

Doble trasplante renal simultáneo con riñones procedentes de donantes de edad muy avanzada

A. Andrés, J. M.^a Morales, J. C. Herrero, M. Praga, E. Morales, J. L. Rodicio, G. Polo, R. Díaz y O. Leiva
Servicios de Nefrología y Urología. Hospital 12 de Octubre (Madrid).

INTRODUCCION

En los países desarrollados, la escasez de donantes es el principal obstáculo que limita el incremento del número de trasplantes renales. Las listas de espera para trasplante renal crecen en todos los países occidentales^{1,2}, y aunque España es una excepción y comenzamos a ver un ligero descenso en ellas, actualmente aún existen unos 4.000 pacientes pendientes de trasplante renal³. Nuestro país está siendo un modelo en el mundo en la donación de órganos para trasplante, tras la creación de la red de coordinadores y la profesionalización de su actividad, sobre todo, en lo relacionado con la detección de pacientes en muerte cerebral, su mantenimiento hemodinámico y la petición familiar para la donación⁴. Sin embargo, este incremento en la donación, unido al progresivo incremento en la obtención de riñones de donantes a corazón parado³, no está siendo suficiente para satisfacer toda la demanda de trasplante renal.

La población de mayor edad tiene un importante potencial de donación, debido a que presenta una alta incidencia de accidentes cerebrovasculares⁵, y por tanto, mayores posibilidades de hacer muerte cerebral. Sin embargo, hasta hace pocos años, estos potenciales donantes de edad avanzada eran rechazados para trasplante por los daños que la edad podía causar en sus órganos⁶. Desde principios de los años 1990 algunos grupos comenzaron a aceptar riñones de donantes mayores de 50 y 60 años (7-14). Los resultados que obtuvieron, si bien no eran óptimos, si fueron lo suficientemente satisfactorios para lograr que muchos otros equipos de trasplante ampliaran la edad para la donación renal. Por otra parte, la experiencia ha demostrado que, más que

la edad, uno de los factores que más influye en el funcionamiento y supervivencia de los riñones de donantes mayores es el grado de glomeruloesclerosis que presentan en la biopsia preimplante¹⁵. Además, la masa renal implantada es uno de los factores no inmunológicos que más condiciona el funcionamiento, a largo plazo, de los trasplantes renales¹⁶. Con estas premisas algunos grupos de EE.UU. comenzaron a implantar en un solo receptor, los dos riñones de donantes adultos, cuando éstos eran rechazados por todos los equipos, debido a la edad o a los antecedentes de hipertensión arterial o de diabetes del donante (17-20). Además de unos excelentes resultados a corto plazo, han conseguido disminuir el número de riñones desechados e incrementar el número de receptores trasplantados¹⁹.

En noviembre de 1996 nuestro grupo, comenzó con esta política de doble implante renal en un solo receptor, cuando los donantes tenían edades superiores a 75 años o cuando eran mayores de 60 años y el porcentaje de glomérulos esclerosados en la biopsia preimplante era mayor de un 15%. En este trabajo presentamos los resultados a corto plazo de estos dobles trasplantes renales.

MATERIAL Y METODOS

Analizamos los resultados de los dobles trasplantes renales procedentes de donantes de edad avanzada, realizados en nuestro hospital desde que iniciamos este procedimiento el 21 de noviembre de 1996 hasta el 21 de mayo de 1998. Para este análisis utilizamos el registro de la coordinación de trasplantes que contiene todas las ofertas de riñones que recibe el equipo de trasplante renal (bien sean de donantes intrahospitalarios, de donantes de hospitales asociados o de donantes de otros hospitales vehiculados a través de la Organización Nacional de Trasplantes), y el destino final de esos riñones ofertados (trasplantados o desechados). Además, se revisaron las historias clínicas de los trasplantes renales realizados en este período de tiem-

