

Morbimortalidad del trasplante renal y su relación con la terapia inmunosupresora

R. Pérez-Calderón, D. del Castillo, A. R. Benot, R. Holgado, A. Martín-Malo y P. Aljama
Servicio de Nefrología. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

RESUMEN

La introducción de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor ha mejorado de forma significativa los resultados obtenidos en la supervivencia de los trasplantes. Sin embargo, no está suficientemente analizado si el perfil de morbimortalidad originado por los efectos colaterales es similar con ciclosporina y con azatioprina.

Analizamos 383 trasplantes renales practicados en nuestro centro desde febrero-79 a diciembre-95. Para el estudio de morbimortalidad realizamos un corte transversal, o punto final, el quinto año postrasplante, resultando un total de 251 pacientes sometidos a riesgo durante ese período (43 con azatioprina y 208 con ciclosporina), y comparamos la morbimortalidad entre los pacientes tratados con azatioprina y con ciclosporina. Ambos grupos no presentaban diferencias estadísticas en relación con la edad y el sexo. El grupo tratado con azatioprina recibió un mayor número de transfusiones (27 ± 24 vs 14 ± 23 ; $p < 0,004$); los injertos fueron trasplantados con menor tiempo de isquemia fría (16 ± 12 vs $22 \pm 7,5$ horas; $p < 0,0001$) y de incompatibilidad HLA A, B, DR ($p < 0,03$); posteriormente presentaron mayor incidencia de rechazos agudos ($52,3$ vs $25,1\%$; $p < 0,0001$) y no hubo diferencia de la creatinina plasmática a lo largo de los cinco años de seguimiento. No encontramos diferencias con respecto a la etiología de la pérdida del injerto, aunque la incidencia de trombosis vascular y de recidivas de la enfermedad original fue mayor en el grupo tratado con ciclosporina. Tampoco hubo diferencias entre las causas de fallecimiento, pero sí cierta tendencia estadística ($p = 0,08$ test de Pearson). El porcentaje de fallecimientos secundarios a enfermedades infecciosas fue superior en los pacientes tratados con ciclosporina, y los secundarios a hepatopatías y a causas no determinadas en el grupo tratado con azatioprina.

Palabras clave: **Trasplante renal. Morbimortalidad. Azatioprina. Ciclosporina.**

SECONDARY MORBIDITY AND MORTALITY OF KIDNEY TRANSPLANTS WITH IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY

SUMMARY

The introduction of cyclosporine as an immunosuppressor treatment has improved result obtained in the transplant survival in a significant way. However, it has not been sufficiently analyzed as to whether the profile of morbimortality is different, when cyclosporine or azathioprine are used.

Recibido: 15-VII-96.
En versión definitiva: 1-X-96.
Aceptado: 7-X-96.

Correspondencia: Dr. R. Pérez-Calderón.
Servicio de Nefrología.
Hospital Reina Sofía.
Córdoba

Three hundred and eighty three renal transplants were performed in our hospital from February-79 to December-95. In order to carry out our morbimortality study, we interrupted our patients' follow-ups after 5 years. A number of 251 patients at risk during this 5-year period (43 with azathioprine and 208 with cyclosporine). Then, we compared the morbimortality between both groups. No differences in age and sex were found. Those treated with azathioprine received a larger number of blood transfusions (27 ± 24 vs 14 ± 23 ; $p < 0,004$), the allografts were transplanted in less cold ischemic time (16 ± 12 vs 22 ± 7.5 hours; $p < 0.001$) and HLA A B DR mismatch ($p < 0.03$). Later on in the follow-up, these patients showed more acute rejections (52.3% vs 25.1%; $p < 0,0001$) and there were no differences in the serum creatinine during those five years of study. No differences between the groups were found in relation to the causes of renal allograft loss. Nevertheless, the incidence of vascular thrombosis and recurrent renal disease was higher among the group treated with cyclosporine. Neither were there any difference in the death causes, but there were certain statistical trends the percentage of secondary deaths caused by infectious diseases was higher in those patients treated with cyclosporine ($p = 0.08$ Pearson's test). On the other hand, the secondary deaths caused by liver disease and non-determined reasons were higher in the azathioprine group.

