



Capítulo 50

Resultados globales del trasplante renal

Domingo Hernández Marrero, Miguel González-Molina Alcaide

1. INTRODUCCIÓN

2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA

2.1. Índices pronósticos para la supervivencia del injerto

3. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA

3.1. Índices pronósticos de la mortalidad postrasplante

4. ASPECTOS PARA MEJORAR LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL

5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

Aunque el trasplante renal es el tratamiento de elección en los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal, estos pacientes presentan una elevada mortalidad, principalmente de origen cardiovascular, con respecto a la población general. Actualmente, las principales causas de pérdida de los injertos son la disfunción crónica del injerto y la muerte del paciente con injerto funcionante. Asimismo, la mortalidad de origen infeccioso y tumoral ha aumentado en el contexto de una población de donantes y receptores más envejecida. Estos hechos justifican que los excelentes resultados a corto plazo no lleven una trayectoria paralela a medio y largo plazo. La **tabla 1** muestra las tasas aproximadas de supervivencia del paciente y del injerto de los trasplantes renales con donante fallecido, con donante de vivo y simultáneo renopancreático en el primer, quinto y décimo año en la era de la moderna inmunosupresión. Por tanto, prolongar la supervivencia del paciente y del injerto constituye una prioridad clínica. Intervenir los factores de riesgo pre-

Tabla 1

Tasas de supervivencia del injerto (censurando para el fallecimiento del paciente) y del paciente en las distintas modalidades de trasplante en la era de la moderna inmunosupresión

	Trasplante renal con donante fallecido	Trasplante renal con donante vivo	Trasplante simultáneo renopancreático
Supervivencia del injerto			
1 año	93	96	95
5 años	85	90	90
10 años	70	80	77
Supervivencia del paciente			
1 año	96	98	96
5 años	87	90	88
10 años	72	80	75

trasplante y postrasplante, identificar las medidas subordinadas de la supervivencia y aplicar índices pronósticos para predecir la supervivencia de injerto y paciente, pueden optimizar los resultados del trasplante.

2. SUPERVIVENCIA DEL INJERTO. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA

La introducción de los nuevos inmunosupresores ha permitido una excelente tasa de supervivencia de los injertos en el primer año, pero existe controversia a más largo plazo. Estudios observacionales de grandes registros muestran sólo un incremento marginal de la vida real de los injertos trasplantados entre 1988 y 1995. Por el contrario, estudios monocéntricos más recientes muestran que la supervivencia de los injertos ha mejorado durante 1996-2005, fruto del empleo de mofetil micofenolato y tacrolimus, que han propiciado un descenso significativo de la tasa de rechazos agudos y una mejoría de la función renal.

En la **tabla 2** se muestran los principales factores de riesgo inmunológicos y no inmunológicos para la pérdida de los injertos renales. El rechazo agudo constituye un factor de riesgo de primera magnitud (v. cap. 45), en especial si coexiste con otros factores no inmunológicos como la función renal retrasada o la edad avanzada del donante. A mayor número de rechazos y gravedad de éstos, peor pronóstico del injerto. En cualquier caso, debemos

Tabla 2
Factores de riesgo inmunológicos y no inmunológicos asociados con mayor riesgo de pérdida de los injertos renales

Factores de riesgo inmunológicos	Factores de riesgo no inmunológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Rechazo agudo • Rechazo subclínico • Escasa compatibilidad HLA • Sensibilización previa con anticuerpos anti-HLA • Falta de cumplimiento terapéutico • Escasa inmunosupresión 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión por isquemia-reperfusión • Muerte cerebral • Edad del donante • Desequilibrio ponderal donante-receptor • Hipertensión arterial • Diabetes mellitus y síndrome metabólico • Hiperlipidemia • Proteinuria • Nefrotoxicidad crónica por inhibidores de la calcineurina • Tabaquismo • Otros: infecciones, hiperhomocistemia, radicales libres, etc.

recurrir a marcadores de supervivencia más sensibles y más precoces que la disfunción inmunológica y la nefrotoxicidad aguda por inhibidores de la calcineurina para predecir la supervivencia del injerto.