Correspondencia: Dr. Amado Andrés
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Carretera de Andalucía, km. 5,4
28041 Madrid

po, obteniéndose la siguiente información: 1. Datos del donante: edad, sexo, antecedentes patológicos, causa de la muerte, creatininas séricas (al desarrollar la patología cerebral y en el momento de la muerte cerebral), aspecto macroscópico del riñón y resultado de la biopsia preimplante (si se hizo). 2. Datos del receptor: edad, sexo, causa de la insuficiencia renal crónica, tiempo en diálisis, antecedentes patológicos, tipo de inmunosupresión utilizada, incidencias quirúrgicas en la implantación, tiempo de isquemia fría, función renal postrasplante (momento del descenso espontáneo de la creatinina sérica, número de diálisis postrasplante requeridas y niveles periódicos de creatinina sérica), rechazos agudos, infecciones u otras complicaciones médicas o quirúrgicas. Todos los riñones de donantes mayores de 60 años aceptados, tras constatar la normalidad de la creatinina sérica del donante y pasar la inspección macroscópica satisfactoriamente, eran biopsiados antes del trasplante. Si en los cortes histológicos por congelación aparecía un porcentaje de glomérulos esclerosados mayor de un 15% en cualquiera de los riñones, se procedía al implante doble en un solo receptor. Si, por el contrario, el porcentaje de glomeruloesclerosis era inferior al 15%, se realizaba el implante por separado en dos receptores. Cuando el donante tenía más de 75 años, ambos riñones se implantaban juntos en un solo receptor, independientemente del grado de glomeruloesclerosis.

Los datos se expresan en proporciones cuando son variables cualitativas y en medias y desviaciones típicas en las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Desde el 21 de noviembre de 1996 al 21 de mayo de 1998 se realizaron en nuestro hospital 196 trasplantes renales de los cuales 70 fueron con riñones de donantes mayores de 60 años. De los 70 receptores trasplantados con riñones de donantes mayores de 60 años, 21 (30%) recibieron los dos riñones del mismo donante. Para realizar este número de trasplantes en este período de tiempo, se exploraron macroscópicamente y, si era necesario, microscópicamente a través de una biopsia por congelación, 281 riñones que procedían de donantes de nuestro hospital, de donantes de hospitales asociados y de donantes de otros hospitales, vehiculados a nuestro equipo a través de la Organización Nacional de Trasplantes. De estos 281 riñones explorados 123, es decir un 43,7%, procedían de donantes mayores de 60 años (tabla I). Desde enero de 1990 a noviembre de 1996 nuestro grupo exploró 840 riñones de

Tabla I. Destino de los riñones de donantes mayores y menores de 60 años revisados macro y microscópicamente antes del trasplante, en el Hospital 12 de Octubre desde 21-12-96 hasta el 21-5-98.

	Donantes > 60 años	Donantes < 60 años	Total
Riñones revisados macro y/o microscópicamente	123	158	281
Riñones desechados.			
Destino: Anatomía patológica	22	15	37
Riñones trasplantados en el Hospital 12 de Octubre*	91(70)	128(126)	219(196)
Ofertados a otros hospitales a través de la ONT	10	15	25**

* Entre paréntesis se especifica el número de pacientes trasplantados. En 21 casos del grupo de > 60 años se hizo doble implante en un solo receptor y en 2 casos del grupo < 60 años se realizó el mismo procedimiento con dos donantes infantiles.

** 11 de estos riñones siendo válidos, fueron finalmente a Anatomía Patológica por no aceptarlos ningún otro equipo, al no tener receptores adecuados. Los otros 14 se trasplantaron en otros hospitales.

los cuales 132 (16%) eran de donantes mayores de 60 años²¹. Por tanto, en los últimos años, casi se triplicó las ofertas de riñones de donantes mayores de 60 años. El porcentaje de riñones desechados para trasplante tras la exploración macro y/o microscópica fue significativamente mayor en el grupo de donantes mayores de 60 años, que en el de donantes de menor edad (18% versus 9%, $p < 0,05$) (tabla II). No obstante, desde que en noviembre de 1996 nuestro grupo inició la política del doble implante, el porcentaje de riñones de donantes mayores de 60 años desechados ha descendido significativamente respecto al período previo, 1990-1996 noviembre²¹ (18% versus 34%, $p < 0,01$) (fig. 1).