Key words: **Kidney transplants. Morbimortality. Azathioprine. Cyclosporine.**

INTRODUCCION

La introducción de la ciclosporina como nuevo agente inmunosupresor en 1981¹ constituyó un hecho trascendental en el tratamiento inmunosupresor de los trasplantes de órganos. Más potente y selectiva que los agentes inmunosupresores previos, su empleo originó un incremento significativo tanto de la supervivencia del paciente trasplantado como de la del injerto respecto al tratamiento convencional previo de azatioprina y esteroides²⁻⁷.

El efecto favorable de la ciclosporina tiene lugar en los estadios iniciales de la evolución del trasplante, no habiéndose demostrado que haya aportado ningún efecto beneficioso en el pronóstico del rechazo crónico⁸. Sin embargo, no está suficientemente analizado el perfil de morbimortalidad originado por los efectos colaterales de ambos tratamientos inmunosupresores.

El presente estudio examina las causas de muerte de los pacientes trasplantados, así como las del fallo del injerto renal, realizando un análisis estadístico comparativo según hayan sido tratados con ciclosporina o con azatioprina.

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo analiza retrospectivamente la morbimortalidad de los 383 trasplantes renales realizados en nuestro centro hospitalario (excluyendo

los trasplantes doble páncreas-riñón, hepatorenal y los realizados en otro centro y seguidos en nuestra unidad) durante el período de tiempo comprendido entre febrero-79 y diciembre-95. Debido al carácter retrospectivo del estudio, y con la pretensión de que el período de tiempo de observación de los pacientes sometidos a riesgo fuese similar en ambos grupos, realizamos un corte transversal el quinto año de seguimiento postrasplante, resultando 251 el número total de pacientes en riesgo analizados, 43 tratados con azatioprina y 208 pacientes con ciclosporina.

El cuestionario de la EDTA fue el modelo que aplicamos para el establecimiento de las distintas categorías relacionadas con la etiología del injerto renal y de las causas de muerte del paciente trasplantado.

Regímenes terapéuticos: Azatioprina y esteroides. Comprende un total de 88 pacientes, de los cuales 43 fueron los sometidos a riesgo seguidos hasta el quinto año. La azatioprina fue administrada a una dosis inicial de 2,5-3 mg/kg/día, ajustada posteriormente según el recuento leucocitario en sangre periférica; la dosis se reducía posteriormente, a partir del segundo año de 1,75 mg/kg/día. Todos los pacientes recibieron 1 g 6-metilprednisolona intravenosa en el momento del trasplante, seguido por un descenso rápido y progresivo, alcanzando al final del primer mes 1 mg/kg/día y una reducción mensual de 0,1 mg/kg hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 0,15 mg/kg/día.

Ciclosporina: Tres protocolos terapéuticos con ciclosporina fueron empleados: doble terapia ciclo-

porina-prednisona (97 pacientes). La ciclosporina fue empleada inicialmente, por vía intravenosa, a una dosis de 5 mg/kg/día, para pasar a la vía oral, en un plazo máximo de 48 horas, a la dosis de 16 mg/kg/día, y posteriormente ajustar según niveles sanguíneos. La dosis inicial de corticoides (500 mg 6-metilprednisolona intraoperatoriamente) fue reduciéndose rápidamente hasta alcanzar al final del primer mes 0,5 mg/kg/día.

Triple terapia (179 pacientes). Añadiendo azatioprina al régimen anterior (2 mg/kg/día) y reduciendo la dosis inicial intravenosa de ciclosporina a 2,5 mg/kg/día, para posteriormente regular según niveles sanguíneos.

Profiláctico con OKT3 (19 pacientes), cuyo protocolo de empleo ha sido previamente descrito⁹.

Estadística

La diferencia de variables continuas entre grupos se hizo mediante el test t de Student para datos no pareados. La diferencia entre variables cualitativas se calculó mediante el test chi cuadrado. La supervivencia de los injertos fue calculada mediante el método de Kaplan-Meyer. Los estudios comparativos de supervivencia entre ambos grupos se hicieron mediante los tests de Log Rank, Breslow y Tarone-Ware. Para el cálculo de los análisis arriba mencionados se utilizó el paquete estadístico SPSS-WIN.

