

# *Pérdida del injerto renal a largo plazo*

M. Arias, J. G. Cotorruelo, R. Escallada, A. L. M. de Francisco, M. González, P. Morales, S. Sanz, J. C. Ruiz y J. A. Zubimendi

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario M. de Valdecilla. Santander

## INTRODUCCION

En los últimos años ha habido una evidente mejoría de los resultados del trasplante de riñón de cadáver, que se ha centrado fundamentalmente en los primeros meses del postrasplante. Esta mejoría ha sido atribuida a los avances en las técnicas quirúrgicas, cuidados postoperatorios, preservación de los órganos, control de las infecciones y mayor conocimiento de la inmunobiología del rechazo agudo y su control farmacológico. Sin embargo, cuando se analizan las curvas de supervivencia de los injertos renales a largo plazo se observan una pérdidas constantes de los mismos a lo largo del tiempo, a partir del primero o segundo año del postrasplante, similares a las observadas en décadas anteriores; lo que implica que la vida media del trasplante renal de cadáver, es decir el tiempo que tardan en fallar la mitad de los injertos que estaban funcionando al año del postrasplante, ha permanecido en valores similares a lo largo de toda la historia del trasplante renal.

En los países que tienen una actividad significativa de trasplantes renales, se está observando que cada año que pasa, la pérdida del injerto tiene una mayor importancia como causa de insuficiencia renal crónica y, por tanto, de entrada en programas de diálisis. En Cantabria, en el año 1995 fue la tercera causa, representando un 17 % de los casos, sólo aventajada por la nefropatía vascular y por la glomerulonefritis crónica. Asimismo, constituye una de las principales causas de entrada en las listas de espera de trasplante renal; en la nuestra, en enero de 1996, un tercio eran retrasplantes. Este tipo de pacientes, con frecuencia están sensibilizados frente a antígenos de histocom-

patibilidad no compartidos con el donante, lo que dificulta el obtener un injerto adecuado para un retrasplante. En definitiva, el fracaso del injerto, tanto por su magnitud como por sus consecuencias, representa uno de los problemas más complejos en el área del tratamiento de la insuficiencia renal.

Las pérdidas a largo plazo de los injertos son debidas, bien a que los pacientes fallecen con el injerto funcionando, por la mortalidad intrínseca de los pacientes con insuficiencia renal crónica más el riesgo añadido por el trasplante renal, o bien por un progresivo deterioro de la función del injerto, denominado rechazo crónico, asumiendo que la respuesta inmune al aloinjerto es la responsable de dicho deterioro. Sin embargo, hoy en día se conoce que en su desarrollo influyen también factores no inmunológicos, desechándose, por lo tanto, el término de rechazo crónico y se comienza a denominar a este proceso como nefropatía crónica del trasplante, denominación más imprecisa que en el fondo viene a expresar el desconocimiento etiológico y fisiopatológico del mismo<sup>1,2</sup>.

En este artículo revisamos, desde un punto de vista clínico, los factores que han influido en la pérdida del injerto renal a largo plazo en nuestra serie de 881 trasplantes renales de cadáver, realizados de manera consecutiva desde febrero de 1975.

## Supervivencia del injerto: resultados globales

Al analizar la supervivencia del injerto en nuestra serie (fig. 1), puede observarse que el mayor número de fracasos se produce en el primer año (15 %), disminuyendo a un 5 % por año durante los 5 primeros años; posteriormente, las cifras de pérdida anual de injertos son claramente inferiores, pero constantes (2,4 % fracasos por año, desde el 5.º al 15.º año).

Esta supervivencia ha mejorado notablemente en las dos últimas décadas, fundamentalmente en los primeros años postrasplante: durante el primer año la

Correspondencia: Dr. D. Manuel Arias  
Jefe de Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario M. de Valdecilla  
Santander

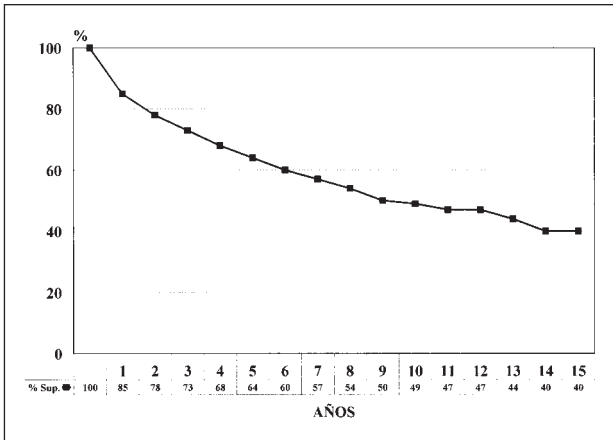


Fig. 1.—Curva de supervivencia actuarial del injerto. Resultados globales (n = 881).