La **tabla 3** muestra los potenciales candidatos a marcadores subordinados de la supervivencia del injerto renal con capacidad predictiva variable. La elevación de las cifras de creatinina sérica se asocia con pérdida del injerto, pero es un parámetro poco específico. El cálculo de filtrado glomerular (de Cockcroft-Gault o la fórmula MDRD) puede predecir mejor la supervivencia del injerto. El estudio de los cambios de la función del injerto en el tiempo representa la medida clínica óptima para estimar la supervivencia del injerto. Un descenso del 40% en la inversa de las cifras de creatinina en el tiempo representa un excelente predictor de la supervivencia del injerto. Asimismo, una caída del 25% en el filtrado glomerular calculado se asocia de forma precisa con menor supervivencia del injerto. Otros métodos más complejos, como el uso radiofármacos (I-talamato o Cr-EDTA), también pueden ser útiles, pero requieren un excesivo consumo de tiempo y de recursos.

Las lesiones de rechazo agudo y otros hallazgos histológicos de las biopsias de protocolo representan asimismo buenas medidas subordinadas de la supervivencia del injerto. La fibrosis intersticial y el rechazo subclínico detectados a los 3 y 6 meses postrasplante predicen el pronóstico del injerto, pero el carácter invasivo y la gran variabilidad interobservador pudieran limitar la generalización de las biopsias de protocolo.

Tabla 3

Medidas subordinadas de la supervivencia del injerto

- **Variables bioquímicas**
 - Creatinina sérica
 - Aclaramiento de creatinina calculado
 - Cálculo del filtrado glomerular con cistatina C
 - Estimación del descenso de la función renal: pendiente (*slope*) de la creatinina o descenso porcentual de la función renal en el tiempo
- **Variables histológicas**
 - Rechazo agudo clínico y subclínico
 - Datos de disfunción crónica del injerto: fibrosis intersticial/atrofia tubular, arteriopatía crónica, puntuación de la reunión de Banff
- **Variables inmunológicas**
 - Anticuerpos anti-HLA
 - Granzymas, Perforinas
 - Citocinas
 - Patrones de proteómica y microarray
- **Variables clínicas**
 - Factores de riesgo vascular: hipertensión arterial e hiperlipidemia
 - Diabetes
 - Proteinuria
 - Niveles de homocisteína
 - Otras: infecciones, calcificaciones vasculares, polimorfismos genéticos, etc.

La proteinuria es un marcador de lesión renal y puede representar un buen marcador de la supervivencia del injerto en la práctica clínica. No se ha demostrado la asociación entre citocinas inflamatorias o sus polimorfismos genéticos y el pronóstico del injerto.

2.1. Índices pronósticos para la supervivencia del injerto

Actualmente, un 30-40% de los trasplantes sufren función renal retrasada, y un 40% de los donantes presentan criterios de marginalidad (v. caps. 40 y 45). Ambos factores impactan negativamente en la supervivencia del injerto. Por tanto, predecir la función renal retrasada y estimar la calidad del órgano donado mediante índices pronósticos puede mejorar los resultados del trasplante.

Se han desarrollado índices o nomogramas que cuantifican la probabilidad de que se produzca función renal retrasada agrupando factores de riesgo del donante y del receptor antes del trasplante. Sin embargo, esta predicción ha sido cuestionada por la gran variabilidad en los resultados. Otros métodos de predicción, como las redes neuronales, no identifican con claridad factores de riesgo para el retraso de la función renal.

La identificación de donantes con criterios ampliados puede ayudar a estimar la supervivencia de los injertos. Existe un sistema de puntuación que permite identificar injertos en riesgo de disfunción precoz o tardía a partir de variables clínicas del donante (**tabla 4**). Una puntuación superior a 19 (grados C y D) tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto. Esto permite optimizar la distribución de órganos procedentes de donantes marginales. Finalmente, la distribución de órganos en función de características clínicas similares entre donante y receptor puede mejorar la vida media global de los injertos.

3. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE. FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS SUBORDINADAS DE LA SUPERVIVENCIA

Tras el trasplante está incrementada la mortalidad cardiovascular con respecto a la población general por la confluencia de múltiples factores de

Tabla 4	
<i>Sistema de puntuación para la predicción del pronóstico del injerto</i>	
Factor de riesgo	Puntuación
Edad del donante	
30-39	5
40-49	10
50-59	15
60-69	20
>70	25
Historia de hipertensión arterial	
<6 años	2
6-10 años	3
>10 años	4
Sí, pero duración desconocida	2
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	
75-99	2
50-74	3
<50	4
Incompatibilidades HLA	
1-2	1
3-4	2
5-6	3
Causa de muerte por accidente vascular cerebral	3

Grado A: < 10 puntos; grado B: 10-19 puntos; grado C: 20-29 puntos; grado D: 30-39 puntos. Una puntuación > 19 tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del injerto renal.

Tomada de Nyberg et al. (2003).

riesgo pretrasplante y postrasplante en el marco del tratamiento inmunosupresor (v. cap. 46.1). Esto condiciona progresión de la ateromatosis y desarrollo de alteraciones estructurales y funcionales cardíacas. Esta elevada mortalidad cardiovascular no se explica suficientemente bien por los factores tradicionales de riesgo vascular y es posible que se deba a otros factores de riesgo no tradicionales. Al mismo tiempo, la disfunción del injerto renal es muy frecuente tras el trasplante y constituye un factor de riesgo de mortalidad. Estos factores deben ser implementados en la práctica clínica como medidas subordinadas de la supervivencia en esta población.

Paralelamente, está incrementada la mortalidad infecciosa y tumoral (v. caps. 44 y 46.3). No se conocen exactamente los mecanismos de este fenómeno, pero una mayor inmunosupresión en el contexto de una población más longeva pudieran ser las responsables de tal mortalidad. Estudios observacionales han mostrado una relación directa entre la inmunosupresión acumulada y la incidencia de procesos infecciosos y tumorales, pero otros factores de riesgo como la edad, el hábito de fumar, el antecedente de cáncer antes del trasplante y las infecciones víricas contribuyen a esta mayor mortalidad de origen tumoral. Por tanto, la inclusión de biomarcadores virológicos y tumorales debería de ser considerada para la optimización del seguimiento postrasplante.

Las complicaciones óseas, incluidas la pérdida de masa ósea y las fracturas, incrementan notoriamente la morbilidad de esta población. La osteodistrofia pretrasplante, la insuficiente ingesta de calcio y/o vitamina D y los inmunosupresores son algunos de los factores involucrados en estos procesos.

Los inmunosupresores tienen un impacto negativo en la supervivencia del paciente a través de sus efectos deletéreos sobre el perfil metabólico y cardiovascular.

3.1. Índices pronósticos de la mortalidad postrasplante

La aplicación de índices pronósticos permite estratificar el riesgo, predecir la mortalidad y elaborar estrategias para prolongar la supervivencia. El índice de comorbilidad de Charlson, que incluye 19 condiciones clínicas valoradas con una puntuación de 1-6 (**tabla 5**), puede ser útil para predecir la supervivencia tras el trasplante. Una puntuación global ≥ 5 incrementa el riesgo de mortalidad tras el trasplante. Sin embargo, este índice no incluye condiciones comórbidas inherentes al trasplante, lo cual pudiera infraestimar el riesgo. La combinación de datos perioperatorios y factores de riesgo clásicos se ha referido como un índice pronóstico para estratificar el riesgo postrasplante renal (bajo, medio y alto) y estimar con precisión la supervivencia (**tabla 6**), pero no incluye datos evolutivos del seguimiento

Tabla 5
Puntuaciones asignadas a las condiciones comórbidas según el índice de Charlson

Puntuación	Condiciones comorbidas
1	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad vascular periférica o enfermedad vascular cerebral) • Demencia • Enfermedad pulmonar crónica • Úlcera péptica • Enfermedad del tejido conectivo • Enfermedad hepática leve • Diabetes
2	<ul style="list-style-type: none"> • Hemiplejía • Enfermedad renal moderada o grave • Diabetes con lesión de órganos diana • Tumor • Leucemia • Linfoma
3	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad hepática moderada o grave
6	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis de tumor sólido • SIDA