RESULTADOS

El grupo de pacientes tratados con azatioprina está constituido por 88 pacientes, y 295 los tratados con cualquiera de los tres protocolos de ciclosporina. Ambos grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad y al sexo (tabla I). En el grupo tratado con azatioprina no hubo ningún segundo trasplante, recibieron un mayor número de transfusiones pretrasplante (27 ± 24 vs 14 ± 23; p < 0,004) y los trasplantes fueron realizados con un menor tiempo de isquemia fría (16 ± 12 vs 22 ± 7,5 horas; p < 0,0001).

En relación con el número de identidades compartidas con el donante de los antígenos de histocompatibilidad HLA A, B, DR, los trasplantes tratados con azatioprina fueron realizados con un menor grado de incompatibilidad (p < 0,03) (tabla II). En la evolución posterior del injerto presentaron una mayor incidencia de rechazos agudos respecto al

Tabla I. Comparación de las características demográficas y clínicas de ambos grupos.

Factores analizados	Azatioprina	Ciclosporina	
Número de pacientes.....	88	295	
Hombre/Mujer	51/37	180/115	
Edad media (años).....	36 ± 13	38 ± 12	
1.º/2.º Trasplante	88/0	269/26*	*p < 0,001
N.º transfusiones	27 ± 24	14 ± 23*	*p < 0,004
Isquemia fría (horas)	16 ± 12	22 ± 7,5*	*p < 0,0001

Tabla II. Comparación de las características clínicas e inmunológicas.

Factores analizados	Azatioprina	Ciclosporina	
Incompat. HLA A (0/1/2)	30/36/22	50/164/81*	*p < 0,001
Incompat. HLA B (0/1/2)	27/45/16	51/161/83*	*p < 0,01
Incompat. HLA DR (0/1/2)	59/21/8	159/114/22*	*p < 0,03
Rechazos (no/sí)	42/46 (52,3%)	221/74 (25,1)*	*p < 0,0001

grupo tratado con ciclosporina (52,3 vs 25,1%; p < 0,0001).

La función renal, determinada por la concentración de creatinina plasmática, no presentó diferencias significativas durante los cinco años de seguimiento (fig. 1).

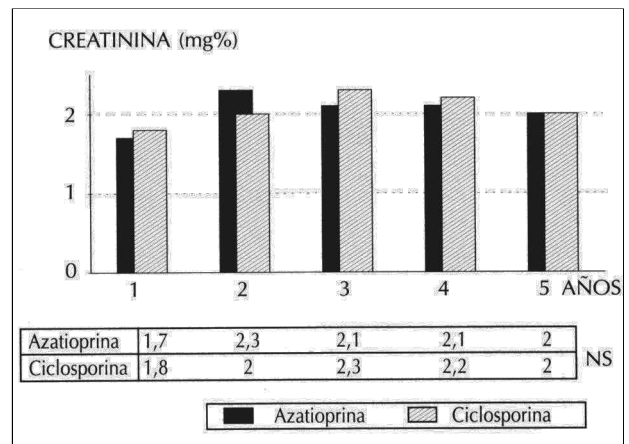


Fig. 1.—Comparación de la concentración de creatinina plasmática (media ± DS en mg%), a lo largo de cinco años, entre ambos grupos. NS = Estadísticamente no significativo.

Debido al carácter retrospectivo del estudio y con la pretensión de que los pacientes pertenecientes a ambos grupos estuviesen sometidos a un período de seguimiento con similares posibilidades de riesgo, realizamos un corte transversal, o punto final, el quinto año de evolución para el cálculo de morbimortalidad; reduciéndose el número de pacientes trasplantados en riesgo a 43 en el grupo tratado con azatioprina y 208 con ciclosporina (43 con doble terapia, 156 con triple terapia y 9 pacientes tratados profilácticamente con OKT3).

El análisis de las causas de fallo del injerto, aplicando la clasificación establecida en el cuestionario de la EDTA, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero sí que observamos una mayor incidencia de trombosis vasculares (22,4 vs 4,5%) y de recidiva de la enfermedad original en el grupo tratado con ciclosporina. No observamos, en este grupo, ningún episodio de rechazo hiperagudo (tabla III).

