



Retrasplante renal en enfermos tratados con ciclosporina

G. Fernández-Juárez, J. Pascual, R. Marcén, M. T. Tenorio, M. Crespo, F. J. Burgos*, F. Mampaso**, J. J. Villafruela, F. Liaño y J. Ortuño

Servicios de Nefrología, Urología* y Anatomía Patológica**. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Hemos analizado los resultados obtenidos en nuestro servicio en retrasplante renal entre los años 1986 y 1996 y los hemos comparado con los resultados del primer trasplante. Durante el período de estudio hemos realizado 450 trasplantes de cadáver, de los que 404 fueron primer trasplante y el resto retrasplante. Los receptores de retrasplante recibieron una terapia de inducción corta con 4 bolus de esteroides (1986-1994) o 5 bolus de OKT3 (1995-1996), con posterior mantenimiento con ciclosporina y esteroides. No observamos diferencias significativas en porcentaje de disfunción inicial del injerto, días de hospitalización, episodios de rechazo agudo ni complicaciones médicas o quirúrgicas. La función renal a corto y largo plazo fue similar. La supervivencia del paciente y del injerto fue similar en primer y sucesivos trasplantes. En nuestra experiencia, el retrasplante tratado con pauta de mantenimiento con ciclosporina se muestra como una alternativa terapéutica tan aconsejable como el primer trasplante, en términos de morbilidad asociada y supervivencia.

Palabras clave: **Ciclosporina. Retrasplante.**

KIDNEY RETRANSPLANTATION IN CYCLOSPORIN TREATED PATIENTS

SUMMARY

We have assessed the results of kidney retransplantation obtained in our service between 1986 and 1996 ($n = 46$). The results were compared with first kidney transplants performed during the same period ($n = 404$). Retransplant recipients received short induction therapy with methylprednisolone boluses (before 1994) or OKT3 (1995-1996). Maintenance therapy was based on cyclosporine and steroids. Percentages of delayed graft function, acute rejection and medical or surgical complications and length of hospitalization were similar in first transplants and retransplants. Short and longterm graft function and patient and graft survival were also similar. In our experience, kidney retransplantation with cyclosporin-based immunosuppression has similar results to first kidney grafting.

Key words: **Cyclosporin. Renal retransplantation.**

Recibido: 29-VI-98
En versión definitiva: 23-XI-98
Aceptado: 1-XII-98

Correspondencia: Dr. J. Pascual
Servicio de Nefrología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km 9,100
28034 Madrid

INTRODUCCION

El trasplante renal (RTR) está aceptado como una razonable opción terapéutica a pesar de haberse asociado a una mayor incidencia de complicaciones médicas y quirúrgicas y de tener un peor pronóstico a corto y largo plazo¹⁻³.

La mayoría de las series publicadas incluyen pacientes tratados con terapia convencional con azatioprina y esteroides^{3,4-9}. La introducción de ciclosporina (CsA) ha supuesto una mejoría de alrededor de un 20% en la supervivencia del primer trasplante renal de cadáver (TR) a corto plazo¹⁰, con diferencias menos llamativas a largo plazo. Los resultados publicados en el RTR utilizando esta última droga son escasos¹⁰⁻¹⁷.

El objetivo de este estudio es un análisis del curso y pronóstico del RTR en pacientes tratados con CsA, comparados con los obtenidos en el primer TR.

PACIENTES Y METODOS

Desde marzo de 1986 hasta diciembre de 1996, se han realizado 450 TR de cadáver en nuestro servicio: 404 primeros TR y 46 RTR (44 segundos TR y 2 terceros TR). Hemos analizado datos obtenidos del protocolo prospectivo general utilizado en cada TR desde el inicio del programa.

Protocolo de inmunosupresión

Ciclosporina: en el período 1986-90 la dosis inicial de CsA fue de 5 mg/kg/día iv, mantenida 48 horas, y posteriormente 12 mg/kg/día vo; desde 1991 la dosis inicial es 10 mg/kg vo y posteriormente 8 mg/kg/día. El objetivo es mantener unos niveles sanguíneos de CsA 150-250 ng/ml (TDX, Abbott).

Esteroides: bolo inicial de 250 mg de 6 metilprednisolona iv durante la cirugía, 80mg/día de 6-metilprednisolona iv los dos primeros días post-TR, 0,5 mg/kg de prednisona vo durante el primer mes y reducción progresiva hasta 10 mg/día a los doce meses.