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
Tomada de Charlson (1987).

postrasplante. Finalmente, se ha desarrollado un nuevo índice pronóstico que combina factores clásicos de riesgo con los inherentes a la evolución postrasplante, incluida la inmunosupresión, para obtener una puntuación de riesgo y calcular la probabilidad de muerte en los primeros tres años postrasplante (**tabla 7** y **figura 1**). A título de ejemplo, una puntuación de 100, 200 y 300 correspondería a una mortalidad a los 3 años de 1,7, 4,7 y 12%, respectivamente.

4. ASPECTOS PARA MEJORAR LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE RENAL

Las siguientes medidas en el manejo de los pacientes con trasplante renal pueden mejorar los resultados de esta modalidad terapéutica:

- **Individualización y/o minimización de la inmunosupresión.** Reducir la inmunosupresión puede ayudar a mejorar el perfil individual de riesgo cardiovascular. La retirada de esteroides mejora las cifras de pre-

Tabla 6

Estratificación del riesgo de muerte tras el trasplante renal a partir de variables clínicas pretrasplante y perioperatorias

Grupo de riesgo	Criterio clínico
Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none"> • Edad <50 años sin condiciones comorbidas*
Riesgo medio	<ul style="list-style-type: none"> • Edad 50-60 años, o • Edad <50 años con enfermedad cardiovascular pretrasplante o valores de creatinina sérica al alta >2,5 mg/dl, o • Edad <60 años con alguna de los siguientes: hipertrofia ventricular izquierda, diabetes mellitus, calcificaciones vasculares, tiempo en diálisis >48 meses o función renal retrasada
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • Edad >60 años, o • Edad 50-60 años con enfermedad cardiovascular pretrasplante o creatinina sérica al alta >2,5 mg/dl, o • Cualquier edad con enfermedad cardiovascular pretrasplante o valores de creatinina sérica al alta >2,5 mg/dl y alguna de las siguientes: diabetes mellitus, calcificaciones vasculares o tiempo en diálisis >48 meses, o • Cualquier edad con enfermedad cardiovascular pretrasplante y valores de creatinina sérica al alta >2,5 mg/dl mg/dl

*Sin condiciones comórbidas incluye ausencia de diabetes, enfermedad cardiovascular pretrasplante, hipertrofia ventricular izquierda, calcificaciones vasculares, función renal retrasada, alteración de la función del injerto al alta hospitalaria y tiempo en diálisis >48 meses.

Adaptada de Hernández et al. (2005).

sión arterial, glucemia y parámetros lipídicos con un riesgo bajo de rechazo agudo (10%) si los enfermos reciben tacrolimus y micofenolato. La sustitución de un inhibidor de la calcineurina por fármacos antimolécula diana de la rapamicina en mamíferos (anti-mTOR) disminuye la presión arterial y puede mejorar la función renal a través de frenar la progresión de las lesiones crónicas de la disfunción crónica del injerto. No obstante, no se sabe exactamente en que momento de la evolución se debe realizar esta sustitución. Los fármacos antimetabolitos como el ácido micofenólico pueden prevenir la progresión de la disfunción crónica del injerto.

- **Control estricto de factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial e hiperlipidemia.** El control estricto de la cifras tensionales (< 130/90 mmHg), especialmente en pacientes con proteinuria, puede minimizar la comorbilidad cardiovascular postrasplante. El bloqueo farmacológico del eje renina-angiotensina puede disminuir la proteinuria, la presión arterial y la masa ventricular izquierda, lo que pudiera reducir la mortalidad. Al mismo tiempo, mantener unas cifras de LDL-colesterol

