en la literatura. En la recopilación de Guttman de los trabajos publicados entre 1961 y 1985 sobre la evolución de los Tx de cadáver a los nueve, catorce y diecinueve años, la supervivencia del 32, 22 y 19%, respectivamente, no es muy diferente de la nuestra¹¹. Terasaki y cols., en series más amplias, encuentran una supervivencia a los diez años del 25%, calculando una vida media para el injerto de siete años³; 19% es la cifra referida por Frisk en 569 Tx en igual período de tiempo⁹, mientras que Toussaint señala que solamente 102 de los 339 Tx realizados entre 1965-1981²⁹ superaron la barrera de los cinco años, con pérdidas posteriores a razón de un 5% anual⁴.

Parece, por tanto, evidente que los resultados de los Tx realizados con tratamiento clásico Aza + Pred son bas-

tante pobres y, desde luego, lejos de lo que una valoración limitada a los años iniciales podría hacer pensar.

Desestimado el efecto favorable que las transfusiones en un primer momento parecían tener en la evolución del injerto, pocas novedades se han producido en los últimos años que nos permitan esperar una mejoría de los resultados del Tx en el futuro, excepción hecha del empleo de la ciclosporina y del reconocimiento que la histocompatibilidad parece tener en la evolución del Tx a largo plazo.

La CsA ha supuesto un gran avance para el trasplante, aumentando la supervivencia de los pacientes y mejorando la del injerto a corto plazo (cinco años) en un 10-15 %^{17, 18}. Más dudoso por el momento es saber si su efecto inmunosupresor va a ser capaz de evitar, o al menos de frenar, la reacción de rechazo crónico, responsable en definitiva de la mayor parte de las pérdidas del injerto renal a largo plazo con el tratamiento conservador, o si, por el contrario, la respuesta inmune no frenada y/o la nefrotoxicidad potencial de la droga van a contrarrestar con el tiempo su demostrada eficacia inicial, sin mejorar, por tanto, el pronóstico final.

Los datos disponibles al respecto en la actualidad indican que la pérdida anual de injertos por rechazo crónico en los pacientes tratados con CsA es semejante a la de los enfermos que reciben un tratamiento convencional, aunque después de transcurridos siete años conserven la ventaja del 10-15 % adquirida en el período inicial^{13, 18}. En estas circunstancias, la supervivencia del Tx de cadáver con CsA a diez años se calcula en un 40 %¹⁸.

Otro factor capaz de mejorar los resultados a largo plazo, y quizás más importante, es la observancia de la mejor compatibilidad posible donante-receptor^{12, 19, 20}. En este sentido, en un trabajo de la UCLA sobre los resultados del Tx a uno y diez años, se demuestra que los mejores resultados corresponden a los injertos procedentes de hermanos HLA idénticos (89 y 68 %, respectivamente), muy superiores a los de padres haplo idénticos (76 y 43 %) y a los realizados con riñones de cadáver (58 y 26 %): también se señala que la supervivencia media esperada de los injertos de hermanos HLA idénticos de veintidós años, es casi el doble de la obtenida con los de vivo haplo idénticos y casi el triple de la de los Tx de cadáver, estimada en ocho años¹².

Nuestra serie es pequeña para apoyar o no, desde el punto de vista estadístico, esta afirmación, pero es evidente que aun a pesar de que el número de Tx de vivo es un 45 % inferior a los de donante cadáver (96 frente a 140), en el momento de cerrarse el estudio el 60 % de los 56 injertos funcionantes eran de donante vivo.

La influencia de la compatibilidad HLA también se observa cuando se compara la evolución de los Tx de cadáver con buena o mala identidad, apreciándose diferencias a favor de los primeros de un 15 % a los diez años¹². Cuando ambos factores HLA y ciclosporina se analizan conjuntamente, su efecto ya no es tan claro. En otras palabras, no se sabe a ciencia cierta si el beneficio

de la CsA es capaz de contrarrestar el efecto negativo de una mala compatibilidad.

Estudios comparativos amplios, como el de la UCLA/UNOS, de Terasaki, en USA²¹, y el de Opelz, en Europa²², en Tx tratados con CsA, indican una mejor evolución de los realizados con la mejor histocompatibilidad, de aproximadamente un 20 % a los siete años. Otros estudios, sin embargo, como el canadiense²⁴ y el escandinavo²³, niegan tal influencia, hasta el punto de ignorar este criterio en la selección de sus receptores.

