

Utilidad de la no administración profiláctica de esteroides en el trasplante renal según distintas pautas inmunosupresoras

J. Andreu, F. Oppenheimer, M. J. Ricart, J. Vilardell, A. Moreno, A. Sans y J. M. Campistol

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

RESUMEN

Se estudian 247 trasplantados de riñón de cadáver entre enero de 1983 y junio de 1987, con un tiempo promedio de seguimiento de 695 ± 496 días. Estos receptores siguieron tres pautas inmunosupresoras distintas: el grupo A (99 trasplantados), azatioprina 2-3 mg/kg. y día; el grupo B (60 trasplantados), azatioprina 1-2 mg/kg. y día, más ciclosporina 6-8 mg/kg. y día; el grupo C (88 trasplantados), ciclosporina 12-14 mg/kg. y día. Los corticoides se iniciaron en el diagnóstico de rechazo, de forma que los que no presentaron rechazo no fueron tratados nunca con esteroides. El suero antilinfocitario sólo se administró en los casos de rechazo vascular importante.

Se examina la supervivencia de injerto y receptor en cada uno de los tres grupos, sin encontrar diferencias significativas. Un 27,5 % de los pacientes del grupo A son de riesgo elevado (diabéticos, mayores de cincuenta años, retrasplantados, hiperinmunizados), así como un 36,6 % del grupo B y un 62,5 % del grupo C. Sólo se consideran hiperinmunizados los receptores con un nivel máximo de anticuerpos superior al 75 %, persistiendo hasta el trasplante con un nivel superior al 50 %.

Sólo el 1 % de los receptores del grupo A están libres de rechazo, mientras que no presentan rechazo (no reciben esteroides) un 16,1 % de los receptores del grupo B y un 31,8 % de los receptores del grupo C ($p < 0,005$). La incidencia de infecciones urinarias, hipertensión arterial y osteonecrosis es estadísticamente más elevada en el grupo con esteroides que en el que no los reciben. Los niveles de colesterol también son más elevados en el grupo con corticoides ($p < 0,005$).

Se concluye que el no empleo profiláctico de esteroides en los trasplantados tratados con ciclosporina permite evitar su uso en un porcentaje notable que no presenta episodios de rechazo. Esta conducta terapéutica no condiciona una menor supervivencia del injerto, aunque parece de muy escasa utilidad en los tratados sólo con azatioprina, ya que excepcionalmente no precisan de forma precoz la corticoterapia por rechazo.

Palabras clave: **Trasplante. Rechazo. Ciclosporina A. Azatioprina. Corticoides.**

NO PROPHYLACTIC USE OF STEROIDS IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS WITH DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY PROTOCOLS

SUMMARY

We studied 247 cadaveric renal transplant recipients between January 1983 and June 1987, with a mean follow-up of 695 ± 496 days ($x \pm SD$). Three different immunosuppressive therapy protocols were analyzed; group A (99 recipients) azathioprine 2-3 mg/kg/day; group B (60 recipients) azathioprine 1-2 mg/kg/day plus cyclosporine 6-8 mg/kg/day; and group C (88 recipients) cyclosporine 12-14 mg/kg/day. Steroids treatment was introduced only if rejection was diagnosed, and the patients free from rejection never received steroids. Antilymphocyte globulin was only used in severe vascular rejection.

Patient and graft survival rates were similar in the three therapeutic groups, without significant differences. In group A 27.5 % of the patients belonged to high risk groups (diabetes mellitus, aged > 50 years, second graft, immunological high-risk patients), 36.6 % in group B, and 62.5 % in group C. Immunological high-risk patients included only patients with performed antibodies against more than 75 % of a donor panel at any time and more than 50 % at the time of transplant.

Only 1 % of renal receptors in group A were free from rejection, 16.1 % in group B receptors, and 31,8 % in group C ($p < 0,005$).

The rates of urinary tract infections, arterial hypertension, and aseptic bone necrosis were significantly higher in patients treated with steroids than in those without steroids. Also cholesterol levels were higher in steroid group ($p < 0.005$).

We conclude that no prophylactic use of steroids in renal recipients treated with cyclosporine, allows us to avoid steroids treatment in a high group of patients without rejection episode. This therapeutic behaviour does not affect graft survival rate.