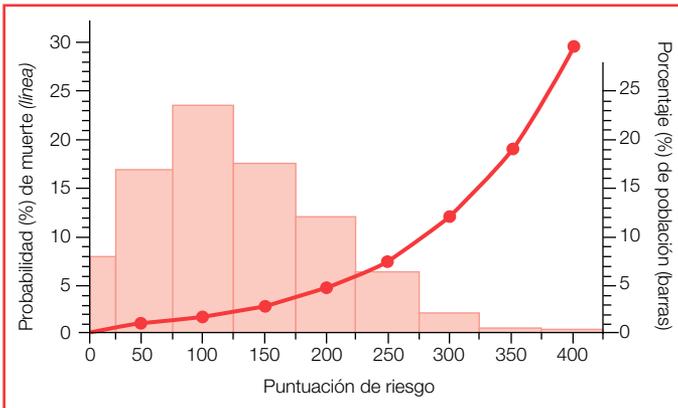
Tabla 7

Puntuación de riesgo asignada a los datos clínicos basales y evolutivos a partir del análisis multivariante de Cox para el cálculo de la probabilidad de muerte en los primeros 3 años tras el trasplante renal

Factores de riesgo	Puntuación asignada
Edad (años)	
• < 40	-
• 40-50	80
• 50-60	130
• > 60	200
Diabetes pretrasplante	60
Anticuerpos positivos para el VHC	45
Diabetes postrasplante en el primer año	45
Creatinina sérica en el primer año (mg/dl)	60
Proteinuria > 1 g en el primer año	100
Uso de tacrolimus en el primer año	-50
Uso de mofetil micofenolato en el primer año	-80

Probabilidad (muerte) = $1 - 0,993964837^{\exp(\text{puntuación total}/100)}$.

Adaptada de Hernández et al. (2009).

**Figura 1**

Relación exponencial entre la puntuación de riesgo y la probabilidad de muerte [$P(\text{muerte}) = 1 - 0,993964837^{\exp(\text{puntuación total}/100)}$] en los primeros 3 años tras el trasplante renal (línea), y la distribución de las diferentes puntuaciones en la población trasplantada (barras). (Adaptado de Hernández y cols., 2009.)

inferiores a 100 mg/dl y triglicéridos inferiores a 200 mg/dl con estatinas u otros hipolipidmiantes puede contribuir a este objetivo.

- **Prevención y manejo adecuado de la diabetes postrasplante.** El control de los factores de riesgo involucrados en el síndrome metabólico, incluida la obesidad, y mejorar las cifras de glucemia puede evitar las consecuencias de esta complicación. El seguimiento de las alteraciones prediabéticas y evitar la administración de tacrolimus en pacientes de riesgo (obesos, con infección por virus de la hepatitis C, con antecedentes de diabetes, etc.) puede contribuir a disminuir el riesgo de aparición de la diabetes.
- **Monitorización estrecha de la función renal y diagnóstico precoz la disfunción crónica del injerto.** El seguimiento estrecho de la función renal y la cuantificación de la proteinuria constituyen herramientas clínicas muy útiles para predecir la supervivencia del injerto. Un descenso de $\geq 30\%$ en la inversa de las cifras de creatinina sérica se asocia a pérdida de los injertos a largo plazo. La proteinuria representa un factor independiente de riesgo de pérdida de injerto. Ante cualquier disfunción renal mantenida debe realizarse precozmente una biopsia renal para constatar la causa, lo que ayudará a establecer las medidas terapéuticas oportunas.
- **Manejo adecuado de la disfunción del injerto renal.** La disfunción crónica del injerto renal es una forma más de insuficiencia renal crónica que puede progresar hasta la entrada en diálisis. Por ello, debe monitorizarse y tratarse acorde a las guías de práctica clínica.
- **Cribado del cáncer y prevención de la infección.** La incidencia de cáncer, incluyendo las neoplasias cutáneas, es 2-3 veces más alta que en la población general. La estrecha vigilancia de las neoplasias más frecuentes (cáncer de piel, mama, pulmón, próstata y trastornos linfoproliferativos) durante el seguimiento puede prevenir las consecuencias de estos tumores. En ocasiones, la sustitución del inhibidor de la calcineurina por fármacos anti-mTOR puede contribuir a la regresión de algunas neoplasias, principalmente las cutáneas, como el sarcoma de Kaposi.
La profilaxis universal del *Pneumocistis jiroveci* con cotrimoxazol y de la infección por citomegalovirus con valganciclovir en pacientes de riesgo ha disminuido considerablemente la mortalidad infecciosa postrasplante. La monitorización del poliomavirus puede ser útil para evitar la pérdida de injertos, especialmente en aquellos pacientes que han recibido intensa inmunosupresión.
- **Cambios en el estilo de vida.** Los pacientes con trasplante se beneficiarían de abandonar el hábito de fumar, hacer ejercicio regularmente y llevar una dieta equilibrada, evitando el sobrepeso.
- **Manejo e individualización de la inmunosupresión en pacientes ancianos.** Dado que estos enfermos reciben habitualmente donantes con criterios ampliados, parece razonable utilizar regímenes inmunosu-