Terapia de inducción adicional: los receptores de RTR recibían como terapia de inducción adicional, 3 bolos de 250 mg iv de 6-metilprednisolona los días 1-3 post-TR (período 1986-1994 [n = 38]) o 5 bolos de 5 mg iv de OKT3 los días 0-4 (período 1995-1996 [n = 8]) con introducción de CsA oral en el tercer día.

Criterio de selección

Los criterios de selección del receptor que recibió un segundo o tercer trasplante renal fueron: prueba

cruzada negativa previa al trasplante tanto con linfocitos históricos como actuales y ausencia de coincidencia en algún antígeno HLA-DR del donante actual con el donante previo. No se estableció un número mínimo de identidades, si bien se intentó que éste fuera el mayor posible. No se establecieron diferencias significativas con los primeros trasplantes.

Análisis estadístico

La base de datos utilizada fue RSigma Babel (Horus) analizada mediante un ordenador personal. Utilizamos test de *t* de Student, Chi² y Fisher según necesidades. La supervivencia se analizó con curvas actuariales y se comparó con test Log-rank.

RESULTADOS

Las características demográficas y generales de los enfermos trasplantados por primera vez (n = 404) y de los retrasplantados (n = 46) se recogen en la tabla I. No hubo diferencias en la edad, distribución de sexos en donante o receptor, sexo, etiología de la enfermedad de base, tiempos de isquemia fría y caliente y grado de incompatibilidad HLA-A, B y DR.

Ningún enfermo presentó niveles de anticuerpos citotóxicos previos al trasplante superior al 50% y solamente 9 los presentaron en algún momento evolutivo.

El tiempo medio de duración del trasplante previo fue de 18 meses. En 21 retrasplantes este tiempo fue inferior a 12 meses. Las causas de pérdida del primer injerto fueron las siguientes: rechazo

Tabla I. Características demográficas de los pacientes trasplantados por primera vez y retrasplantados (RTR)

	Primer TR	RTR	P
Edad receptor (años)	41,5	37,5	NS
Hombres/mujeres (%)	63/37	63/37	NS
Glomerulonefritis [n (%)]	138 (34)	22 (48)	NS
Diabetes [n (%)]	2 (0,5)	0 (0)	NS
Edad donante (años)	34,3	32,7	NS
Hombres/mujeres (%)	69/31	67/33	NS
DR no compartidos (media)	0,74	0,69	NS
A-B no compartidos (media)	2,53	2,40	NS
Tiempo isquemia fría (h)	21,6	21,7	NS
Tiempo isquemia caliente (m)	48,2	46,4	NS
Riñones locales (%)	52,2	45,6	NS
Necrosis tubular aguda (%)	42,4	54,3	NS
Primera hospitalización (días)	27,4	30,0	NS
Hospitalización 1.º año (días)	34,8	40,8	NS

agudo (n = 14), causa vascular (n = 12), rechazo crónico (n = 14), recidiva de la enfermedad de base (n = 3), nunca funcionantes o no viables (n = 3).

Cuando se establecieron comparaciones con la causa de pérdida de los injertos previos, se observó que de los 4 trasplantes perdidos por rechazo crónico, 4 también habían perdido el primer injerto por esta causa. Igualmente, de los 7 trasplantes que tuvieron la causa vascular como responsable de la pérdida del segundo injerto, 4 también la tuvieron en el anterior. Los dos enfermos trasplantados que perdieron el segundo injerto por recidiva de la enfermedad de base también habían perdido el primero por la misma causa.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a función inmediata, duración del primer ingreso o necesidad de hospitalización durante el primer año. Ambos grupos desarrollaron episodios de rechazo agudo en un porcentaje similar y por ello recibieron dosis medias de esteroides en bolos y de OKT3 también similares (tabla II). Las causas de pérdida del injerto no se diferenciaron de modo significativo (tabla III).