Key words: **Transplantation. Rejection. Cyclosporine A. Azathioprine. Steroids.**

Introducción

El empleo rutinario de esteroides desde el momento del trasplante para la prevención del rechazo agudo de los injertos renales es una práctica introducida por Starlz¹ y común en la mayoría de centros de trasplante. Sin embargo, su beneficio no ha sido definitivamente demostrado y en ocasiones ha sido discutido². Algunos estudios³ demuestran que utilizando como inmunosupresión de base ciclosporina, los esteroides pueden ser evitados en algunos receptores con la menor morbilidad que ello significa.

Desde 1978, en ninguno de los trasplantes renales practicados en nuestro hospital se han administrado corticoides como tratamiento profiláctico. Estos se administraron a dosis elevadas cuando se diagnosticó un episodio de rechazo agudo, y a partir de este momento se han mantenido en dosis bajas. De este modo, los pacientes que nunca presentaron un episodio de rechazo no recibieron corticoides.

En el presente estudio analizamos los resultados del trasplante renal, la incidencia de rechazo y las

complicaciones que desarrollaron un grupo de pacientes que no recibieron tratamiento profiláctico con esteroides, diferenciándolos según tres pautas inmunosupresoras (azatioprina, ciclosporina A + azatioprina y ciclosporina A sola) y según precisaran o no esteroides.

b

Material y métodos

Estudiamos un total de 247 pacientes trasplantados de riñón de cadáver (no se incluyen los trasplantes simultáneos de riñón y páncreas) entre enero de 1983 y junio de 1987. Se excluyen cuatro receptores: uno por no poderlo incluir en ninguno de los tres grupos terapéuticos y los otros tres por haber fracasado el injerto inmediatamente después del trasplante por causa no inmunitaria. Sin embargo, estos tres últimos casos son incluidos en las curvas de supervivencia de receptor e injerto.

El tiempo promedio de seguimiento es de seiscien-

tos noventa y cinco días, con una desviación estándar de \pm cuatrocientos noventa y seis días.

Se dividen los enfermos según tres grupos de tratamiento:

El grupo A está formado por 99 trasplantados que recibieron sólo azatioprina a dosis de 2-3 mg/kg. y día. El grupo B lo constituyen 60 receptores que fueron tratados con 6-8 mg/kg. y día de ciclosporina A (CyA) y 1-2 mg/kg. y día de azatioprina (Aza). Los 88 receptores del grupo C fueron tratados con CyA a dosis de 12-14 mg/kg. y día, ajustando posteriormente según niveles. El suero antilinfocitario sólo fue empleado en aquellos receptores que presentaron un rechazo con importante componente vascular.

Un subgrupo de estos enfermos trasplantados entre 1985 y 1986 fueron randomizados a fin de evaluar la eficacia comparativa de las tres pautas inmunosupresoras y son objeto de otra publicación ⁴.

Como se ha indicado, la corticoterapia sólo se inició en caso de diagnóstico de crisis de rechazo, en cuyo momento se administraron dosis elevadas (1 g. de prednisolona por vía e.v. o 200 mg. de prednisolona por v.o. durante tres días), con reducción posterior de la dosis de forma paulatina hasta llegar en dos a tres semanas a 1 mg/kg. y día y en otras dos a tres semanas a 0,5 mg/kg. y día. La posterior reducción hasta 10-15 mg. por día se realizó más lentamente según la evolución del trasplante.

Examinamos en cada uno de los tres grupos de tratamiento inmunosupresor la supervivencia del receptor e injerto, el porcentaje de receptores libres de rechazo (libres de esteroides), la incidencia de rechazo dentro de las dos primeras semanas, entre dos semanas y un mes, entre uno y tres meses y después de tres meses.

Se analizan en cada uno de los tres grupos los factores de riesgo que puedan influenciar la supervivencia del injerto y del receptor: diabetes, edad superior a cincuenta años, retrasplantes e hiperinmunizados. Sólo se consideran hiperinmunizados los receptores que presentan un nivel máximo de anticuerpos superior al 75 % y que mantienen un nivel superior al 50 % hasta el momento del trasplante. ⁴

También se estudia la incidencia de procesos infecciosos, hipertensión arterial, dislipemia y osteonecrosis aséptica (ONA) en el grupo de receptores que precisaron corticoterapia (grupo T) y en el grupo de receptores que nunca precisaron corticoterapia (grupo NT), evaluando en cada uno de estos dos grupos la existencia de factores que pudieran incidir en estas complicaciones: diabetes, edad de donante y receptor, funcionalismo del injerto, grado de hiperparatiroidismo pretrasplante (a través de la calcemia y fosfatasas alcalinas).