Al margen de los resultados del injerto, otros aspectos que deben considerarse en la evolución del Tx a largo plazo son la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

Se estima que la mortalidad, transcurridos diez años después del trasplante, oscila entre el 3 y el 5 % anual⁶, siendo sus causas: enfermedad coronaria (14-50 %), neoplasias (9-28 %), sepsis (7-28 %) y fallo hepático (8-28 %)^{5, 10, 19}. Las mismas causas, aunque no los porcentajes, fueron los responsables de la mortalidad de nuestra serie, destacando el fallo hepático (30 %) como la más frecuente. Esta tasa de mortalidad supone un aumento de tres-cuatro veces la que corresponde a los sujetos de la misma edad y sexo no trasplantados²⁵.

En lo que respecta a la morbilidad, los problemas más frecuentes de nuestros enfermos fueron, de forma semejante a los de otras series, hepatopatías (27 %), hipertensión (22 %), neoplasias (8 %) y complicaciones cardiovasculares, como cabía esperar, de procesos y tratamientos prácticamente idénticos.

El aumento sostenido de las transaminasas, como criterio diagnóstico de hepatopatía crónica, afecta al 6-36 % de los trasplantados renales a largo plazo^{4, 7, 9, 10, 19}. El virus B, que fue el agente etiológico más importante en los años setenta, ha dejado su puesto en la actualidad al virus no A no B. A destacar, la importancia de la enfermedad hepática en el pronóstico vital de nuestros enfermos, ya que el 23 % de los portadores (cinco de 22) llegaron a su estadio final (cuatro exitus, un trasplante hepático).

La incidencia de tumores en estos enfermos aumenta de forma lineal con el paso del tiempo. De ellos, el 40 % son cutáneos y dentro de éstos los espinocelulares son los más frecuentes, aunque su grado de malignidad es, por lo general, bajo, respondiendo bien al tratamiento^{5-7, 10}. El riesgo relativo de padecer otros tumores malignos, como el sarcoma de Kaposi o los procesos linfoproliferativos, se estima mil veces más elevado del de la población control no trasplantada, mientras que otros cánceres, como los que afectan al tracto urinario y al aparato genital femenino, se dan en un 10-30 % más de lo esperado.

Otras complicaciones, como HTA (42-65 %), cataratas (7-45 %), hipercolesterolemia (30-67 %), osteoporosis, etc., también acechan la evolución del trasplante a largo plazo.

En resumen: el pronóstico del trasplante renal bajo tra-

tamiento convencional azatioprina más prednisona a largo plazo no es en absoluto satisfactorio. La supervivencia del injerto a los seis años del 34 %, no muy diferente, por otro lado, de la de otras series de la literatura, es pobre y está por ver que la ciclosporina vaya a ser capaz de modificar el panorama de forma radical en los próximos años, aunque podría considerarse como esperanzadora la mejoría del 10-15 % objetivada en los estudios más prolongados realizados hasta la fecha. El aprovechamiento de la mejor histocompatibilidad entre donante y receptor es fundamental para añadir otro porcentaje de mejoría a la evolución del injerto a largo plazo.

Menos halagüeño se adivina el futuro de la movilidad y, por tanto, de la mortalidad del sujeto si consideramos que la mayoría de las complicaciones, o al menos las más trascendentales (tumores, hepatopatías, infecciones...), se desarrollan en el contexto de una inmunosupresión prolongada y eficaz y que este criterio de «mayor eficacia» lo ejerce en mayor medida la ciclosporina que la medicación clásica azatioprina y prednisona²⁷.

Nota. Este trabajo ha sido realizado, en parte, gracias a una ayuda de la Fundación Alvarez de Toledo.

