

Trasplante renal

A. Purroy Unanua*/D.J. Díez Martínez*/J.M. Monfa Bosch*
A. Sánchez Ibarrola*

Introducción

La otra alternativa en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica en fase terminal es el trasplante de riñón. No hace todavía 25 años cuando era considerado como un sueño imposible y no por problemas quirúrgicos, pues cirujanos como Hume y Merrill en 1952¹ ya lo consideraron factible, sino por el hecho de que el organismo reconocía al injerto como un tejido extraño y, por lo tanto, se producía el inevitable rechazo. La confirmación de las posibilidades quirúrgicas se puso de manifiesto a raíz del trasplante realizado por Merrill² en 1956 entre gemelos idénticos. Para mejorar la tolerancia entre el dador y el receptor, y a finales de la década de los 50, se comenzó a utilizar la irradiación del receptor con idea de disminuir la respuesta inmunológica. La utilidad del método fue confirmada por Merrill en 1959³ al realizar con éxito un trasplante entre dos gemelos no idénticos empleando una irradiación subletal previa del receptor. Sin embargo, la nueva era del trasplante se puede decir que no se inició hasta 1959 cuando Schwartz y cols⁴ observaron que las 6-mercaptopurina podría inhibir la respuesta inmune. Aunque a partir de este momento el trasplante de riñón dejó de pertenecer al mundo de lo imposible, existen muchos problemas que deben ser resueltos. Fundamentalmente se trata de problemas inmunológicos que una vez solucionados nos permitan una selección correcta y un control adecuado del paciente trasplantado, sin tener que recurrir a métodos indirectos como son los datos clínicos y bioquímicos.

Al referirnos a trasplante de riñón estamos hablando de la colocación de un riñón de un dador, vivo o cadáver, en un receptor de la misma especie, es decir, un aloinjerto. Existen otras variedades como son el isoinjerto (injerto entre individuos singénicos o lo que es lo mismo de una misma constitución genética), el autoinjerto (tejido vuelto a injertar en el mismo donante) y el xenoinjerto (dador y receptor de diferente especie).

Situación inmunológica

El hombre como todos los animales superiores está preparado para reconocer los tejidos trasplantados como extraños. Los protagonistas en este conflicto son, por una parte, los antígenos del injerto y, por otra, las

estructuras inmunológicamente competentes del huésped que son fundamentalmente linfocitos (inmunidad celular), aunque también los anticuerpos (inmunidad humoral) pueden jugar un papel importante.

Los antígenos de histocompatibilidad de un individuo son comunes para todos los tejidos del organismo. Dausset fue capaz de localizar por vez primera la existencia de estos antígenos en leucocitos humanos, los cuales han venido a constituir el sistema HLA que es donde se engloba los antígenos fuertes de histocompatibilidad. Este sistema de histocompatibilidad está ubicado en el cromosoma 6 y de momento tiene cinco locus (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D y HLA-DR). Cada locus controla diferentes alelos y cada generación tiene un cromosoma paterno y otro materno, cada uno de los cuales con cinco alelos (1 por cada locus). Dado que cada locus controla varios alelos no es fácil que dos personas que no sean familia directa tengan todos los alelos comunes. Los antígenos de los locus HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-DR se determinan serológicamente y los del locus HLA-D mediante el cultivo mixto de linfocitos ya que estos antígenos son los responsables de la activación de los linfocitos. Hay pruebas suficientes para pensar que los antígenos de histocompatibilidad están situados en las membranas celulares, lo cual se cumple también en el riñón donde las membranas basales glomerulares están libres de ellos⁵.

Es mucho lo que no se conoce sobre los antígenos de histocompatibilidad empezando por su significado biológico, siendo difícil de aceptar que su única función es impedir al médico sus intentos de trasplantar órganos⁶. Lo que parece claro es que no son los únicos antígenos que tienen que ver con el trasplante.