Todos estos datos son recogidos hasta diciembre de 1987 a fin de permitir un seguimiento mínimo de seis meses después del trasplante.

Resultados

1. Supervivencia del injerto y del paciente

La supervivencia actuarial del injerto a uno y dos años es del 80,4 y 70,6 % en el grupo A, del 71,6 y 70,1 % en el grupo B y del 80,4 y 80,4 % en el grupo C (fig. 1).

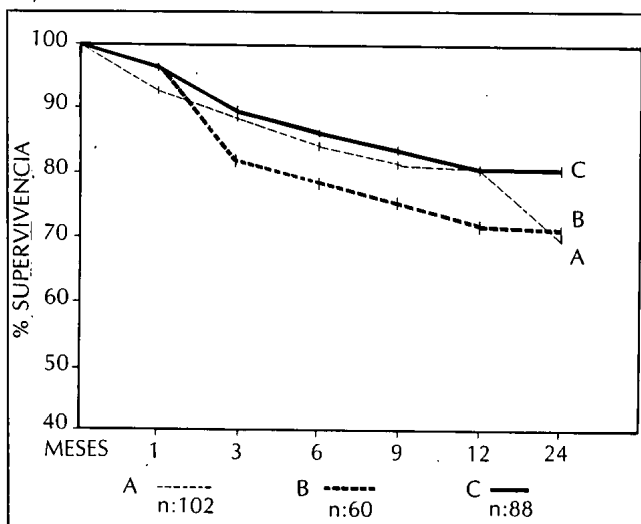


Fig. 1.—Curva de supervivencia actuarial de los injertos en los tres grupos de tratamiento inmunosupresor. Grupo A: 80,4 % a un año y 70,6 % a los dos años. Grupo B: 71,6 % a un año y 70,1 % a los dos años. Grupo C: 80,4 % a uno y dos años.

La supervivencia actuarial del receptor a uno y dos años en el grupo A es del 91,8 y 89,5 %; en el grupo B es del 89,2 y 89,2 %, y en el grupo C es del 92,5 y 92,5 % (fig. 2).

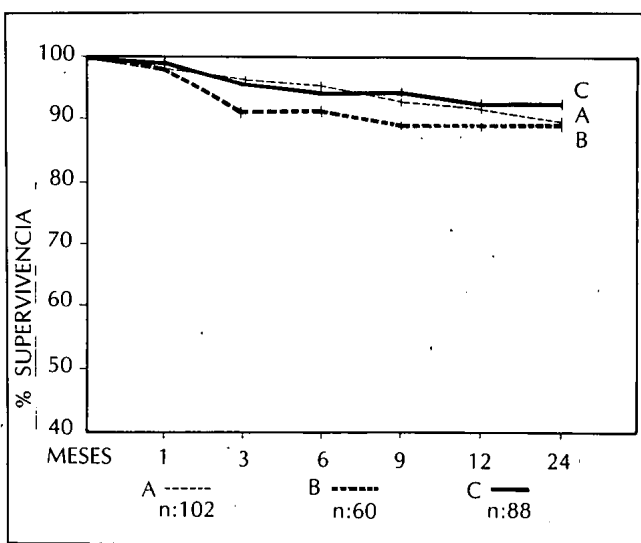


Fig. 2.—Curva de supervivencia actuarial de los pacientes en los tres grupos de tratamiento inmunosupresor: Grupo A: 91,8 % a un año y 89,5 % a dos años. Grupo B: 89,2 % a uno y dos años. Grupo C: 92,5 % a uno y dos años.

Tabla I. Incidencia de rechazo (primer episodio) según las distintas pautas inmunosupresoras. Sólo un 1 % de los receptores del grupo A no presentan rechazo (evitan los esteroides a largo plazo). Un 16,6 % del grupo B y un 31,8 % del grupo C evitan los esteroides al no presentar rechazo. Estas diferencias son muy significativas ($p < 0,005$). La mayoría de receptores con rechazo presentan la primera crisis antes de los quince días

	Grupo A (n: 99)		Grupo B (n: 60)		Grupo C (n: 88)	
	(%)	n	(%)	n	(%)	n
0-15 días.....	85,9	(85)	81,6	(49)	56,8	(50)
15-30 días.....	8,1	(8)	1,7	(1)	7,9	(7)
30-90 días.....	4	(4)	—	—	2,3	(2)
90 días.....	1	(1)	—	—	1,2	(1)
No rechazo.....	1	(1) *	16,6	(10) *	31,8	(28) *

* $p < 0,005$ para B vs A; C vs B y C vs A.