En relación con la mortalidad, tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero sí cierta tendencia ($p = 0,08$; test de Pearson) cuando analizamos las causas de fallecimiento de los pacientes (tabla IV). Existió un mayor porcentaje de muertes secundarias a enfermedades infecciosas en los pacientes tratados con ciclosporina (tabla V) y de fallecimientos por enfermedades hepáticas y de etiología incierta, o no determinada, en el grupo tratado con azatioprina.

El empleo de la ciclosporina ha supuesto, en nuestro centro, un incremento significativo, del 10% aproximadamente ($p < 0,005$), en la supervivencia del injerto a lo largo de los cinco años de seguimiento (fig. 2).

Tabla III. Causas de pérdidas de injertos renales.

	Azatioprina	Ciclosporina
Rechazo hiperagudo	2 (9,1)	
Rechazo durante toma inmunosupresores	15 (68,2)	28 (57,1)
Rechazo después suprimir inmunosupresores	1 (4,5)	2 (4,1)
Recidiva enfermedad primaria.....		3 (6,1)
Problemas quirúrgicos.....	2 (9,1)	4 (8,2)
Trombosis vascular.....	1 (4,5)	11 (22,4)
Riñón no viable.....		1 (2)
Miscelánea.....	1 (4,5)	

Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

Tabla IV. Causas de fallecimiento de los pacientes trasplantados.

	Azatioprina	Ciclosporina
Incierta/No determinada	7 (35)	2 (5,7)
Cardíaca	2 (10)	4 (11,4)
Vascular.....	2 (10)	5 (14,3)
Infecciones.....	2 (10)	13 (37,1)
Hepática	5 (25)	3 (8,6)
Gastrointestinal		1 (2,9)
Neoplasias	1 (5)	3 (8,6)
Varios.....		1 (2,9)
Accidentes		2 (5,7)
Otras	1 (5)	1 (2,9)

Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

Tabla V. Mortalidad por infecciones y hepatopatías.

Infecciones	Azatioprina	Ciclosporina
Sepsis.....	1	6
Meningitis tuberculosa.....		1
Encefalitis.....		1
Neumonía bacteriana	1	1
Micosis pulmonar		1
Neumonía CMV.....		2
Endocarditis		1
Hepáticas:		
Virus No-A-No-B o C	3	2
Virus B.....	2	1

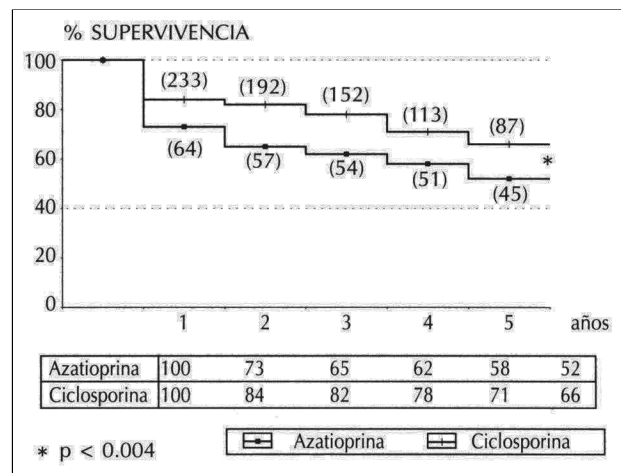


Fig. 2.—Comparación de la supervivencia de los injertos renales entre ambos grupos. Las cifras entre paréntesis representan el número de pacientes en riesgo. * $p < 0,004$.

DISCUSION

Aunque, respecto a la morbilidad y mortalidad de los pacientes trasplantados a lo largo de cinco años de seguimiento, no hemos encontrado diferencias entre ambas terapias inmunosupresoras, sí que hemos obtenido una cierta tendencia o sesgo entre las causas de fallecimiento de los pacientes trasplantados según el régimen inmunosupresor administrado.

El fallecimiento del paciente con injerto renal funcionante (20 vs 35, azatioprina y ciclosporina, respectivamente) y el rechazo crónico son las causas fundamentales, según nuestros datos, de la pérdida de injertos. Observamos una mayor incidencia de fallos renales secundarios a trombosis vascular en el grupo tratado con ciclosporina (4,5% vs 22,4%). Aunque estos datos no llegan a alcanzar significado estadístico, coinciden con observaciones previamente publicadas¹⁰⁻¹³. No hemos registrado ningún episodio hiperagudo en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina.