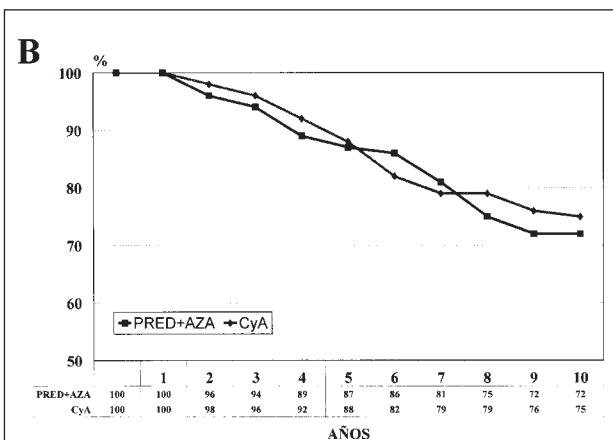
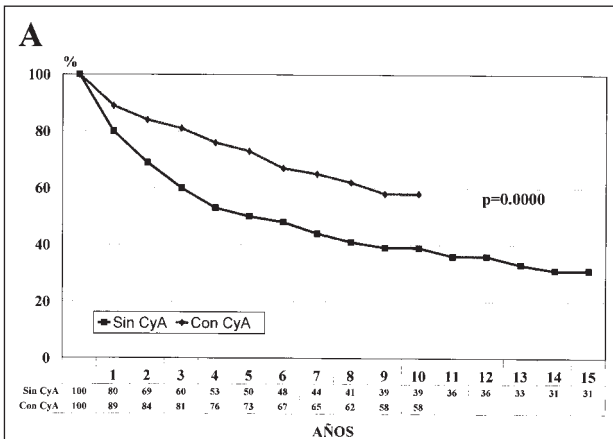


Fig. 2.—Curvas de supervivencia del injerto antes y después de la introducción de la ciclosporina. A: Todos los pacientes («log-rank»: p = 0,0000). B: Pacientes con buena función renal al final del primer año («Log-rank»: p = NS).

pérdida de injertos fue del 34 % en la década de los 70 vs un 15 % en los años 80 y un 13 % en la actual

década; en los 5 primeros años, la pérdida media anual de injertos fue de un 8 % (años 70), un 5,8 % (años 80) y un 3,8 % (años 90). A partir del 5.º año postrasplante las cifras son muy semejantes.

De los 601 trasplantes que funcionaban un año después del trasplante, fracasaron 194 injertos (32 %). La mayoría de estos trasplantes (62 %) se perdieron por rechazo crónico o lo que llamaremos nefropatía crónica del trasplante, mientras que un 36 % de las pérdidas fueron debidas al fallecimiento del paciente con el injerto renal funcionando y sólo un 2 % por recidiva de la enfermedad renal primaria.

### Régimen de inmunosupresión

La introducción de la ciclosporina en los protocolos de inmunosupresión dio como resultado una mejoría altamente significativa de la supervivencia del injerto (fig. 2a), que se centra en los primeros años postrasplante: 20 % de fracasos durante el primer año en los pacientes que no recibieron CyA frente a un 11 % entre los trasplantes de la era de la CyA; en los 4 años siguientes, la pérdida media anual de injertos fue del 7,5 % en los trasplantes sin CyA frente al 4 % en los pacientes con CyA. A partir del 5.º año, sin embargo, el tipo de inmunosupresión no influye en el número de fracasos del injerto: un 2,2 % de pérdidas anuales, sin CyA, y un 3 %, con CyA, desde el 5.º al 10.º año (fig. 3).

Todas estas diferencias, sin embargo, desaparecen si analizamos a aquellos pacientes que llegaron al final del primer año postrasplante con buena función renal (creatinina <1,5 mg/dl). En este caso, las curvas de supervivencia del injerto con y sin CyA se superponen (fig. 2b).

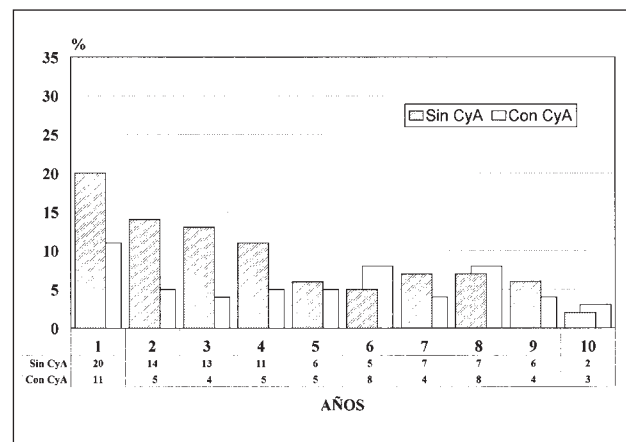


Fig. 3.—Tasa de pérdida de injertos anual, antes y después de la introducción de la ciclosporina.