En el grupo A, 28 receptores (27,5 %) pertenecen al grupo de riesgo elevado (diabéticos, mayores de cincuenta años, trasplantados o hiperinmunizados), de los que cuatro tienen más de un factor de riesgo; en el grupo B, 22 pacientes (36,6 %), y en el grupo C, 50 pacientes (62,5 %) son de riesgo elevado. El mayor porcentaje de enfermos de riesgo elevado en los grupos con CyA se explica por el hecho de preferir la CyA como inmunosupresor en este tipo de receptores.

2. *Incidencia de rechazo.*

Sólo un paciente del grupo A no ha presentado crisis de rechazo y, en consecuencia, está libre de tratamiento con esteroides. En el grupo B, un 16,6 % de los trasplantados (10 receptores) sigue sin esteroides por no haber presentado rechazo; en el grupo C este porcentaje se eleva al 31,7 % (28 receptores). Estas diferencias son significativas entre todos los grupos ($p < 0,005$).

La primera crisis de rechazo (tabla I) se observa precozmente en todos los grupos: más del 80 % de los que tienen rechazo lo presentan dentro de las dos primeras semanas y más del 90 % dentro del primer mes. Sólo un 1 % presenta la primera crisis de rechazo después de los tres meses.

Todos estos enfermos recibieron transfusiones antes del trasplante con un número promedio de unidades sensiblemente igual: en el grupo A, $7,5 \pm 2,9$ unidades; en el grupo B, $7,5 \pm 2,9$ unidades, y en el grupo C, $7,1 \pm 2,6$ unidades (p NS).

3. *Incidencia de complicaciones*

Entre los pacientes que han recibido esteroides (208 receptores), la incidencia de infecciones urinarias es del 53,7 %, mientras que este porcentaje se reduce a un 24,2 % entre los que no reciben esteroides (39 receptores). La diferencia es significativa ($p < 0,005$). Otras infecciones, aunque más frecuentes en los tratados con esteroides, no son significativamente diferentes de los no tratados (tabla II).

La incidencia de hipertensión arterial (tabla III) a los tres meses, seis meses y un año del trasplante es del 31,1, 40,7 y 45,3 % en el grupo con corticoides, y del 4,5, 5,6 y 18 % entre los no tratados (grupo NT). Las diferencias son significativas ($p < 0,005$).

Tabla II. Incidencia de infecciones. El grupo tratado con esteroides (T) presenta una incidencia más elevada de infecciones que el no tratado (NT). La diferencia sólo es significativa ($p < 0,005$) en las infecciones urinarias, que son las más frecuentes

	Grupo T (%)	Grupo NT (%)
Infecciones urinarias.....	53,7	24,2 *
Bacteriemia.....	9,9	0
Infección pulmonar.....	7,5	6,1
Infección superficial herida..	8,5	6,1
Infección celda renal.....	4,9	0,

* $p < 0,005$.

Tabla III. Incidencia de hipertensión arterial. La hipertensión arterial es más frecuente en el grupo tratado que en el no tratado con esteroides ($p < 0,005$) a los tres, seis y doce meses del trasplante.

	Grupo T (%)	Grupo NT (%)
3 meses.....	31,1 *	4,5
6 meses.....	40,7 *	5,6
1 año.....	45,3 *	18

* $p < 0,005$.

Tabla IV. Niveles promedio de colesterol y triglicéridos. El grupo tratado con esteroides tiene niveles promedio más elevados que el no tratado ($p < 0,005$) a tres, seis y doce meses del trasplante. Los niveles de triglicéridos no muestran diferencias significativas.

	Colesterol		Triglicéridos	
	Grupo T	Grupo NT	Grupo T	Grupo NT
3 meses	240 \pm 58,3 *	208,1 \pm 41,4	163,7 \pm 109,7	148,5 \pm 72,3
6 meses	242,6 \pm 48,3 *	201,3 \pm 86,3	162,9 \pm 97,8	166,1 \pm 116,4
1 año	251,4 \pm 66,9 *	222,2 \pm 33,7	156,5 \pm 76,6	151,5 \pm 91,8

* $p < 0,005$.