En la tabla III se muestran las características de estos veintiún donantes cuyos riñones fueron trasplantados simultáneamente en un solo receptor. En la figura 2 se muestra la distribución de la edades de estos donantes. La edad media fue de 75 ± 7 años; sólo cuatro tenían edades inferiores a 70 años y 3 de ellos superaban los ochenta. El porcentaje de

Tabla II. Porcentaje de riñones desechados según la edad del donante.

	Donantes > 60 años	Donantes < 60 años	
Riñones explorados	123	158	
Riñones desechados	22	15	
%	18	9	$p < 0,05$

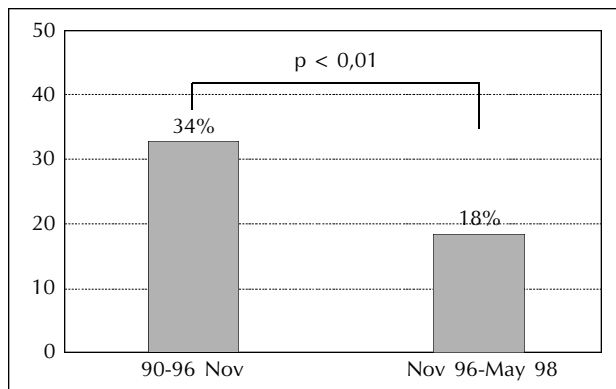


Fig. 1.—Evolución del porcentaje de riñones de donantes mayores de 60 años desechados tras la instauración de la política del doble implante.

Tabla III. Características de los donantes mayores de 60 cuyos dos riñones fueron implantados simultáneamente en un solo receptor.

Número	21
Edad (años)	75 ± 7
Sexo	12 V y 9 M
Antecedentes	
HTA	7 (33%)
Diabetes	3 (14%)
Causa de la Muerte Cerebral	
Hemorragia cerebral espontánea	12 (57%)
Traumatismo craneoencefálico	7 (33%)
Encefalopatía anóxica	2 (10%)
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9 ± 0,3
Porcentaje de glomérulos esclerosados	19 ± 4%

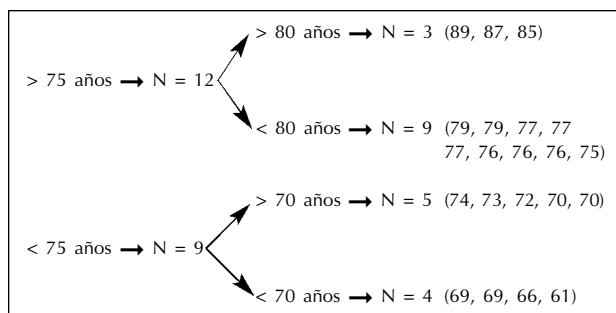


Fig. 2.—Distribución de las edades de los donantes de los dobles implantes renales simultáneos.

glomérulos esclerosados fue de un 16 ± 10% en los doce donantes mayores de 75 años y de un 22 ± 7% en los 9 que eran menores de 75 años. Estos dobles trasplantes renales simultáneos se realizaron en 21 pacientes, tras obtener su consentimiento informado. Los riñones se implantaron en el mismo

Tabla IV. Características de los receptores de los dobles implantes renales procedentes de donantes añosos.