La mejoría en los resultados globales ha sido, por tanto, debida a una menor pérdida de injertos en los primeros meses postrasplante, tras la introducción de la ciclosporina como fármaco inmunosupresor. Esta influencia beneficiosa de la ciclosporina, frente al protocolo de inmunosupresión clásico basado en la asociación de azatioprina y esteroides, pierde su efecto desde el primer año postrasplante en aquellos injertos que llegan a este período con buena función renal, como hemos descrito en otros trabajos anteriores<sup>3</sup>. Este hecho, ampliamente descrito en la literatura<sup>4,5</sup>, puede ser explicado por la existencia de factores que no dependen de una mayor eficacia inmunosupresora, en especial la hiperfiltración secundaria a una desproporción entre la masa renal trasplantada y el peso del receptor que comentaremos más adelante o, de acuerdo con los resultados publicados muy recientemente por el grupo de Kasiske<sup>6</sup>, a la no influencia de las crisis de rechazo agudo precoces sobre la supervivencia del injerto a largo plazo, que son, precisamente, sobre las que la ciclosporina ha tenido un efecto más notable.

Datos recientemente publicados por Opelz (Collaborative Transplant Study)<sup>3</sup> sobre la influencia de los distintos regímenes de inmunosupresión en la supervivencia tardía del injerto demuestran que la mejor supervivencia a los 5 años se obtiene con los que incluyen ciclosporina sola o en combinación con azatioprina y empeora al incluir en la asociación terapéutica esteroides, obteniéndose los peores resultados con la asociación de azatioprina y esteroides. Probablemente la morbimortalidad asociada a los esteroides a largo plazo, que más adelante comentaremos, ha influido en los resultados.

En los últimos años la aparición de nuevos inmunosupresores podrá, tal vez, influir en la mejoría de los resultados a largo plazo. Así, la nueva fórmula galénica de la ciclosporina, que permite que se consigan unos niveles sanguíneos más estables, podrá disminuir el riesgo potencial de la nefrotoxicidad de la misma y nos permitirá aumentar la dosis con más seguridad, evitando la inmunosupresión subóptima, que se ha asociado a la aparición de la nefropatía crónica del trasplante<sup>7</sup>.

Por otro lado, datos recientes parecen apoyar<sup>8</sup> que la administración del nuevo fármaco FK-506 es capaz de mejorar, no sólo la supervivencia del injerto en los primeros años postrasplante, sino también su vida media (de 8,8 años en pacientes con ciclosporina a 13,8 años cuando se utiliza FK-506). Estos resultados, sin embargo, no son en ningún modo definitivos al estar influidos por un probable sesgo estadístico: la mayoría de los pacientes pertenecen a un único hospital y los datos de vida media se basan en los tres primeros años de evolución.

### Características del receptor

Las dos características del receptor que han influido en la supervivencia del injerto en nuestra serie han sido la edad y la nefropatía diabética como causa de insuficiencia renal.

a) *Edad del receptor.* La edad del receptor ha ido aumentando de manera muy notable en las dos últimas décadas: mientras la edad media de los receptores en los años 70 rondaba los 32 años, en los años 90 es de unos 45 años, habiéndose ampliado de manera significativa la edad máxima en el momento del trasplante (51 años en los 70 vs 71 en los 90).

Este factor ha influido de manera negativa en la supervivencia del injerto en nuestra serie. Como puede observarse en la **figura 4**, los grupos de edad de más de 50 años tienen una supervivencia significativamente menor que los de menos de 50 años. Esta peor supervivencia se debe, fundamentalmente, a una mayor pérdida de injertos en los primeros años postrasplante (pérdida media anual de injertos del 6,5 % en los menores de 50 años frente al 8,7 % en los mayores de 50 años, en los 5 primeros años); en el postrasplante tardío las diferencias son prácticamente inexistentes (3,1 % fracasos/año en los <50 años vs 3,3 % en >50 años entre el 5.º y el 10.º año).

Al comparar las características de aquellos receptores que han llegado al 10.º año postrasplante con las de aquellos que han perdido el injerto (**tabla I**), vemos que la edad es una de las que presentan diferencias estadísticamente significativas.

En nuestro análisis, sin embargo, no hemos excluido los fallecidos con injerto funcional; aquellos grupos que, al analizar este factor, los excluyen no observan en la edad del receptor un factor pronóstico para la aparición de la nefropatía crónica del tras-

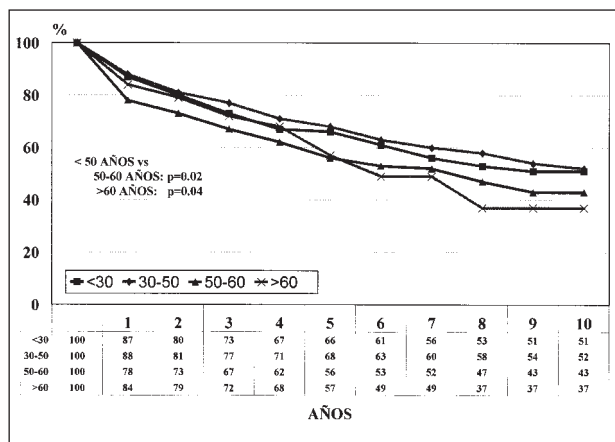


Fig. 4.—Comparación de las curvas de supervivencia del injerto (test «Log-rank») de acuerdo con la edad del receptor.