En la tabla IV se expresa el valor promedio de colesterol y triglicéridos a los tres, seis y doce meses en cada uno de estos dos grupos. El colesterol es significativamente más alto en el grupo T que en el NT ($p < 0,005$). Sin embargo, no presentan diferencias significativas los valores de triglicéridos.

Lógicamente el nivel de funcionalismo renal (creatinina sérica) es significativamente mejor en el grupo NT que en el grupo T (tabla V), excepto a los tres meses del trasplante, cuando las dosis todavía elevadas de ciclosporina producen un mayor grado de nefrotoxicidad.

Tabla V. Niveles promedio de creatinina sérica. El grupo de receptores no tratados con esteroides (sin rechazo) tiene unos niveles de creatinina más bajos que los tratados (con rechazo). Las diferencias son significativas a partir de los seis meses ($p < 0,005$). A los tres meses los niveles en el grupo NT (la mayoría bajo ciclosporina) no son estadísticamente diferentes al grupo con rechazo, probablemente por la toxicidad de las dosis todavía elevadas de la ciclosporina

	Grupo T	Grupo NT
3 meses	1,83 \pm 0,8	1,72 \pm 0,8
6 meses	1,75 \pm 0,72 *	1,55 \pm 0,27
1 año	1,8 \pm 0,85 *	1,52 \pm 0,44

* $p < 0,005$.

La edad promedio del donante es similar en el grupo NT y T, pero la edad del receptor es significativamente más alta en el grupo NT: 43,6 \pm 11,7 años en el grupo NT y 38,1 \pm 11,23 en el grupo T ($p < 0,005$).

La incidencia de osteonecrosis aséptica (ONA) es del 10,6 % (22 casos) en el grupo T, frente al 0 % en el grupo NT ($p < 0,05$), con un nivel de hiperparatiroidismo pretrasplante medido por el promedio de

fosfatasas alcalinas (211,3 \pm 163,3 unidades en el grupo T y 188,9 \pm 122,8 en el grupo NT) y nivel promedio de calcemia pretrasplante (8,9 \pm 0,9 mg/l. en el grupo T y 8,7 \pm 1,01 mg/l. en el grupo NT) muy semejantes (p NS).

Discusión

Nuestra casuística demuestra que no es imprescindible la utilización profiláctica de los esteroides desde el momento del trasplante para conseguir una buena supervivencia del injerto a largo plazo. Los resultados en estos tres grupos de tratamiento, que no incluyen corticoterapia desde el trasplante, son superponibles a muchos estudios publicados que incluyen los esteroides. En el estudio randomizado realizado entre 1985 y 1986⁴, donde se excluyen los receptores de riesgo elevado (diabéticos, retransplantados, hiperinmunizados y mayores de cincuenta años), la supervivencia del receptor al año fue del 95,8 % en el grupo A, 94,7 % en el B y 95,2 % en el C; la supervivencia del injerto al año fue del 87,5, 84 y 85,1 %, respectivamente.

Sin embargo, es razonable cuestionarse la utilidad práctica de la no administración profiláctica de los esteroides si no se conoce el porcentaje de enfermos que puedan evitar este tratamiento a largo plazo y si la no administración profiláctica puede provocar que el episodio de rechazo se presente con mayor precocidad². Nuestra experiencia demuestra que en la gran mayoría de receptores que presentan rechazo el primer episodio acontece dentro de las dos primeras semanas, pero en un estudio previo no observamos ni que el número de episodios de rechazo fuera menor ni que el primer episodio se presentara más tarde por el hecho de administrar profilácticamente esteroides a dosis de 0,25 mg/kg. y día⁵.

El 32 % de los pacientes que han recibido CyA a dosis de 12-14 mg/kg. y día (ajustándolos posteriormente según niveles) pueden estar libres de esteroides, al menos hasta el momento del estudio, y lo

mismo sucede con el 16,6 % de los que reciben CyA a dosis bajas asociada a Aza. La ventaja que significa evitar la yatrogenia propia de los esteroides en tal porcentaje de receptores justifica, a nuestro entender, no administrar esteroides desde el momento del trasplante y sólo hacerlo en caso de aparición de crisis de rechazo, aunque esta conducta pueda adelantar en unos días la aparición del rechazo en los pacientes que lo presentan.