Número	21
Edad (años)	60 ± 5 (49-69)
Sexo	10 V, 11 M
Diagnóstico de la insuficiencia renal	
- Glomerulonefritis	9 (42,8%)
- Poliquistosis	5 (23,8%)
- No filiada	5 (23,8%)
- Tuberculosis renal	1 (4%)
- Nefroangioesclerosis	1 (4%)
Tiempo en diálisis (meses)	32 ± 38 (1-154)

acto quirúrgico, uno en cada fosa ilíaca, mediante dos incisiones independientes. Las anastomosis vasculares y la implantación de la vía urinaria se realizaron con las técnicas habituales. En la tabla IV se describen las características de los 21 receptores. Para todos era el primer implante renal. La inmunosupresión se realizó con esteroides, micofenolato mofetil y bajas dosis de ciclosporina A para mantener unos niveles en sangre total entre 100 y 150 ng/ml (TDX monoclonal). En los tres primeros casos se usó terapia secuencial con globulina antitimocítica, no introduciéndose la ciclosporina A hasta que no comenzó a descender la creatinina sérica. El tiempo medio de terapia con la globulina antitimocítica en estos tres pacientes fue de 5 ± 2 días.

La tabla V muestra diferentes parámetros evolutivos de estos dobles trasplantes. El tiempo de isque-

Tabla V. Evolución de los 21 dobles implantes renales procedentes de donantes adultos añosos.

Número	21
Seguimiento meses	8 ± 5
Tiempo de isquemia fría (horas)	22 ± 4 (14-33)
No función primaria de ambos riñones	1 (4,7%)
Causa	Trombosis vascular bilateral
Función renal inmediata	16 (76%)
Necrosis tubular aguda	4 (19%)
Número de hemodiálisis	1,2 ± 0,2
Duración (días)	4 ± 2
Pérdidas unilaterales de injertos	3
Causas	Trombosis vasculares
Rechazo agudo	
Comprobado por biopsia	0
Sospecha clínica y tratado	1 (4,7%)
Receptores con función renal	20 (95,2%)
Creatinina sérica (mg/dl)	1,6 ± 0,4
Supervivencia del paciente	100%
Otras complicaciones quirúrgicas resueltas	
Fístula urinaria	1 (4,7%)
Estenosis ureteral	1 (4,7%)
Pacientes que requirieron reingresos	11 (52%)

mia fría fue de 22 ± 4 horas (rango: 14-33). Dieciséis receptores tuvieron función renal inmediata, uno tuvo una trombosis bilateral en las primeras horas postrasplante y cuatro recuperaron función tras un período de necrosis tubular aguda de 4 ± 2 días, necesitando tan solo una media de $1,2 \pm 0,2$ diálisis postrasplante. La incidencia de rechazo agudo ha sido de un 4,7%. Además del paciente que sufrió la trombosis bilateral precoz, otros tres receptores perdieron uno de sus dos injertos por trombosis, dos de ellos en el mismo acto quirúrgico del implante, pocos minutos después de la perfusión y otro a los siete días de evolución, coincidiendo con un cuadro clínico de rechazo agudo. Estos tres pacientes conservan una aceptable función con el riñón contralateral. Por tanto, la supervivencia del injerto, considerando los pacientes que mantienen función renal (17 con 2 injertos y 3 con 1 injerto), es del 95,2% y la supervivencia del paciente es del 100%, todo ello en un tiempo medio de seguimiento de $8,3 \pm 5,3$ meses (rango 1-18). De los 42 injertos renales trasplantados en los 21 pacientes, 37 (88%) se encuentra funcionando.

Ningún enfermo presentó infección de las heridas, ni de los lechos quirúrgicos. Los tres pacientes que fueron tratados con globulina antitimocítica, tuvieron infección por citomegalovirus, sin afectación visceral, que se controló con 14 días de tratamiento con ganciclovir. Un solo paciente requirió una reintervención quirúrgica debido a una estenosis ureteral distal con hidronefrosis de uno de los injertos. Otro receptor, aunque presentó una fístula urinaria en la unión uretero-vesical, esta se resolvió con medidas conservadoras, colocándole una sonda vesical prolongadamente.

Diez de nuestros pacientes sólo han tenido el ingreso del implante cuya duración media fue de 14 ± 10 días. Los restantes 11 enfermos han tenido al menos un reingreso.