**Tabla I.** Características de los pacientes con trasplante funcional durante más de 10 años comparadas con las de los receptores con fracaso del injerto

	>10 años	p	Fracaso
Retrasplantes	12 %	NS	16 %
Edad del receptor	36,1±10,6	0,001	40,1 ±13,3
Nefropatía de base			
• Glomerulonefritis	48 %	NS	37 %
• Vascular	10 %	NS	12 %
• Diabetes	0 %	0,004	10 %
• Otras	42 %	NS	41 %
Donante			
• Edad	27,0±15,6	NS	29,8±15,3
• Causa de muerte			
– TCE	52 %	NS	64 %
– ACVA	30 %	NS	27 %
– Otras	18 %	NS	9 %
Compatibilidad HLA			
• Identidades AB	2,1±0,7	0,0000	1,6 ± 0,9
• Incompatibilidades AB	1,6± 0,8	0,004	1,9 ± 1,0
• Incompatibilidad HLA-A2	12 %	0,04	29 %

plante; es decir, la edad del receptor es un factor pronóstico sobre la supervivencia del paciente, como es obvio<sup>9</sup>.

b) *Etiología de la nefropatía de base.* En nuestra serie la única patología que influye de manera significativa en la supervivencia del injerto es la nefropatía diabética, observándose el efecto negativo, fundamentalmente en el primer año posttrasplante (58 % vs 87 % los no diabéticos). Esta diferencia se incrementa a lo largo del tiempo (25 % de supervivencia a los 7 años en diabéticos vs 58 % en los no diabéticos), de tal manera que entre nuestros trasplantes con más de 10 años de funcionamiento no hay ningún paciente diabético, mientras que el 10 % de los fracasos del injerto se han producido en este tipo de pacientes (tabla I).

Aunque sin significación estadística por su escaso número (2 %), es de destacar la relativa importancia de la recidiva de la hialinosis segmentaria y focal como causa de fracaso del injerto en nuestra serie.

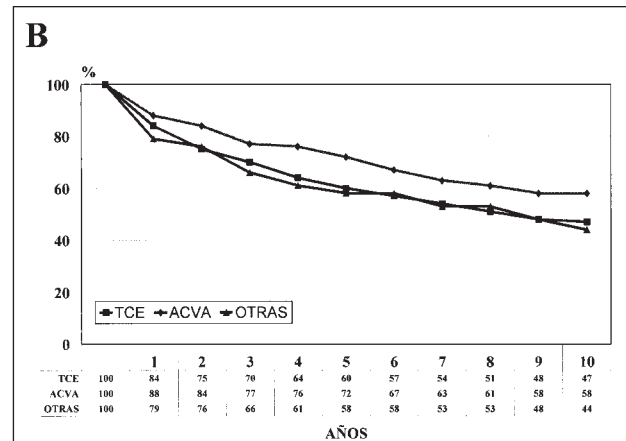
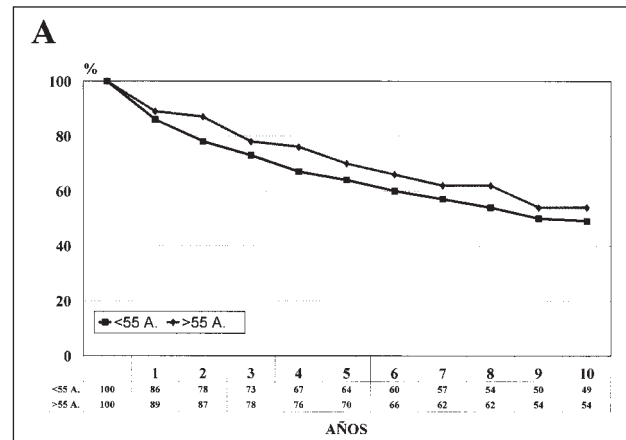
### Características del donante

a) *Edad de los donantes.* Se ha asociado a los trasplantes realizados con injertos obtenidos de donantes de más de 50 años un riesgo sobre la función del injerto; Donnelly y cols.<sup>10</sup> observaron que este riesgo desaparecía cuando los injertos se ponían a pacientes de edad similar, sugiriendo que el *matching* para la edad tenía un efecto positivo sobre la supervivencia del trasplante. Cuando el grupo de Euro-Transplant

analizó su experiencia observó que existían determinadas edades del donante y receptor que en sí mismas implicaban un riesgo sobre la supervivencia del trasplante, como fueron los donantes menores de 5 años o mayores de 55<sup>11</sup>.