Es evidentemente discutible la utilidad de esta medida en los pacientes tratados exclusivamente con Aza, ya que la gran mayoría de estos receptores reciben esteroides a las dos semanas del trasplante por presentar rechazo. La menor morbilidad infecciosa del que no recibe esteroides es evidente en la más frecuente infección del trasplantado renal: la urinaria. Otros tipos de infecciones (v. gr., respiratorias, de herida, bacteriemias), aunque son más frecuentes en los que reciben esteroides, la diferencia no alcanza valor estadísticamente significativo, probablemente porque su relativa baja incidencia requiere un número mayor de receptores para alcanzar la significación. No cabe duda de que los esteroides facilitan estas infecciones^{6, 7}.

También es clara la ventaja de no administrar esteroides frente a la dislipemia y la hipertensión arterial. El grupo no tratado con esteroides (NT) tiene niveles de colesterol más bajos y una incidencia de hipertensión más baja que los que reciben esteroides (T).

La incidencia y perfil de la dislipemia después del trasplante renal ha sido discutida por diversos autores⁸⁻¹¹, atribuyéndole un papel importante a la corticoterapia. Otros autores, entre los que nos incluimos¹²⁻¹⁵, hemos encontrado una baja incidencia de dislipemia después del trasplante en los receptores que mantienen un buen funcionalismo del injerto.

Los resultados de este estudio en buena parte confirman nuestra afirmación previa por cuanto el nivel promedio de colesterol y triglicéridos se mantiene, por lo general, dentro de la normalidad. Sin embargo, el nivel de colesterol de los no tratados con esteroides es significativamente menor que en los tratados.

Es cierto que existe una mejor función renal en los que no han recibido esteroides (no han presentado rechazo), pero en todo caso el nivel de creatinina promedio en los que reciben esteroides es suficientemente satisfactorio como para no atribuirle un papel importante en el aumento de colesterol.

La edad del donante y/o receptor, al igual que la corticoterapia y la disfunción renal, pueden influenciar la incidencia de hipertensión arterial después del trasplante^{16, 17}. Nuestro grupo de receptores no tratados tiene un promedio de edad superior al grupo tratado y ello no es obstáculo para que presente un porcentaje de hipertensos significativamente menor. La razón de que el grupo de no tratados tenga un

promedio de edad más alto se debe a que, como se ha dicho, durante 1985 y 1986 se randomizaron los receptores de no alto riesgo según las tres pautas inmunosupresoras descritas y los de riesgo elevado (entre ellos los mayores de cincuenta años) no se randomizan, tratándolos con CyA, grupo de tratamiento con menor incidencia de rechazo y por ello con mayor número de no tratados.

En la mayor incidencia de hipertensión del grupo T debe jugar un papel el menor nivel de funcionalismo renal.

En la patogenia de la ONA postrasplante se han implicado muchos factores, entre ellos el sexo, la edad, la corticoterapia, la disfunción del riñón trasplantado y el estado de afectación ósea pretrasplante¹⁸⁻²². Nosotros no hemos encontrado la influencia que el estado óseo pretrasplante pueda desempeñar en la patogenia de la ONA²³ y sí hemos encontrado que la ONA incide en los que reciben más altas dosis de esteroides por repetidos episodios de rechazo, como han descrito otros muchos autores^{18, 20, 24}.

En conclusión

Un porcentaje elevado de pacientes tratados con CyA a dosis de 12-14 mg/kg. puede evitar el tratamiento con corticoides, con una significativa reducción de riesgo de episodios infecciosos, hipertensión arterial, osteonecrosis y dislipemia. Este porcentaje es más reducido en los tratados con CyA a dosis bajas junto a Aza e insignificante en los tratados con Aza. Esta conducta terapéutica no condiciona una menor supervivencia del injerto que la obtenida por la mayoría de autores que utilizan la corticoterapia profiláctica desde el momento del trasplante.