Tampoco hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones quirúrgicas: linfocelos, fístulas urinarias, estenosis de la vía excretora, hematoma o trombosis (tabla IV). De los 7 enfermos con RTR que perdieron su injerto por trombosis, 4 ya habían perdido el primer TR por el mismo moti-

Tabla II. Porcentaje de enfermos con rechazo agudo y con necesidad de OKT3 en primer y sucesivos trasplantes

	1.º TR	RTR	P
Enfermos con rechazo agudo (%)	48,6	50	NS
Enfermos con necesidad de OKT3 como tratamiento (%)	9,9	12,1	NS

Tabla III. Causas de pérdida del injerto

	1.º TR n (%)	RTR n (%)	P
Rechazo agudo	24 (18,3)	0 (0)	= 0,07
Rechazo crónico	33 (25,2)	5 (27,8)	NS
Muerte con riñón funcionante	31 (23,7)	3 (16,7)	NS
Trombosis	27 (20,6)	7 (38,9)	NS
Recidiva glomerulonefritis	6 (4,6)	2 (11,1)	NS
Nunca funcionó	3 (2,3)	1 (5,5)	NS
Otras	6 (4,6)	0 (0)	NS
Desconocidas	1 (0,7)	0 (0)	NS

Tabla IV. Complicaciones observadas en primer TR y RTR

	1.º TR (%)	RTR (%)	P
Quirúrgicas	48,5	52,1	NS
Herida	3,2	4,3	NS
Colecciones	22,2	32,6	NS
Linfocele	7,7	13	NS
Hematoma	9,5	13	NS
Absceso	0,5	0	NS
Hemorragia	21	23,9	NS
Rotura renal	2,7	8,6	NS
Fístula urinaria	6,7	9	NS
Estenosis AR	4,2	6,5	NS
Trombosis	6,7	13	NS
Hipertensión	54,5	45,6	NS
Infecciones	55,2	50	NS

vo. Complicaciones como la hipertensión arterial o las infecciones aparecieron con similar frecuencia en primer TR y RTR.

En la figura 1 se detalla la evolución de la función renal del injerto en ambos grupos, que se mantuvo en niveles similares en todos los momentos analizados. En las figuras 2 y 3 se muestra la supervivencia actuarial del enfermo y del injerto renal en primer TR y RTR. La supervivencia del enfermo fue similar en ambos grupos: 1 año 96% vs 96%, 3 años 93% vs 92%, 5 años 89% vs 81%. La supervivencia del injerto fue levemente mejor en primer TR, si bien la diferencia no fue significativa: 1 año 83% vs 74%, 3 años 76% vs 68% y 5 años 69% vs 64%.

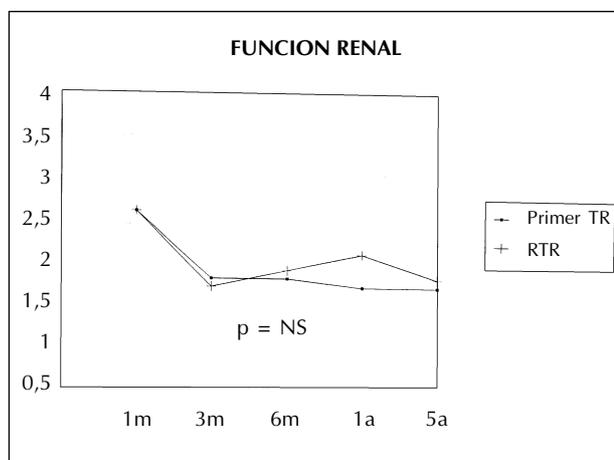


Fig. 1.—Curso de la función renal en primer trasplante y retrasplante renal.

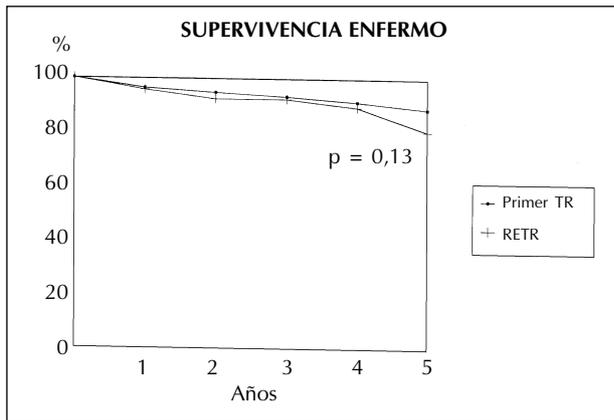


Fig. 2.—Supervivencia actuarial del enfermo tras un primer trasplante renal y retrasplante.