Otro hecho interesante es que en los trasplantes entre individuos emparentados la supervivencia del injerto es mucho mejor entre los receptores HLA idénticos que entre los HLA semiidénticos⁷. Sin embargo, cuando se trata de trasplante con riñones de cadáver, el grado de compatibilidad entre el dador y el receptor no permite predecir el futuro del injerto con la misma probabilidad que entre familiares^{8,9}. En trabajos posteriores^{10,11} se ha podido encontrar no obstante una relación entre el grado de compatibilidad y la supervivencia del injerto. En el momento presente, y a la vista de estos y otros muchos trabajos, parece razonable tratar de conseguir, a parte de una correcta compatibilidad en el sistema ABO, una buena compatibilidad en el sistema HLA y sobre todo en lo que se refiere a los antígenos de locus D¹².

Un aspecto fundamental en la actualidad está constituido por lo que se conoce como inmunodepresión específica (en contraposición de la inespecífica que es la que se consigue con drogas). Su objetivo es alcanzar una

* Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

menor respuesta del huésped a través de dos mecanismos fundamentales: la tolerancia y la protección inmunológica. La tolerancia consiste en disminuir la respuesta de los linfocitos T mediante el empleo de antisueros idiotípicos que impiden la actuación de estos linfocitos y la protección inmunológica en conseguir el bloqueo de los antígenos de las células huésped para impedir el efecto de los linfocitos T¹³. En este campo habría que encuadrar el efecto favorable que para la evolución del injerto puede tener el que el receptor haya recibido transfusiones^{14,15,16}, que haya tenido embarazos, que no haya eliminado el antígeno de Australia^{16,17} o incluso que haya tenido otro injerto previo.

Selección del dador

El primer paso de cara a un buen resultado del trasplante es la elección adecuada del dador, que puede ser un cadáver o bien un donante vivo. El donante vivo debe tener una buena compatibilidad histológica, por lo que el trasplante de vivo únicamente se realizará entre familiares próximos. Como es fácil de comprender, esto exige además un estudio detallado que permita determinar un perfecto estado de salud y, por supuesto, asegurar la ausencia de anomalías en el sistema nefrourológico (estudios bioquímicos y radiológicos). En general, se prefiere el riñón izquierdo por sus características anatómicas, pero en el caso de una mujer joven será derecho¹⁸.

Sin embargo, de cara a un desarrollo del trasplante renal, el dador óptimo sería una persona joven y sana que fallece tras un proceso cerebral preferentemente traumático.

La extracción de los riñones debe ser inmediata con objeto de disminuir al mínimo el tiempo de isquemia caliente (circulación detenida a temperatura ambiente). Realizada la extracción, los riñones se prefunden con una solución electrolítica de composición parecida al espacio intracelular y a baja temperatura (4°C), habiéndose conseguido conservarlos en condiciones de obtener una buena función renal postinjerto hasta 30 horas después de la extracción¹⁹ sin necesidad de utilizar aparatos más complejos de perfusión continua.

Selección del receptor

Desde un punto de vista general, receptores potenciales son aquellas personas que padecen una insuficiencia renal crónica terminal. Sin embargo, existen una serie de condicionamientos que actúan como criterios restrictivos que contraindican el trasplante y entre los cuales hay que tener en cuenta: situaciones en las que la inmunodepresión esté contraindicada, glomerulonefritis en actividad, alteraciones urológicas irreversibles, desequilibrio psíquico importante, edad avanzada y un conjunto de enfermedades generales pero que cada día se van limitando más convirtiendo contraindicaciones absolutas en relativas. Un punto importante es el control previo al trasplante de cualquier foco séptico ya que en el postoperatorio, y por efecto del tratamiento, se puede producir una diseminación. No hay que olvidar que las infecciones del postoperatorio suelen ser de origen endógeno, más que por contagios externos.

En cuanto a la nefrectomía bilateral que se venía realizando de rutina, hoy día la indicación tiene un carác-

ter más restrictivo: pielonefritis activa, glomerulonefritis por anticuerpos antimembrana basal e hipertensión arterial difícil de controlar.

Técnica quirúrgica

Las técnicas de implantación quedan reducidas a las variantes que tanto desde un punto de vista vascular como de vías urinarias se viene produciendo. Fundamentalmente, y en nuestro medio, el riñón se sitúa en una fosa ilíaca, fundamentalmente la derecha, anastomosándose la arteria renal a la ilíaca primitiva o hipogástrica y la vena renal a la cava inferior (fig. 1). La anastomosis de la vía urinaria se realiza entre pelvis de donante y pelvis del receptor o bien entre uréter del dador y vejiga del receptor, mediante técnica antirreflujo. La elección del método depende fundamentalmente de las preferencias del cirujano y va a condicionar la altura en la que quedará el injerto. Es práctica habitual realizar una biopsia renal antes de cerrar la pared abdominal.