Bibliografía

1. Starzl TE, Marchioro TL y Waddell WR: The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. *Surg Gynecol Obstet* 117:385-395, 1963.
2. Kreis H, Moel LH, Chailley J, Lacombe M, Descamps JM y Crosnier J: Kidney-graft rejection has the need for steroids to be reevaluated? *Lancet* II:1169-1172, 1978.
3. MacDonald AS, Daloz P, Dandavino R, Jindal S, Bear L, Dossator JB, Klassen J, Stiller CR, Lockwood B y Reeve CE: And the Canadian Transplant Group. *Transplant Proc* XIX:1865-1866, 1987.
4. Andreu J, Ricart MJ, Oppenheimer F, Vilardell J y Sans A: The efficiency of low doses of Cyclosporine A plus azatioprine. *Transplant Proc* (en prensa).
5. Andreu J, Caralps A, Brulles A, Ricart MJ, Oppenheimer E, Esteller E, Andreu NJ, Sans A y Vilardell J: Pautas de corticoterapia en el trasplante renal. *Nefrología* III:49-56, 1983.
6. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS, Balfour HH, Rynasiewicz J y Simmons RL: Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: A prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 61:360-372, 1982.

7. Peterson PK y Andersen RC: Infection in renal transplant recipients. Current approach to diagnosis, therapy and prevention. *Am J Med* 81:2-10, 1986.
8. Casaretto A, Goldsmith R, Marchioro TL y Bagdade JD: Hyperlipidaemia after succesful renal transplantation. *Lancet* I:481-484, 1974.
9. Cattran DC, Steiner G, Wilson DR y Fenton SA: Hyperlipidemia after renal transplantation: Natural history and pathophysiology. *Ann Intern Med* 91:554-559, 1979.
10. Savdie E, Gibson JC, Crawford GA, Simons LA y Mahony JF: Impaired plasma triglyceride clearance as a feature of both uremic and posttransplant triglyceridemia. *Kidney Int* 18:774-782, 1980.
11. Kobayashi N, Okubo M, Marumo F, Uchida H, Endo T y Nakamura H: De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. *Nephron* 35:237-240, 1983.
12. Beaumont JE, Luke RG, Galla JH, Rees ED y Siegel RR: Normal serum-lipids in renal-transplant patients. *Lancet* I:599-601, 1975.
13. Ponticelli C, Barbi G, Cantaluppi A y Ceglia E: Hyperlipidaemia after renal transplantation. *Lancet* I:1090-1091, 1975.
14. Masramón J, Caralps A, Llorach M, Companys R, Brulles A, Lloveras J y Andreu J: Hyperlipidaemia after renal transplantation. *Lancet* I:1293, 1975.
15. Llorach M, Caralps A, Companys R, Masramón J, Brulles A, Lloveras J y Andreu J: Hiperlipidemia y trasplante renal. *Rev Clin Esp* 143:231-234, 1976.
16. Brulles A, Caralps A, Andreu J, Gil-Vernet JM, Ricart MJ, Sola R, Oppenheimer F, Vilardell J y Alloza JL: Trasplante renal e hipertensión arterial. *Rev Clin Esp* 159:323-326, 1980.
17. Popovtzer MM, Pinnggera W, Katz FH, Corman JL, Robinette J, Laois B, Halgrimson CG y Starzl TE: Variations in arterial blood pressure after kidney transplantation: Relation to renal function, plasma renin activity and the dose of prednisone. *Circulation* 47:1297, 1973.
18. Nielsen HE, Melsen F y Cristensen MS: Bone lesion following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol suppl* 42:127-129, 1977.
19. Page CM, Hulme B, Papapoulos S y O'Riordan JL: Avascular necrosis of bone after renal transplantation, role of parathyroid hormone and vitamin D. *Br Med J* II:664-665, 1978.
20. Paolaggi JB et al: Osteonecroses cortisoniques: acquisitions tirées de l'observation chez l'homme et confrontation avec les résultats de l'expérimentation animale. *Rev Rhum* 12:719-729, 1980.
21. Elmstedt E: Skeletal complications in the renal transplant recipient. *Acta Orthop Scand suppl* 190:52, 1981.
22. Charhon S, Bavery E, Malik MC, Touraine JL, Edouard C, Arlot M, Traeger J y Meunier JP: L'ostéonécrose de la transplantation rénale. *Lyon Méd* 247:339-347, 1982.
23. Orihuela SM, Sans A, Oppenheimer F, Andreu J, Ricart MJ y Vilardell J: Osteoneocrosis aséptica en el trasplante renal. *Nefrología* 8(4), 1988 (en prensa).
24. Haajanen J, Saarinen G, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J y Slätis P: Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 19:211-226, 1985.