Los resultados anteriores coinciden con la mayoría de los estudios realizados en pacientes trasplantados, cualquiera que sea el régimen inmunosupresor empleado (azatioprina o ciclosporina), en los cuales el rechazo crónico y la muerte del paciente son las causas fundamentales de pérdida de injertos renales¹⁴⁻¹⁹. El empleo de la ciclosporina no ha modificado el perfil de las causas fundamentales responsables del fracaso del trasplante renal, y el rechazo crónico continúa siendo, con la dificultad sobreañadida de su diagnóstico diferencial con la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina (constituyendo ambos la disfunción crónica del injerto), el factor etiológico principal^{20, 21}. Algunos estudios previos resaltan el papel creciente del rechazo crónico, en detrimento de la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina, como causa principal responsable de la pérdida de injertos, y muestran una relación inversa entre los niveles sanguíneos de ciclosporina y el grado de disfunción crónica del trasplante, recomendando una elevación en la concentración de los niveles terapéuticos de ciclosporina²²⁻²⁷.

Las causas fundamentales de fallecimiento entre los pacientes tratados con azatioprina fueron las hepáticas (25%) y las de etiología no definida o incierta (35%). Las enfermedades infecciosas (37,1%) han sido la causa principal en el grupo tratado con ciclosporina. Aunque estas diferencias no han llegado a adquirir un valor estadísticamente significativo, quizás condicionado al limitado número de pacientes y al período de tiempo en riesgo analizado (5 años), sí que han presentado una tendencia a ello ($p = 0,08$). Estos resultados coinciden con datos publicados anteriormente, que consideran al fallo he-

pático como una de las principales causas de muerte de los pacientes tratados con azatioprina^{28, 29}.

Las enfermedades cardiovasculares son la causa primaria de fallecimiento en los pacientes trasplantados, tanto con una como con otra droga inmunosupresora^{16-19, 30}. En nuestra serie, si consideramos, al menos parcialmente, los conceptos de muerte no determinada (o de etiología incierta) y muerte súbita catalogables dentro del capítulo correspondiente a muertes cardíacas o vasculares (45% vs 31,4% azatioprina y ciclosporina, respectivamente) nuestros resultados coincidirían con la bibliografía anglosajona.

La supervivencia del injerto renal ha ido aumentando de forma estable en la última década, alcanzando un incremento significativo con el uso rutinario de ciclosporina^{3, 31-33}. En nuestro análisis retrospectivo, los resultados obtenidos con el protocolo terapéutico inmunosupresor de ciclosporina suponen un incremento de la supervivencia del injerto renal, respecto al tratamiento con azatioprina, superior al 10% el primer año (fig. 2) ($p < 0,005$), similar con los datos bibliográficos. Entre otras causas responsables del mejor pronóstico del injerto renal tratado con ciclosporina, la disminución en el número de rechazos agudos durante las fases iniciales postrasplante parece ser la clave^{5, 6, 34-39}. Otros parámetros considerados fundamentales durante la era azatioprina, como son la raza, transfusiones, isquemia fría, etc.^{30, 40}, han pasado a ocupar un papel secundario en el pronóstico de los trasplantes renales tratados con ciclosporina. Efectivamente, nuestros pacientes tratados con ciclosporina presentaron un menor número de rechazos agudos (52,3% vs 25,1% azatioprina y ciclosporina, respectivamente, $p < 0,0001$), a pesar del menor grado de histocompatibilidad compartida con el donante y el mayor tiempo de isquemia fría (tablas I y II).

Ultimamente, algunos autores barajan la posibilidad de que la nefrotoxicidad crónica por ciclosporina no tenga un efecto deletéreo en el curso evolutivo del trasplante renal a largo plazo²⁷, permaneciendo, por tanto, el filtrado glomerular estable en los pacientes tratados con ciclosporina^{27, 34, 35, 41}. Nuestros hallazgos no encontraron diferencias estadísticamente significativas de la función renal, determinada por la concentración de creatinina plasmática, entre ambos grupos a lo largo de cinco años. Que la utilización inmunosupresora de la ciclosporina no haya incrementado el número total de injertos renales perdidos como consecuencia de un deterioro lento y progresivo de la función renal²⁷, y que, efectivamente, como sucedía durante la era de la azatioprina, el rechazo crónico siga siendo la causa fundamental de la pérdida de injertos¹⁴⁻¹⁹, son

argumentos esgrimidos contrarios al efecto pernicioso de la nefrotoxicidad de la ciclosporina sobre la evolución y el pronóstico a largo plazo del trasplante renal.