Cuidados postoperatorios

Realizado el injerto se mantiene los cuidados propios de todo postoperatorio con especial énfasis en varios aspectos concretos, como son: el nivel sérico de potasio que puede alcanzar cifras peligrosamente altas, los cuidados de asepsia, la diuresis horaria y la recuperación de la función renal. El receptor de un riñón procedente de otra persona que no sea genéticamente idéntica va a precisar un tratamiento inmunosupresor de una mane-

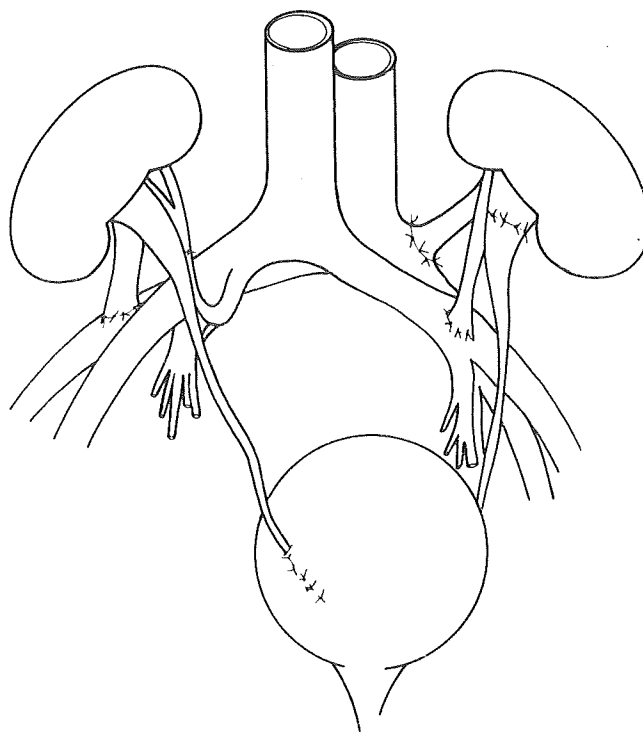


Fig. 1.—Alguna de las posibilidades más frecuentes de colocación y anastomosis del injerto.

ra permanente. Nuestra práctica lo mismo que la de otros centros es iniciar la inmunosupresión a poder ser antes de la intervención, mediante la administración de azatioprina y metilprednisolona. Ello hace que ya desde el postoperatorio inmediato mantengamos al enfermo aislado hasta que recuperada la función renal se consiga un control estable de inmunodepresión.

Durante la intervención, y una vez concluida la anastomosis vascular, administramos al receptor 80 mg de furosemida intravenosa con la idea de facilitar, unido a la carga osmótica propia de un enfermo urémico, una diuresis precoz que aunque no mejora el pronóstico, sí parece disminuir las necesidades de diálisis en el postoperatorio. Para evitar problemas con las suturas ureterovesicales, e incluso pelvis pelvis, será necesario mantener la sonda vesical durante los 4 ó 5 primeros días. La inmunodepresión iniciada en el pre o en el peroperatorio se mantiene a razón de 2-5 mg/kg/día de azatioprina y 160 mg/día de metilprednisolona. La metilprednisolona se va disminuyendo de forma progresiva, mientras que la dosis de azatioprina se regula de acuerdo con el recuento de leucocitos. Hay centros que conceden un gran valor a la utilización de globulina antilinfocítica, convenientemente preparada, como tratamiento postrasplante, habiendo conseguido unos buenos resultados²⁰. Nosotros no tenemos experiencia en su empleo.