Los niños trasplantados con órganos procedentes de donantes menores de 7 años tienen una supervivencia de entre un 20-40 % más baja que los trasplantes realizados con riñones procedentes de adolescentes o adultos. Hoy en día los cirujanos prefieren un riñón de un joven o de un adulto para trasplantar a un receptor pediátrico, debido a los malos resultados obtenidos en la época en que se preconizaban «riñones de niños para niños».

En nuestra serie no se han encontrado diferencias en lo que respecta a la supervivencia al comparar los trasplantes realizados con injertos procedentes de donantes mayores de 55 años con los injertos procedentes de donantes más jóvenes (fig. 5a). En un estudio cooperativo en el que participamos, aunque no



**Fig. 5.**—Comparación de curvas de supervivencia del injerto (test «log-rank») de acuerdo con las características del donante. A: Edad: mayores y menores de 55 años; p = NS. B: Causa de muerte: traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebrovascular (ACVA) y causas diversas (OTRAS); p = NS entre los tres grupos.

se encontraron diferencias significativas en la supervivencia del trasplante a los 5 años, los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes añosos tenían una creatinina plasmática a los 5 años significativamente mayor que los pacientes trasplantados con injertos de donantes más jóvenes<sup>12</sup>.

b) *Causa de muerte del donante*. En nuestra serie no hemos encontrado diferencias en la supervivencia de los injertos a largo plazo según la causa de fallecimiento de los donantes (fig. 5b). Otros autores han encontrado que los riñones obtenidos de donantes fallecidos por accidente cerebrovascular, en general más añosos, implican un factor de riesgo en la supervivencia del injerto a largo plazo.

### Relación donante-receptor

a) *Masa renal trasplantada*: El deterioro gradual de la función renal del injerto, acompañado, a menudo, de hipertensión arterial y proteinuria progresiva, clásicamente atribuido a rechazo crónico, puede ser también la expresión clínica de la evolución de lo que hoy se conoce por el «fallo progresivo por hiperfiltración». A partir de los trabajos de Brenner<sup>13-15</sup> se ha tratado de extrapolar al trasplante renal situaciones en las que pueda existir un desbalance entre la masa renal, es decir, entre el número de nefronas funcionantes de que proveemos al paciente trasplantado y su demanda metabólica, que provocaría una hiperfiltración en dichas nefronas, con lo que se inicia un círculo lesional renal autoperpetuante. Esta situación se puede dar cuando trasplantamos a adultos con riñones obtenidos de donantes pediátricos, varones trasplantados con injertos de mujeres o cualquier otra situación que conlleve a un desbalance significativo entre el órgano donado y el receptor.

La desproporción entre la masa corporal y el volumen del injerto, medido por ecografía el primer día postrasplante, no tiene, en nuestra serie, un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia del injerto<sup>16</sup>. Sin embargo, sí hemos encontrado un efecto negativo sobre la función renal a los 5 años (creatinina 1,5 mg/dl en pacientes con injertos proporcionados vs 2,1 mg/dl en pacientes con desproporción;  $p < 0,05$ )<sup>14</sup> y ha demostrado ser un factor de riesgo importante para la aparición de proteinuria postrasplante. De 287 pacientes en los que se pudo analizar esta relación, 39 (15 %) desarrollaron proteinuria postrasplante  $> 1$  g/24 h, y de ellos, 12 (30,7 %) la presentaron en rango nefrótico; al analizar, mediante un modelo de regresión logística, la influencia de diversos factores en su aparición, encontramos que esta desproporción (definida como volumen del injerto/peso del receptor  $< 2$ ) era el más importante

de ellos, con un riesgo relativo de 13,7 ( $p = 0,0001$ ) con mucha diferencia sobre el otro factor que presentaba significación estadística (glomerulonefritis como nefropatía de base: RR 2,21,  $p = 0,03$ )<sup>17</sup>.

Aceptando la hipótesis de la hiperfiltración llevada a su máxima extensión, debíamos asumir que cualquier daño que sufrieran los injertos, tanto en el cadáver, durante la extracción, preservación, implante y a lo largo de todo el postrasplante (necrosis tubular, crisis de rechazo, nefrotoxicidad, etc.) van a producir un déficit nefronal, que pondrá en marcha el mecanismo de hiperfiltración en las nefronas remanentes, que conducirá a la pérdida del injerto. Se ha elucidado que la mayoría de los efectos negativos los va a sufrir el injerto en los primeros momentos del trasplante, de ahí que la creatinina plasmática del paciente en el momento de ser dado de alta en el postrasplante inmediato, para diversos autores, pueda ser un buen indicador de la función del injerto a largo plazo, considerando que esta creatinina es la expresión de la adecuación entre la masa nefronal administrada y la demanda metabólica del paciente trasplantado.

b) *Compatibilidad HLA*. Desde que en Estados Unidos es obligatorio intercambiar los riñones procedentes de cadáver, cuando existe un receptor HLA idéntico, se ha observado que la vida media de estos injertos es significativamente mayor a la de los trasplantes de cadáver no HLA compatibles. Algunos autores<sup>18</sup> defienden que la mejoría en la histocompatibilidad es el factor más importante a tener en cuenta si queremos mejorar la supervivencia de los injertos. De sobra son conocidos los análisis estadísticos multicéntricos de Terasaky en Estados Unidos y de Opelz en Europa que demuestran la influencia de la histocompatibilidad HLA en la supervivencia a largo plazo.