DISCUSION

En los últimos años, algunos grupos de trasplante renal han puesto en marcha, con éxito, la política del doble implante renal simultáneo, cuando los riñones de adultos eran rechazados por todos los equipos de trasplante, debido a la edad, o a los antecedentes de hipertensión arterial o diabetes del donante¹⁷⁻²⁰. Nuestro grupo adoptó esta política de doble implante simultáneo cuando los donantes tenían edades extremas (superiores a 75 años) o cuando, siendo mayores de 60 años, los riñones presentaban un porcentaje de esclerosis glomerular mayor del 15% en la biopsia preim-

plante. El protocolo marcó estas premisas para aprovechar, a través del doble implante, aquellos riñones de donantes añosos que son sistemáticamente desechados por la mayoría de los grupos, sobre la base de su mala evolución en trasplantes simples^{10,15,22}. Además, pretendía dar una respuesta eficaz a la creciente oferta de riñones de donantes añosos²¹.

Nuestra experiencia demuestra que la evolución del doble implante simultáneo de riñones de donantes añosos, a corto plazo, es altamente satisfactoria con supervivencias del injerto de un 95,2% y del paciente de un 100%. El 76% de los trasplantados presentó función renal inmediata y sólo el 19% tuvo una necrosis tubular aguda de muy corta duración. La incidencia de no función primaria fue muy baja y, en el único paciente que la presentó, fue por una complicación quirúrgica. Además, la incidencia del rechazo agudo ha sido mínima (4,7%). Dado que dos de los parámetros que más influyen en la evolución a largo plazo de los injertos renales son la función renal inmediata y la incidencia de rechazo agudo²³⁻²⁷, esta serie está en condiciones óptimas para mantener, a medio y largo plazo los resultados que ha tenido a corto plazo. La excelente media de creatinina sérica alcanzada por estos pacientes trasplantados apoyaría esta previsión²⁸. Aunque la avanzada edad de estos donantes es un factor negativo en la supervivencia de los injertos a largo plazo^{10,22}, la doble implantación la compensaría al aportar una mayor masa nefronal¹⁶. Además, en esta línea de buscar supervivencias más prolongadas de los injertos, hemos adecuado la edad de los receptores, seleccionando pacientes de edad avanzada¹³.

Todas las experiencias publicadas hasta el momento con este tipo de técnica coinciden con nuestros resultados, en la baja incidencia de necrosis tubular aguda y de rechazo, en las excelentes supervivencias del injerto y del paciente y en las buenas cifras de creatinina sérica que presentan los receptores en los primeros meses postrasplante¹⁷⁻²⁰. No obstante, en nuestra serie, la edad de los donantes es muy superior a las edades de los donantes de las otras series publicadas¹⁷⁻²⁰. La media de edad más alta referida hasta el momento es de $64 \pm 2,7$ que corresponde a la serie de Johnson y cols.¹⁹ y que dista mucho de los 75 ± 7 años de nuestro grupo. La razón es que nosotros consideramos que el doble implante renal debe hacerse solo con donantes de edad muy avanzada (mayores de 75 años) o con un alto porcentaje de glomeruloesclerosis. Los riñones entre 60 y 75 años, si no tienen más de un 15% de glomeruloesclerosis deben implantarse por separado en dos receptores distintos ya que los resultados de

estos implantes, hasta el momento, se han mostrados satisfactorios¹⁵. Es más, la experiencia acumulada apunta a que si se cuida en estos trasplantes simples la isquemia fría^{9,11,29}, se evita la nefrotoxicidad por ciclosporina A³⁰ y se seleccionan receptores mayores¹³ los resultados incluso mejoraran. Por el contrario, los trabajos previamente publicados no tienen tan bien delimitadas las indicaciones del doble implante, y los realizan con «riñones que nadie quiere», un cajón de sastre donde además de incluir donantes de edad avanzada entran también donantes más jóvenes con hipertensión arterial severa o diabetes¹⁷⁻¹⁹. Si no se clarifica con exactitud cuando está indicada la doble implantación, puede darse la paradoja de que se abuse de la técnica y se produzca un gasto innecesario de riñones y un descenso en el número de pacientes que puedan beneficiarse de un trasplante renal. En este sentido Alfrey y cols. recomiendan hacer doble implante renal si los donantes son mayores de 59 años y su aclaramiento de creatinina es inferior a 90 ml/min²⁰.