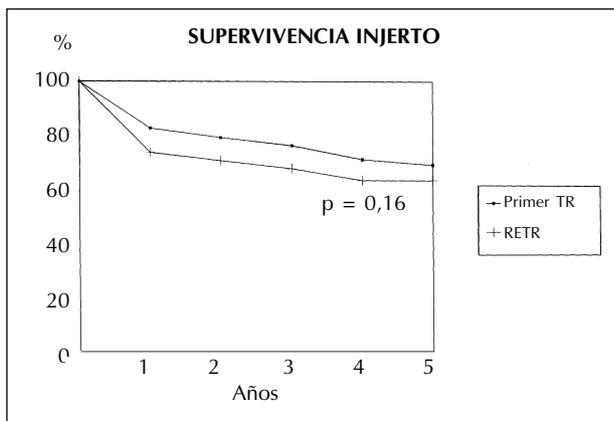


Fig. 3.—Supervivencia actuarial del injerto renal tras primer trasplante y retrasplante.

DISCUSION

La mayoría de los pacientes diagnosticados de insuficiencia renal crónica terminal tienen ante sí tres modalidades terapéuticas: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal. La mayoría de los estudios realizados coinciden en que esta última opción presenta una mayor supervivencia del enfermo¹⁸, mejor calidad de vida¹⁹⁻²¹ y menor costo²², pero suelen referirse a los resultados de un primer TR.

Cuando la cuestión se traslada a un RTR tales ventajas son menos evidentes. La mayoría de las series publicadas hacen referencia a supervivencia del enfermo e injerto en pauta convencional de azatioprina y esteroides, y muestran resultados inferiores en RTR que en primer TR^{3-5,7-9}. Incluso se llegó a cuestionar desde el punto de vista ético el hecho de ofrecer un segundo TR a un mismo enfermo mientras se mantenían largas listas de espera para un primero^{17, 23}.

Los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes retrasplantados a corto y medio plazo es similar a la obtenida en primer TR utilizando esta misma pauta. Estos buenos resultados se deben en alguna medida a la incorporación de la CsA como inmunosupresor basal. En la tabla V se recoge la experiencia de otros grupos en RTR con pautas de inmunosupresión que incluyen CsA. En el estudio cooperativo europeo²⁴ la supervivencia del injerto de segundo TR es del 63% a los 3 años (similar a nuestra serie y discretamente inferior a los resultados del mismo estudio para primer TR, 70%) frente al 45% en aquéllos que no incluían CsA en su protocolo. Esta diferencia se mantenía a los 5 años de observación.

Tabla V. Retrasplante renal en enfermos tratados con pautas con ciclosporina. Series de la literatura

Autor, año (Ref)	n	Pauta de inmunosupresión	1 año	2 años	3 años	5 años	Comentario
Stratta 88' ¹⁰	76	Pred + Aza + CsA (TR vivo)	84%	84%			NS
		Pred + Aza + CsA + ALG (TR cadáver)	58,5%	57%			
Jackson 89' ¹³	6	Pred + CsA	50%	50%			sólo cadáver
	18	Pred + Aza + CsA + ALG	83%	65%			
Dickerman 93' ¹⁴	71	Aza + Pred + CsA	56%	56%	47%		p < 0,001
	49	Aza + Pred + CsA + (OKT3 o ALG)	86%	81%	81%		
Salmella 90' ¹⁵	26	Aza + Pred + CsA + ALG	80%	70%	60%		
Almond 91' ¹⁶	49	Pred + Aza + CsA + (OKT3 o ALG)	90%	80%	60%		p < 0,014 vs Aza
Delmónico 94' ¹⁷	80	Pred + Aza + CsA	86%		78%	69%	
Opelz 92' ²⁴	8659	Protocolos que incluyen CsA	73%		63%	55%	Estudio colaborativo
Fasola 94' ²⁵	128	Protocolos que incluyen CsA					Serie pediátrica
		TR vivos	83%		78%	67%	
		TR cadáver	95%		86%	78%	

La mayor parte de las series publicadas^{11, 13, 24-26} coinciden en que la introducción de la CsA ha mejorado la supervivencia del RTR a corto y medio plazo, si bien en la mayoría la supervivencia es 10-20% menor que en el primer TR^{10, 13} y solamente en algunos trabajos^{25, 26} los resultados son idénticos. Probablemente se trata de series con mayor porcentaje de TR de donante vivo emparentado. No obstante, no todo el protagonismo corresponde a la incorporación de la CsA. También parece implicada la terapia de inducción¹⁴. Se han publicado excelentes resultados tanto con el OKT3 como con la ATG²⁷⁻²⁹. El OKT3 utilizado como inducción con incorporación secuencial de la CsA, ha permitido reducir el número de episodios de rechazo agudo³⁰, y mejorar la supervivencia del injerto a los 3 años en segundos trasplantes²⁸.