Sin embargo, la influencia de la compatibilidad HLA en el trasplante de cadáver sigue siendo controvertida. En la mayoría de las series en las que se analiza su influencia, los antígenos HLA han sido estudiados por serología y desde que se utiliza la tecnología de DNA se ha observado que existe más de un tercio de discrepancias en el tipaje entre ambas técnicas. Además, estudios realizados sobre los trasplantes de un solo centro no demuestran dicho impacto sobre la supervivencia. Debido al polimorfismo del sistema mayor de histocompatibilidad se estima que se necesitaría un *pool* de 10.000 pacientes en lista de espera para que el 5 % de los trasplantes puedan tener los 6 antígenos HLA A, B y Dr compatibles. La mayoría de los grupos que trasplantan en nuestro país tienen una lista de espera de entre 150 y 250 pacientes, que corresponde a una población de entre 1 y 2 millones de habitantes. No es posible, con esas listas, trasplantar con un grado de compati-



bilidad HLA que mejore significativamente los resultados.

En lo que respecta a nuestra serie, al analizar la influencia de la compatibilidad HLA DR hemos encontrado diferencias significativas de la supervivencia del injerto a los 5 años entre los pacientes que presentaban una o dos compatibilidades frente a los que no tenían ninguna (fig. 6). El grado de compatibilidad HLA AB no presenta diferencias en cuanto a las curvas de supervivencia del injerto aunque sí hemos observado que una de las características que definen a los receptores con más de 10 años de funcionamiento del injerto es una mayor compatibilidad HLA AB y una menor incidencia de incompatibilidad HLA A2. Este último factor sí ha influido negativamente en la supervivencia actuarial del injerto, como nuestro grupo ha comunicado anteriormente<sup>19</sup>.

### Crisis de rechazo agudo

Se ha observado, tanto en la era de la ciclosporina como anteriormente, que el número de episodios de rechazo agudo era un importante predictor de la supervivencia a largo plazo del injerto; sin embargo, hay estudios que no observan este factor de riesgo, otros sólo lo encuentran si el paciente ha sufrido más de una crisis de rechazo y otros autores lo encuentran cuando los episodios de rechazo agudo son tardíos, es decir, cuando ocurren después del tercer mes del postrasplante<sup>5</sup>. La diversidad en todos estos análisis, lo que está expresando es que no todos los rechazos agudos son iguales y que posiblemente su valor predictivo dependerá de la severidad del mismo, analizado desde el punto de vista clínico e histológico. En el futuro, cuando se generalicen los criterios de Banff para cuantificar la intensidad de los

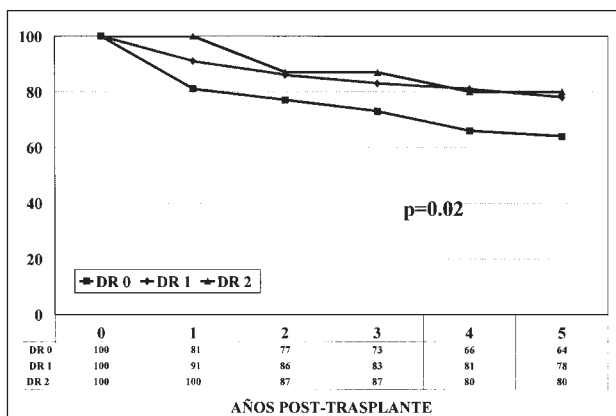


Fig. 6.—Comparación de curvas de supervivencia del injerto de acuerdo con la compatibilidad HLA-DR (test «log-rank»;  $p = 0,02$  entre el grupo de 0 y los pacientes con 1 ó 2 compatibilidades).

rechazos, es posible que podamos establecer de una manera mejor o más homogénea su valor predictivo sobre la función a largo plazo.

En nuestra serie hemos analizado la influencia del rechazo agudo sobre la supervivencia a largo plazo, observando que aquellos que han tenido alguna crisis de rechazo tenían una supervivencia significativamente peor (75 - 66 % sin rechazo vs 67 - 50 % con rechazo, a los 5 y 10 años, respectivamente). Sin embargo, cuando se estudia la influencia del número de crisis se observa que no existen diferencias en la supervivencia entre los pacientes que no han sufrido ninguna crisis y los que han sufrido sólo una, en cambio existe una supervivencia significativamente peor en aquellos pacientes que han sufrido más de un episodio de rechazo agudo comparado con los anteriores, indicando que el deterioro de la curva es debido fundamentalmente a los pacientes que han tenido más de un episodio de rechazo agudo.