No obstante, Johnson y cols.¹⁹ postulan que con la política del doble implante se consiguen rescatar riñones que de otra manera serían desechados. Ellos logran utilizar un 40% más de injertos y trasplantar a un 24% más de receptores. Los datos de nuestro grupo corroboran esta observación y con los dobles implantes hemos disminuido el porcentaje de riñones desechados de un 34% a un 18% (es decir una caída de un 47%) y hemos trasplantado un 11% más de pacientes en el período de año y medio analizado.

Una de las aplicaciones prácticas de los excelentes resultados de nuestra serie es la de considerar como potenciales donantes renales a pacientes en muerte cerebral, que hasta el momento, por la edad no eran considerados como tales. Doce de nuestros donantes tenían más de 75 años (tres más de ochenta), edades que hasta ahora, en general, no eran consideradas aptas para la donación renal.

Si se consolida esta política porque los buenos resultados a corto plazo se confirman a medio y largo plazo, va a aumentar el número de total de donantes renales, ya que todas las unidades de coordinación de trasplantes, considerarán para donación a los pacientes mayores de 70 y 80 años que presentan una función renal normal. El número de sujetos que pueden presentar muerte cerebral en esta población mayor es más elevado que en los estratos más jóvenes, ya que los accidentes cerebrovasculares inciden con mucha más frecuencia en ellos⁵.

En conclusión, el doble implante renal procedente de donantes muy mayores es una técnica que a corto plazo, presenta resultados altamente satisfactorios y abre nuevas perspectivas para aumentar el

número de donantes y por tanto el número de trasplantes con la consiguiente reducción de las listas de espera.

BIBLIOGRAFIA

1. Transplant 1994 (vol. 7). Official report on Transplant Activities of Council of Europe. Ed by FM Merieux Lyon France 1996.
2. UNOS 1996. Annual Report and the UNOS Scientific Registry of Transplant Recipients. Richmond VA: UNOS.
3. Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes 1997.
4. Matesanz R, Miranda B, Felipe C. Organ procurement and renal transplant in Spain: The impact of transplant coordination. *Nephrol Dial Transplant* 9: 475-478, 1994.
5. Tompson DW, Furla AJ. Clinical Epidemiology of Stroke. In: *Neurologic Clinics* 14: 309-315, 1996.
6. Kaplan C, Paternack B, Shah H, Gallo G. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *Am J Pathol* 80: 227-229, 1975.
7. Rao KV, Kasiske BL, Odlund AD, Ney AL, Andersen RC. Influence of cadaver donor age on posttransplant renal function and graft outcome. *Transplantation* 49: 91-95, 1990.
8. Pirsch JD, D'Alessandro AM, Sollinger HW, Hoffman RM, Roeker E, Voss BJ, Lorentzen D, Knechtle AT, Redd A, Kalayoglu M, Belzer FO. The effect of donor age, recipient age, and HLA match on immunologic graft survival in cadaver renal transplantation recipients. *Transplantation* 53: 55-59, 1992.
9. Sumrani N, Daskalakis P, Miles AM, Hong JH, Sommer BG. The influence of donor age on function of renal allografts from live related donors. *Clinical Nephrology* 39: 260-264, 1993.
10. Alexander JW, Bennett LE, Breen TJ. Effects of donor age on outcome of kidney transplantation. *Transplantation* 57: 871-876, 1994.
11. Kumar A, Kumar RV, Srinadh ES, Bhandari M, Sharma RK, Gupta A, Kher V. Should elderly donors be accepted in a live related renal transplant program? *Clin Transplant* 8: 523-526, 1994.
12. Lloveras J, Arias M, Andrés A, Puig JM, Escallada R, Morales JM, Mir M, Cotoruelo JG, De Francisco ALM, Masramon J, Oppenheimer F, Campistol JM, Vilardell J. Five-year follow up of 250 recipients of cadaveric kidney allografts from donors older than 55 years of age. *Transplant Proc* 27: 981-983, 1995.
13. Cecka JM, Terasaki PI. Optimal use for older donor kidneys: Older recipients. *Transplant Proc* 5, 27: 801-802, 1995.
14. Shapiro R, Vivas C, Scantlebury P, Jordan ML, Gritsch HA, Neugarten J, McCauley J, Randhawa P, Irish W, Fung JJ, Hakala T, Simmons RL, Starzl TE. «Suboptimal» kidney donors. *Transplantation* 1996, 62: 1242-1246, 1996.
15. Gaber LW, Moore LW, Alloway RR, Amiri MH, Vera SR, Gaber AO. Glomerulosclerosis as a determinant of post-transplant function of older donor renal allografts. *Transplantation* 60: 334-339, 1995.
16. Brenner BM, Cohen RA, Millford EL. In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 3: 162-169, 1992.
17. Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, Drachenberg CB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Ridge LA, Salvatierra P, Papadimitriou JC, Mergener WJ, Bartlett S. The use of bilateral adult renal allografts-a method to optimize function from donor kidney with suboptimal nephrol mass. *Transplantation* 61: 1261-1263, 1996.
18. Johnson LB, Kuo PC, Dafoe DC, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, Weir MR, Bartlett ST. Double adult