La terapia de inducción estaría especialmente indicada en los pacientes hiperinmunizados^{28, 29}. En la serie no hubo ningún receptor con niveles de anticuerpos citotóxicos previos al trasplante renal superiores al 50%. Presumiblemente, este hecho tenga su origen en la ausencia de transfusiones previas al trasplante renal como terapia coadyuvante.

La pérdida del primer injerto por causa inmunológica en los primeros 6-12 meses de evolución ha sido muy reconocido como factor hiperinmunizante, con repercusión negativa en la supervivencia del injerto^{10, 15, 16, 26}. Más controvertido es el tiempo de espera aconsejable. En algunos estudios se recomienda esperar al menos 2-3 años^{31, 32} en otros por el contrario no encuentran ninguna diferencia^{13, 26}. El escaso número de pacientes no nos permitió estudiar ninguno de estos puntos.

En cualquier caso consideramos al receptor de RTR como de alto riesgo inmunológico en su conjunto. En nuestra experiencia, la incorporación de la terapia de inducción (independientemente del riesgo inmunológico) en el RTR ha sido positiva: no ha habido ninguna pérdida del injerto renal por rechazo agudo en este grupo, mientras que esta etiología supuso el 18% de las pérdidas renales en el primer TR. Por otro lado, una inmunosupresión más «vigorosa» no supuso un aumento de la morbilidad por infección o neoplasia³³ a corto o medio plazo. En algunos estudios³⁴⁻³⁶ se ha puesto de manifiesto la mayor prevalencia y precocidad de aparición de neoplasias en pacientes tratados con CsA frente a aquellos tratados con inmunoterapia convencional. En nuestra serie³³ y las de algunos otros autores^{37, 38} no se han podido demostrar diferencias significativas entre ambas pautas. Tampoco hemos constatado el desarrollo de ningún proceso linfoproliferativo en pacientes retransplantados.

El RTR no se acompaña de mayor número de complicaciones médicas ni quirúrgicas, ni de mayor nú-

mero de días de hospitalización. Los receptores de un RTR desarrollaron en mayor proporción trombosis venosa o arterial del injerto y la trombosis como causa de pérdida del injerto fue también mayor, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística. Este desarrollo de trombosis discretamente más frecuente tiene quizá su origen en una mera cuestión de selección de los receptores: los que reciben un retrasplante son enfermos que ya perdieron un injerto, que con frecuencia lo perdieron por causa vascular y que tienen predisposición a hacer nueva trombosis. Un componente inmunológico en algunas de las trombosis, sobre todo las venosas, no puede excluirse. Por otro lado, el OKT3 a altas dosis tiene efecto procoagulante³⁹ si bien permanece debatido que contribuya de modo independiente a una mayor frecuencia de trombosis del injerto⁴⁰. Nuestra serie de inducción con OKT3 es demasiado corta para analizar diferencias de incidencia de trombosis. El análisis de morbilidad asociada y estancia hospitalaria confirma que el RTR no supone una mayor carga económica que un primer TR. En un estudio exhaustivo en 1988 se calculó en sólo un 9% el incremento del coste de un RTR frente a un primero⁴¹. En cualquier caso, sabemos que un RTR se acompaña de menor mortalidad a 10 años frente al mantenimiento en diálisis⁴² y de un menor gasto económico. Se calcula que durante el segundo año los gastos del RTR suponen sólo el 16% de los correspondientes a la hemodiálisis⁴³.