### Mortalidad

En conjunto, la muerte con injerto funcionando ha supuesto el 30 % de los fracasos de nuestros trasplantes, siendo la segunda causa más frecuente, después del rechazo (56 %) y por delante de la patología quirúrgica (11 %), la recidiva de la nefropatía de base (2 %) y otras (1 %). Esta cifra se hace más importante numéricamente cuando se analizan por separado las causas de pérdida del injerto durante el primer año y a largo plazo (fig. 7) y se convierte en la más frecuente en el grupo de pacientes que llegan al final del primer año postrasplante con buena función renal (53 vs 18 % en el resto de los pacientes con más de un año de evolución, en los que la principal causa de fracaso del trasplante es el rechazo).

Las causas de muerte pueden verse en la figura 8, en la que se observa un predominio estadísticamente

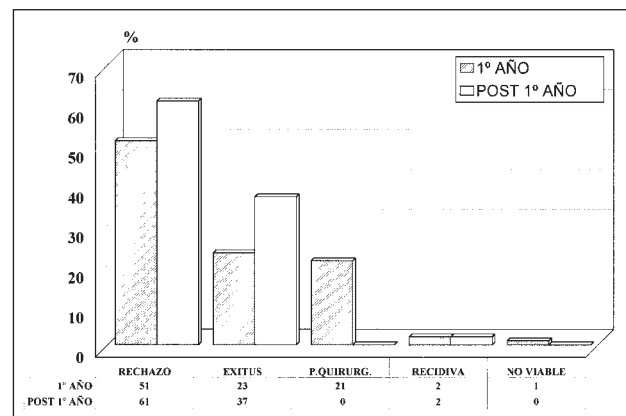


Fig. 7.—Causas de pérdida del injerto durante y después del primer año postrasplante.

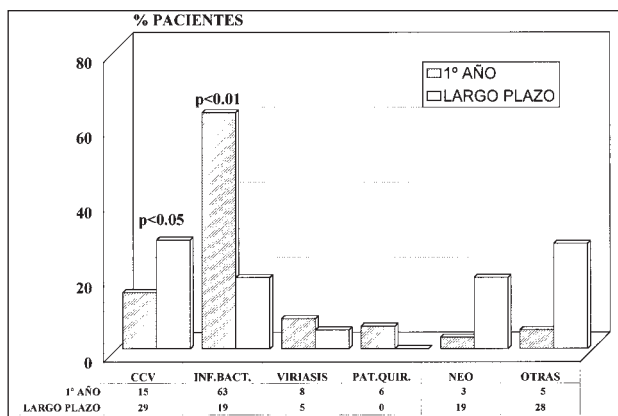


Fig. 8.—Causas de exitus durante y después del primer año postrasplante (test «chi cuadrado»:  $p < 0,05$  en muertes de origen cardiovascular y  $p < 0,01$  en las de causa infecciosa).

significativo de las causas de origen cardiovascular en los pacientes fallecidos después del primer año postrasplante, frente a la patología infecciosa, más frecuente durante este período. Las muertes de origen neoplásico también son claramente más frecuentes en el postrasplante tardío aunque no llegan a tener significación debido al escaso número de casos.

En las muertes de origen cardiovascular, hemos constatado que los pacientes con sobrepeso ( $>10\%$  del peso basal) tienen un riesgo relativo de exitus por esta causa del 8,7 respecto al resto de la población trasplantada; con hipertensión arterial, de un 8,2; con diabetes postrasplante, de 5,2; y con hipercolesterolemia, de 3,4<sup>20</sup>.

Una de las causas de la mayor incidencia y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población trasplantada es la administración de corticoides, aun a bajas dosis, como hemos podido demostrar en un estudio prospectivo reciente en el que comparábamos la evolución a 5 años de estos factores de riesgo en pacientes en monoterapia con ciclosporina desde el tercer mes postrasplante con pacientes en triple terapia convencional. En este último grupo había un aumento significativo de peso ( $12 \pm 3,6$  kg:  $17 \pm 5,3\%$  con respecto al basal) y de los niveles de colesterol plasmático ( $26 \pm 18\%$ ) a partir del 6.º mes y primer año que se mantenía a lo largo de todo el período estudiado, mientras que en el grupo de monoterapia ambos parámetros se mantenían en valores semejantes al momento del trasplante<sup>21</sup>.

En otras series se analizan otros factores que influyen en la supervivencia a largo plazo del injerto, como son la raza o el incumplimiento terapéutico que en nuestro medio no alcanzan cifras dignas de ser tenidas en cuenta.