presores de baja toxicidad (dosis bajas de inhibidores de la calcineurina y/o reducción de esteroides) o, en su defecto, el cambio precoz a fármacos anti-mTOR. Adicionalmente, el control estricto de otros factores de riesgo vascular pudiera prolongar la supervivencia en estos enfermos.

- **Prevención de la enfermedad ósea postrasplante.** El tratamiento de la enfermedad ósea con bifosfonatos, vitamina D o calcio mejora la pérdida de masa ósea, pero ninguno de estos tratamientos individualmente ha demostrado una reducción de la tasa de fracturas. La retirada de los esteroides puede frenar la pérdida de masa ósea.
- **Fomento del trasplante renal con donante vivo.** El trasplante con donante vivo mejora significativamente las tasas de supervivencia de injerto y paciente con respecto al trasplante con donante de cadáver. Esto es más relevante cuando el trasplante se realiza de forma anticipada a la entrada en diálisis.

En resumen, los resultados del trasplante renal han mejorado notoriamente en los últimos años, pero queda por establecer la estrategia inmunosupresora idónea que prolongue las tasas de supervivencia de injerto y paciente a más largo plazo. La individualización de la inmunosupresión, el manejo de la disfunción crónica del injerto, la prevención de las complicaciones infecciosas y tumorales, así como el adecuado tratamiento de las complicaciones metabólicas, sin duda contribuirán a este objetivo. Adicionalmente, alcanzar la tolerancia inmunológica pudiera contribuir a mejorar las tasas de supervivencia.

5. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, Lorenzo V, González-Rinne A, Torres A, et al. A novel prognostic index for mortality in renal transplant recipients after hospitalization. *Transplantation* 2005;79:337-43.
- Hernández D, Sánchez-Fruitoso A, González-Posada JM, Arias M, Campistol JM, Rufino M, et al. Spanish Late Allograft Dysfunction Study Group. A novel risk score for mortality in renal transplant recipients beyond the first posttransplant year. *Transplantation* 2009;88:803-9.
- Hernández D, Rufino M, González-Posada JM, Torres A, Pascual J. Surrogate end points for graft failure and mortality in kidney transplantation. *Transplant Rev* 2007;21:97-106.
- Irish WD, McCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14: 2967-74.

- Jassal SV, Schaubel DE, Fenton SS. Baseline comorbidity in kidney transplant recipients: a comparison of comorbidity indices. *Am J Kidney Dis* 2005;46:136-42.
- Kaplan B. Overcoming barriers to long-term graft survival. *Am J Kidney Dis* 2006;47(4 Suppl 2):S52-64.
- Kasiske BL, Andany MA, Hernández D, Silkensen J, Rabb H, McClean J, et al. Comparing methods for monitoring serum creatinine to predict late renal allograft failure. *Am J Kidney Dis* 2001;38:1065-73.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
- Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004;4:378-83.
- Nyberg SL, Matas AJ, Kremers WK, et al. Improved scoring system to assess adult donors for cadaver renal transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:715-21.
- Pascual M, Theruvath T, Kawai T, Thostenson JD, Larson TS, Prieto M, et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002;346:580-90.