Bibliografía

1. Guttman RD: A perspective of long-term outcome in organ transplantation. *Transplant Proc*, XIX:67-73, 1987.
2. Langle F, Muhlbadler F, Steininger R, Kovarik J, Derfler P, Balcke P, Hopsa H y Piza F: Long-term outcome in renal patients beyond five years after kidney transplantation. *Transplant Proc*, XXI:2176-2178, 1989.
3. Cho YW y Terasaki PI: *Clinical transplants 1988. UCLA tissue typing laboratory*, 227 Los Angeles, 1988.
4. Toussaint C, Kinnaert P y Vereerstraeten P: Late mortality and morbidity at 5 to 18 years after kidney transplantation. *Transplant Proc*, XIX:3760-3761, 1987.
5. Rao KW y Anderson RC: Long-term results and complications in renal transplant recipients. Observations in the second decade. *Transplantation*, 45:45-52, 1988.
6. Mahony JF: Long-term results and complications of transplantation. The kidney. *Transplant Proc*, XXI:1433-1434, 1989.
7. Sheil AGR, Mahony JF, Horvath JS, Johnson JR, Tiller DJ, Stewart JH y May J: Cancer following successful cadaveric donor renal transplantation. *Transplant Proc*, XIII:733-735, 1981.
8. Berne TV, Butler J y Silberman H: Hepatic dysfunction in renal transplant recipients. A serious problem. *Transplant Proc*, XI:1282-1283, 1979.
9. Frisk B, Persson H, Andersson C, Wijnveen A, Blohme I, Karlberg I, Hedman L y Brynger H: Study of 172 patients at 10 to 21 years after renal transplantation. *Transplant Proc*, XIX:3769-3771, 1987.
10. Le Francois N, Elmghabbar N, Chossegros P, Betuel H, Faure JL, Revillard JP, Traeger J, Dubernard JM y Touraine JL: Long-term results of kidney transplantation: patient and graft survival, causes of graft failure and mortality. Renal function and complications after 10 years. *Transplant Proc*, XIX:3767-3768, 1987.
11. Cutler SJ y Ederer F: Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chron Dis*, 8:699-712, 1958.
12. Takiff H, Cook DJ, Himaya NS, Mickey MR y Terasaki PI: Dominant effect of histocompatibility on ten years kidney transplant survival. *Transplantation*, 45:410-415, 1988.
13. Terasaki PI, Takemoto S y Mickey MR: A report of 123 six-antigen matched cadaver kidney transplant. *Clinical Kidney Transplantation. Tissue typing laboratory*, 301-312, Los Angeles, 1989.
14. San Filippo E, Vaughn WK, Lefor WM y Spees K: Multivariate analysis of risk factors in cadaver donor kidney transplantation. *Transplantation*, 42:8-34, 1986.
15. Cecka JM y Cho L: Sensitization. *Clinical Kidney Transplantation, 1988. UCLA Tissue typing laboratory*, 365-373, Los Angeles, 1988.
16. Imagawa DK y Cecka JM: Renal regrafts. *Clinical Kidney Transplantation 1988. UCLA Tissue typing laboratory*, 387-398, Los Angeles, 1988.
17. Kahan BD: The impact of Cyclosporine on the practice of renal transplantation. *Transplant Proc*, XXI:63-69, 1989.
18. Sheil AGR: The second International Congress on Cyclosporine. *Transplant Proc*, XX (suppl. 3):1123-1131, 1988.
19. Nylander FR, Sutherland DER, Bently FR, Simmons RL y Najarian JS: Fifteen to twenty year follow-up of renal transplants performed in the 1960's. *Transplant Proc*, XXII:104-105, 1985.
20. Terasaki PI, Mickey MR, Iwaki Y, Cicciarelli J, Cecka M, Cook D y Yuge J: Long-term survival of kidney grafts. *Transplant Proc*, 1988 (en prensa).
21. Cook DJ y Terasaki PI: Cyclosporine A and histocompatibility in kidney transplantation. *Transplant Proc*, XX:244-248, 1988.
22. Opelz G: For the collaborative transplant study. The benefit of exchanging donor kidneys among transplant centers. *N Engl J Med*, 318:1289-1292, 1988.
23. Lungren G, Albrechtsen D y Brynger H: Role of blood transfusions and HLA matching in cyclosporin treated renal transplant recipients: A scandinavian multicentre study. *Transplant Proc*, XVIII:1248-1255, 1986.
24. Sinclair NRS, Stiller CR, Jeffery JR y Known PA: For the Canadian multicentre transplant study group. Multivariate analysis of risk factors leading to kidney graft loss in Cyclosporine treated patients. *Transplant Proc*, XX (suppl. 1):350-352, 1988.
25. Kasiske BL: Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients. *Amer J Med*, 84:985-992, 1988.
26. Sheil AGR, Flavel S, Disney APS, Mathew TH y Hall BM: Cancer incidence in renal transplant patients treated with Azathioprine or Cyclosporine. *Transplant Proc*, XIX: 2214-2216, 1987.
27. Dlugosz BA, Brentan PN, Novick AC, Steimuller DR, Streem SB, Bardwar K y Woodward RM: Causes of death in kidney transplant recipients: 1970 to present. *Transplant Proc*, XXI:2168-2170, 1989.