En síntesis, aunque el rechazo sigue siendo la principal causa de pérdida del injerto, a corto y largo plazo, factores no inmunológicos como la desproporción en la masa renal trasplantada y los factores de riesgo cardiovascular tendrán que ser valorados con mucha más atención ya que a su importancia cuantitativa unen la particularidad de poder modificarse.

## Bibliografía

1. Hostetter TH: Chronic Transplant Rejection. *Kidney Int* 46:266-279, 1994.
2. Matas AJ, Burke JF, De Vault GA, Monaco A y Pirsch JD: Chronic Rejection. *JAm Soc Nephrol* 4:23-29, 1994.
3. Prieto M, Escallada R, Cotorruelo JG, Ruiz JC, De Francisco ALM, Alcalde G, Torrijos J González M, Zubimendi JA, Sanz S, Morales P y Arias M: Influencia del protocolo de inmunosupresión en la supervivencia del injerto a largo plazo. *Nefrología* 13 (S.1):68, 1993.
4. Opelz G: Collaborative Transplant Study. Influence of treatment with Cyclosporine, Azathioprine and steroids on chronic allograft failure. *Kidney Int* 48 (S.52) 89-92, 1995.
5. Peeters J, Roels L y Varenterghem Y: Chronic renal allograft failure: clinical overview. *Kidney Int* 48 (S.52) 97-101, 1995.
6. Massy ZA, Guijarro C, Wiiederkehr MR, Ma JZ y Kasiske BL: Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 49, 518-524, 1996.
7. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL, Salomon DR, Stablein DM, Van Buren DH y West JC: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Engl JMed* 331, 358-363, 1994.
8. Gjertson DW, Cecka JM y Terasaki PI: The relative effects of FK-506 and cyclosporine on short and long-term kidney graft survival. *Transplantation* 60, 1384-1388, 1995.
9. Matas AJ, Gillingham KJ y Sutherland DER: Half-life and risk factors for kidney transplant outcome: importance of death with function. *Transplantation* 55, 757-761, 1993.
10. Donnelly PK, Simpson AR, Milner AD, Nicholson ML, Horsburg T, Veicht PS y Bell PRF: Age-matching improves the results of renal transplantation with older donors. *Nephrol Dial Transplant* 5, 808-811, 1990.
11. Cotorruelo JG: El donante subóptimo. *Nefrología* 11, 377-379, 1991.
12. Lloveras J, Arias M, Andres A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, Mir M, Cotorruelo JG, De Francisco ALM y Masramon J: Five years follow-up of 250 recipients of cadaver kidney allografts from donors older than 55 years. *Transplantation Proceed* 27, 981-3, 1995.
13. Brenner BM, Cohen RA y Milford EL: In renal transplantation, one size may not fit all. *JAm Soc Nephrol* 3, 162-169, 1992.
14. Brenner BM y Milford EL: Nephron underdosing: a programmed cause of chronic renal failure. *Am J Kid Dis* 21, 66-72, 1993.
15. Mackenzie HS, Azuma H, Renne HG, Tilney NI y Brenner BM: Renal mass as a determinant of late allograft outcome: Insights from experimental studies in rats. *Kidney Int* 48 (S.52) 38-42, 1995.
16. Alcalde G, Carazo ME, Escallada R, Ruiz JC, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, Torrijos J, De Francisco ALM, Sanz S y Arias M: Masa renal trasplantada y función del injerto a largo plazo. *Nefrología* 13 (S.1), 82, 1993.
17. Alcalde G, Escallada R, Cobo M, Cotorruelo JG, Zubimendi JA, Torrijos J, De Francisco ALM, Sanz S y Arias M: Inadequacy of graded kidney mass and proteinuria XIIIth. International Congress of Nephrology. Madrid, 1995.

18. Takiff H, Cook DJ, Himaya NS, Mickey MR y Terasaki PI: Dominant effect of histocompatibility on ten-year kidney transplant survival. *Transplantation* 45, 410-415, 1988.
19. Prieto M, Escallada R, Ruiz JC, Alcalde G, Torrijos J, González M, Cotorruelo JG, De Francisco ALM, Morales P, Sanz S y Arias M: Incompatibilidad HLA-A 2: influencia sobre la supervivencia del injerto a largo plazo. *Nefrología* 14 (S.3), 85, 1994.
20. Sanz S, Escallada R, Ruiz JC, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Torrijos J, Zubimendi JA y Arias M: Hipertensión arterial y otros factores de riesgo vascular: influencia sobre la mortalidad en el trasplante renal a largo plazo. *Hipertensión* 12, 1995.
21. Arias M, Pereira P, Plaza JJ, Sanz A y Zubimendi JA: Influencia del régimen de inmunosupresión en la aparición de factores de riesgo cardiovascular en trasplantes renales en fase estable. *Nefrología* 14, 79, 1994.