Somos conscientes de la limitación que los estudios retrospectivos llevan implícitos, fundamentalmente por tratarse de protocolos terapéuticos desarrollados en diferentes períodos de tiempo con el efecto centro que ello conlleva; sin embargo, como consecuencia del indudable beneficio, unánimemente reconocido, aportado por la ciclosporina en el trasplante de órganos sólidos²⁻⁷, este tipo de estudio no es posible realizarlo con carácter prospectivo.

Bibliografía

- Carle RY, White DJG, Evans DB: Cyclosporine a in cadaver transplantation. *Br Med J* 282: 934-936, 1981.
- Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB, Strom TB: Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 101: 667-682, 1984.
- Terasaki PI, Mickey MR, Cecka M, Cicciarelli J, Cook D, Iwaki I, Toyotome A, Wang L: Overview. En Terasaki PI (ed): *Clinical Transplants 1987*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp. 76-490, 1987.
- The Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Eng J Med* 309: 809-815, 1983.
- Calne RY: For European Multicenter trial Group. Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: 5-year follow-up of a multicenter trial. *Lancet* 2: 506-507, 1987.
- The Canadian Transplant Study Group: The Canadian trial of cyclosporine: cyclosporine therapy compared standard immunosuppression in renal transplants: an exploration of nephrotoxicity. *Transplant Proc* 15 (suppl): 2479, 1983.
- Ponticelli C, Minetti L, Quarto di Palo F y cols.: The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation: a three-year follow-up. *Transplantation* 45: 908-913, 1988.
- Castillo D, Pérez R, Berdud I, Borrego MJ, Martín-Malo A, Aljama P: Long-term immunosuppressive treatment in renal transplantation: azathioprine versus cyclosporine. *Current Therapy in Nephrology* 563-576, 1992.
- Pérez R, Castillo D, Borrego J, Tallón S, Martín-Malo A, Moreno E, Aljama P: Estudio comparativo, prospectivo y randomizado entre triple terapia y OKT3. *Nefrología* 14: 218-223, 1994.
- Sommer BG, Innes JT, Whitehurst RM y cols.: Cyclosporine-associated renal arteriopathy resulting in loss of allograft function. *Am J Surg* 149: 756-764, 1985.
- Remuzzi G, Bertani T: In-depth review: renal vascular and thrombotic effects of CSA. *Am J Kidney Dis* 13: 261-272, 1982.
- Rigotti P, Flechner SM, Van Buren CT y cols.: Increased incidence of renal allograft thrombosis under cyclosporine immunosuppression. *Int Surg* 71: 38-41, 1986.
- Dodhia N, Rodby RA, Jensik SC, Korbet SM: Renal transplant arterial thrombosis: Association with cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 17: 532-536, 1991.
- Rao KV, Andersen RC: Late morbidity and mortality associated with renal transplantation: Follow-up observations beyond the first decade. *Transplant Proc* 21: 2163-2164, 1989.
- Mahoney JF, Sheil AGR, Ethredge SB, Storey BG, Stewart JH: Delayed complications of renal transplantation and their prevention. *Med J Aust* 2: 426-429, 1982.
- Rao KV, Andersen RC: Long-term results and complications in renal transplant recipients: Observations in the second decade. *Transplantation* 45: 45-52, 1988.
- Fischel RJ, Rayne WD, Gillingham KJ, Dunn DL, Sutherland DER, Matas AJ, Najarian JS: Long-term outlook for renal transplant recipients with one-year function. *Transplantation* 51: 118-122, 1981.
- Mahoney JF, Saudie E, Caterson RJ, Furlong T, Storey BG, Stewart JH, Sheil AGR: The natural history of cadaveric renal allografts beyond 10 years. *Transplant Proc* 18: 135-137, 1986.
- Gueco IP, Evans DB, Calne RY: Prolonged survival after renal transplantation: A study of 54 patients who lived ten or more years after operation with functioning allografts. *Transplant Proc* 17: 108-109, 1985.
- Olsen TS: Pathology of allograft rejection. En Williams GM, Burdick JE, Solez K (eds): *Kidney Transplant Rejection: Diagnosis and Treatment*. New York, Marcel Dekker, pp. 173-197, 1986.
- Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP, Oberholzer M, Brunner FP, Harder F, Olivieri V, Bremer R, Ryffel B, Stocklin E, Torhorst J, Gudat F, Zollinger HU, Loershter R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 15 (supl. 1): 2821-2835, 1983.
- Salomon D, Brunson M, Vansickler J, Pfaf W, Howard R, Peterson J, Curry T, Thompson R, Squiers E: A retrospective analysis of late graft function: Correlation with mean cyclosporine levels and lack of evidence for chronic cyclosporine toxicity. *Transplant Proc* 23: 1018-1019, 1991.
- Salomon DR: An alternative view minimizing the significance of cyclosporine nephrotoxicity and in favor of enhanced immunosuppression for long-term kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 23: 2115-2118, 1991.
- Amend W, Soskin T, Vincenti F y cols.: Long-term experience in primary cadaveric renal transplants using cyclosporine. *Clin Transplant* 4: 341-346, 1990.
- Roth D, Fernández J, Burke G y cols.: Long-term double (dbl) vs. triple (trpl) immunosuppressive therapy for cadaveric recipients (CADS) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2: 815, 1991.
- Basadonna GP, Matas AJ, Gillingham KJ y cols.: Early versus late acute renal allograft rejection: impact on chronic rejection. *Transplantation* 55: 993-995, 1993.
- Burker JF, Pirsch JD, Ramos EL y cols.: Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal transplant recipients. *N Eng J Med* 331: 358-363, 1994.
- Weir M, Kirkman RL, Strom TB, Tilney NL: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 28: 839-844, 1985.
- Rao KV, Anderson WR: Morphology and natural history of chronic liver disease in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 17: 165-167, 1985.
- Hong JH, Sumrani N, Delaney V y cols.: Causes of late renal allograft failure in the cyclosporin era. *Nephron* 62: 272-279, 1992.
- Land W: Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: Five-year-follow-up results of the European Multicenter Trial. *Transplant Proc* 20: 73-77, 1988.
- Jain AB, Buckels JAC, Adu D, Michael J, Mckintosh P, McMaster P: Long-term results of cyclosporine in cadaveric renal transplantation from a single center. *Transplant Proc* 20: 82-85, 1988.
- Arnold AN, Anaise D, Miller F, Waltzer WC, Rapaport FT: Prevention of chronic rejection by cyclosporine and prednisone. *Transplant Proc* 19: 2122-2123, 1987.