- renal allografts: A Technique for expansion of the cadaveric kidney donor pool. *Surgery* 120: 580-584, 1996.
19. Johnson LB, Kuo PC, Schweitzer EJ, Ratner LE, Klassen DK, Hoehn-Saric EW, De la Torre A, Weirn MR, Strange J, Bartlett ST. Double renal allografts successfully increase utilization of kidneys from older donors within a single organ. *Procurement Organization Transplantation* 62: 1581-1583, 1996.
 20. Alfrey EJ, Lee CM, Scandling JD, Paulakis M, Markezich AJ, Dafoe DC, When should expanded criteria donors kidneys be used for single versus dual kidney transplants? *Transplantation* 64: 1142-1146, 1997.
 21. Andrés A, Herrero JC, Praga M, Segura J, Rodicio JL, Morales JM. Trasplante renal con donantes de edad avanzada. *Nefrología* 1998, en prensa.
 22. Chertow GM, Brenner B, Mackenzie HS, Milford EL. Non-immunologic predictors of chronic renal allograft failure: data from the United Network of Organ Sharing. *Kidney Int* 48: S48-S51, 1995.
 23. Feldman HF, Gangner R, Berlin JA, Roth DA, Silibousky R, Kushner S, Brayman KL, Eileen Burns J, Kobrin SM, Friedman AL, Grossman RA. Delayed function reduces renal allograft survival independent of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1306-1313, 1996.
 24. Shoskes DA, Halloran PF: Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management, and long-term significance. *J Urol* 155: 1831-1840, 1996.
 25. Hostetter TH: Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 46: 266-279, 1994.
 26. Gulanikar AC, MacDonald AJ, Sungurtekin U, Belitsky P: The incidence and impact of early rejection episodes on graft outcome in recipients of first cadaver kidney transplant. *Transplantation* 53: 323-328, 1992.
 27. Almond PS, Matas A, Guillinghan K, Dunn DL, Payne WD, Gores P, Gruessner R, Najarian JS: Risk factors for chronic rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 55: 752-757, 1993.
 28. Pallardó LM, Sánchez N, Puig N, Sánchez P, Beneyto I, Crespo I, Ros F, Rochera A. Chronic rejection in 500 Kidney Transplant Patients Treated with Cyclosporine: Incidence and Risk Factors. *Transpl Proc*, 27: 2215-2216, 1995.
 29. Kuo PC, Johnson LB, Schweitzer EJ, Alfrey EJ, Waskerwitz J, Bartlett ST. Utilization of older donor for renal transplantation. *Am J Surgery*, 172: 551-557, 1996.
 30. Remuzzi G, Perico N. Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int*, 48 (Supp. 52): S70-S74, 1995.