En resumen, en nuestra experiencia y en la de otros grupos (tabla V), el RTR tratado con CsA como inmunoterapia basal, se muestra como una alternativa terapéutica para los enfermos con insuficiencia renal crónica terminal de igual entidad que el primer TR a la vista de los resultados de supervivencias a corto y medio plazo, y sin aumento en la morbilidad. Sin embargo, podría ser de utilidad identificar a los enfermos de alto riesgo tanto inmunológico como vascular para adoptar las medidas profilácticas y terapéuticas oportunas.

BIBLIOGRAFIA

1. Husberg B, Starzl TE: The outcome of kidney retransplantation. *Arch Surg* 108: 584-7, 1974.
2. Opelz G, Gustafsson LA, Terasaki PI: Influence of interval between first graft removal and retransplantation on outcome of second cadaver kidney grafts. *Transplantation* 22: 521-2, 1976.
3. Ascher NL, Ahrenholz DH, Simmons RL, Najarian JS: 100 second renal allografts from a single transplantation institution. *Transplantation* 27: 30-4, 1979.
4. Gifford RRM, Sutherland DER, Fryd DS, Simmons RL, Najarian JS: Duration of first renal allograft survival as indicator of second allograft outcome. *Surgery* 88: 611-8, 1980.

5. Howard RJ, Scornik J, Fennell R, Pfaff WW: Results of kidney retransplantation. *Arch Surg* 119: 769-9, 1984.
6. Kountz SL, Thibault PM, Endo T, Margules R, Belzer FO: Results of immediate and delayed retransplantation. *Ann Surg* 4: 739, 1972.
7. Waltzer WC, Zincke H, Sterioff S, Offord KP, Frohner PP: Renal transplantation after failure of a first graft. *Surg Gynecol Obst* 152: 476-82, 1981.
8. Opelz G, Terasaki PI: Second kidney transplants and presentation. *Transplant Proc* 4: 743-8, 1972.
9. Casali R, Simmons RL, Ferguson RM, Mauer SM, Kjellstrand CM, Buselmeier TJ, Najarian JS: Factors related to success or failure of second renal transplants. *Ann Surg* 184: 145-54, 1976.
10. Stratta RJ, Oh CS, Sollinger HD, Pirsch JDE, Kalayoglu M, Belzer FO: Kidney retransplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 45: 40-5, 1988.
11. Rosenthal JT, Hakala TR, Starzl T, Iwatsuki S, Shaw BW: Second cadaver kidney transplants: improved graft survival in secondary kidney transplants using cyclosporine. *A J Urol* 131: 17-8, 1983.
12. Anderson PA, Belitsky P, Bitter-Suermann H, Cohen AD, MacDonald AS: Repeat cadaver kidney transplantation using cyclosporine A immunosuppression. *J Urol* 138: 1376-8, 1987.
13. Jackson CL, Novick AC, Stroom SB, Steinmuller D, Cunningham R, Hodge E, Badhwar K: Recent results of cadaver kidney retransplantation. *J Urol* 142: 94-6, 1989.
14. Dickerman R, Langley J, Brinker K, Trevino G, Melton L, Vergne-Marini P, Wilson PK: Strategy for improving retransplantation in the CyA era. *Transplant Proc* 25: 257-258, 1993.
15. Salmela K, Kyllönen L, Eklund B, Isoniemi H, Hlockerstedt K, Ahonen J: The value of repeated renal retransplantations. *Transplantation* 50: 984-6, 1990.
16. Almond PS, Matas AT, Gillingham K, Troppmann C, Payne W, Dunn D, Sutherland K, Najarian JS: Risk factors for second renal allografts immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* 52: 253-258, 1991.
17. Delmonico FL, Tolkoff-Rubin N, Auchincloss H, Farrel ML, Fitzpatrick DM, Saidman S, Herrin JT, Cosimi AB: Second renal transplantations. *Arch Surg* 129: 354-360, 1994.
18. US Renal Data System. URSDS 1993 Annual Data Report: Prevalence and cost of ESRD therapy. *Am J Kidney Dis* 22: 21-29, 1993.
19. Gullledge AD, Buszta C, Montague DK: Psychosocial aspects of renal transplantation. *Urol Clin North Am* 10: 327, 1983.
20. Simmons RG, Anderson C, Damstra I: Comparison of quality of life of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis, hemodialysis and after transplantation. *Am J Kidney Dis* 3: 253-5, 1984.
21. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, Hull AR, Lowrie EG: The quality of life of patients with end stage renal disease. *N Engl J Med* 312: 553-9, 1985.
22. Eggers P: Effect of transplantation on the Medicare end-stage renal disease program. *N Engl J Med* 318: 223-9, 1988.
23. Evans RW: A cost-outcome analysis of retransplantation: the need for account-ability. *Transplant Rev* 7: 163-175, 1993.
24. Opelz G: Collaborative Transplant Study-10 Year Report. *Transplant Proc* 24: 2342-2355, 1992.
25. Fasola CG, Gillingham KJ, Troppmann C, Gruessner RWG, Gores PF, Dunn DL, Payne WD, Sutherland DER, Matas AJ, Najarian JS: Pediatric kidney retransplantation: 30 years or experience at a single institution. *Transplant Proc* 26: 48, 1994.
26. Hirata M, Terasaki P: Renal retransplantation. *Clin Transplant* 34: 419-433, 1994.
27. 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.
28. Opelz G: Efficacy of rejection prophylaxis with OKT3 in renal transplantation. Collaborative Transplant Study. *Transplantation* 60: 1220-4, 1995.
29. Robertson AJ, Morris PJ: Do re-grafts require more aggressive immunosuppression? *Proceedings of the 29th Conference on Transplantation and Clinical Immunology* 109-119, 1997.
30. Norman DJ, Kahana L, Stuart FP, Thistlethwaite JR, Shield CF, Monaco A, Dehlinger J, Wu SC, Van Horn A, Haverly TP: A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation. *Transplantation* 55: 44-50, 1993.
31. Opelz G, Wujciak T: Current results of organ retransplantation. *Proceedings of the 29th Conference on Transplantation and Clinical Immunology* 3-14, 1997.
32. Cho YW, Terasaki PI: Influence of rejection of the first transplant on the outcome of subsequent transplants. *Proceedings of the 29th Conference on Transplantation and Clinical Immunology* 65-78, 1997.
33. Gómez V, Burgos FJ, Pascual J, Orofino L, Fernández-Juárez G, Crespo L, Clemente L, Carrera C, Marcén R, Escudero A, Ortuño J: Prevalencia de neoplasias en el trasplante renal. *Arch Esp Urol* 50: 267-274, 1997.
34. Penn I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 23: 1101-3, 1991.
35. Penn I, Brunson ME: Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 20: 885-92, 1988.
36. Wilkinson AH, Smith JL, Hunsicker HG, Tobacman J, Kapelanski M, Johnson M, Wright FH, Behrendt DM, Correy RJ: Increased frequency of posttransplant lymphomas in patients treated with cyclosporine, azathioprine and prednisone. *Transplantation* 47: 293-6, 1989.
37. Sheil AGR, Disney PS, Matthew TH, Amiss N, Excell L: Cancer development in cadaveric donor renal allograft recipients treated with azathioprine (AZA) or cyclosporine (CYA) or AZA/CYA. *Transplant Proc* 23: 1111-2, 1991.
38. Vogt P, Frei U, Repp H, Bunzendahl H, Oldhater K, Pichlmayr R: Malignant tumours in renal transplant recipients receiving cyclosporine; survey of 598 first-kidney transplantation. *Nephron Dial Transplant* 5: 282, 1990.
39. Pradier O, Marchant A, Abramowicz D, De-Pauw L, Vereerstraeten P, Kinnaert P, Vanherweghem JL, Capel P, Goldman M: Procoagulant effect of the OKT3 monoclonal antibody: involvement of tumor necrosis factor. *Kidney Int* 42: 1124-9, 1992.
40. Bakir N, Sluiter WJ, Ploeg RJ, Van-Son WJ, Tezgees AM: Primary renal graft thrombosis. *Nephrol Dial Transplant* 11: 140-7, 1996.
41. Evans RW, Manninen DL, Dong FB, McLynne: Is retransplantation cost effective? *Transplant Proc* 25: 1694-96, 1993.
42. Denny RR, Sumrani N, Milles AM: Survival on hemodialysis versus renal transplantation following primary renal allograft failure. *Transplant Proc* 29: 3602, 1997.
43. Cogny-Van Weydevelt FI, Nghou C, Pontefract R, Bacquart-Dufour K, Riberi P: Hemodialysis and transplantation cost-effectiveness analysis. *Transplant Proc* 28: 2838, 1996.