34. Merion RM, White DJG, Thiru S y cols.: Cyclosporine: five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Eng J Med* 310: 148-154, 1984.
35. Lewis RM, Janney RP, Golden DL y cols.: Stability of renal allograft function associated with long-term cyclosporine immunosuppressive therapy-five year follow-up. *Transplantation* 47: 266-272, 1989.
36. Yagisawa T, Takahashi K, Toma H y cols.: Cyclosporine immunosuppression for more than three years in kidney transplantation. *Transplant Proc* 20: 92-98, 1988.
37. Kahan BD, Mickey R, Flechner SM y cols.: Multivariate analysis of risk factors impacting on immediate and eventual cadaveric allograft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 43: 65-70, 1987.
38. Cecka JM, Cho YW, Terasaki PI: Analyses of the UNOS Scientific Renal Transplant Registry at three years-early events affecting transplant success. *Transplantation* 53: 59-64, 1992.
39. Cecka JM, Terasaki PI: Early rejection episodes. En: Terasaki PI, ed. *Clinical Transplant 1989*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory, pp. 425-434, 1989.
40. Takiff H, Mickey MR, Terasaki PI: Factors important in 10-year kidney transplant survival. En Terasaki PI (ed). *Clinical Transplant 1986*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, pp. 157-164, 1986.
41. Myers DB, Sibley R, Newton L y cols.: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33: 590-600, 1988.