Resultados

El trasplante no ha conseguido modificar sustancialmente la supervivencia de los enfermos con insuficiencia renal terminal, pero sí ha venido a dar una vida diferente a estas personas. Según los últimos datos recogidos por el registro de la Asociación Europea de Diálisis y Trasplante²¹, la supervivencia al año para el primer trasplante de vivo es de un 85,9 % y para un primer trasplante de cadáver de un 74,3 %. A los 5 años la supervivencia respectiva es del 69,3 y 53,4 % (tabla I). En cada grupo la supervivencia es mayor en los enfermos de menor edad. Aunque parezca que estamos lejos de un tratamiento eficaz, los progresos en los últimos años han sido claros. Siempre utilizando los datos de la EDTA, la supervivencia en 1973 para el trasplante de cadáver, y a los tres años, era de un 40 % y para el de vivo era de un 58 %, que al compararlos con los resultados recogidos en la tabla I, se aprecia una evidente mejora.

Complicaciones

Rechazo

La complicación más importante sigue siendo lo que se conoce como rechazo. Quizá no es este el lugar indi-

cado para entrar a definir el término rechazo. Aceptemos para ello el deterioro de la función renal a través de un mecanismo de intolerancia inmunológica. En el momento actual su diagnóstico se realizará fundamentalmente a través de este deterioro de la función renal: elevación de la creatinina y urea séricas, disminución de la diuresis, de la osmolalidad, sodio y urea de orina, proteinuria aumentada, leucocitosis (o leucopenia), aumento de PDF y lisozimas en orina (fig. 2), modifica-

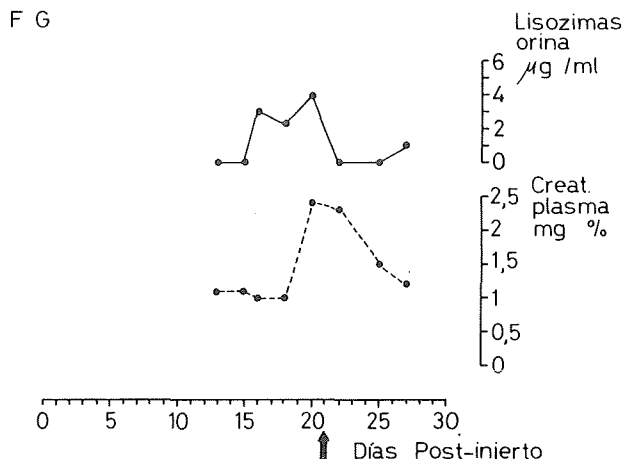


Fig 2.—Elevación de lisozimas en orina en relación a un episodio de rechazo (↑).

ciones del renograma (fig. 3), junto con manifestaciones clínicas (aumento de temperatura, hipertensión, malestar, dolor en la zona del trasplante, aumento de peso, etcétera). Estas alteraciones son ya expresión del daño renal por lo que lo ideal sería poder disponer de métodos de valoración precisa del fenómeno inmunológico. Esto no es posible de momento, siendo de cierta utilidad en este sentido: la determinación de linfocitos T activados (fig. 4), alteraciones del complemento, presencia en sangre de anticuerpos citotóxicos, modificaciones del test de migración de leucocitos, etc. (tabla II).

Tabla II. DIAGNOSTICO CRISIS DE RECHAZO

1. Datos clínicos y bioquímicos:

- Aumento:** Creatinina en sangre, leucocitos en sangre, proteínas en orina, lisozimas sangre y orina, LDH en sangre y orina, FA en orina, PDF en orina, leucocitos en orina, temperatura, peso, tamaño renal, dolor.
- Disminución:** Volumen minuto de orina, sodio en orina, osmolalidad en orina, urea en orina, filtrado glomerular, leucocitos en sangre.

2. Datos inmunológicos:

- Aumento:** Anticuerpos contra el injerto, anticuerpos heterólogos, alfa 2 globulinas, incorporación de la timidina, linfocitos T, linfocitos Killer, factor inhibidor de la migración de macrófagos, índice de MLC, fracción C3 (al 3.º día).
- Disminución:** Fracción C2 complemento. IgM.

3. Renograma.

4. Arteriografía.

5. Biopsia renal.

Tabla I. SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE SEGUN EL DADOR SEA UN CADAVER O UN FAMILIAR

	1 año	3 años	5 años	7 años
1er. trasplante dador vivo	85,9 %	75,5 %	69,3 %	62,0 %
1er. trasplante dador cadáver	74,3 %	62,2 %	53,4 %	47,4 %

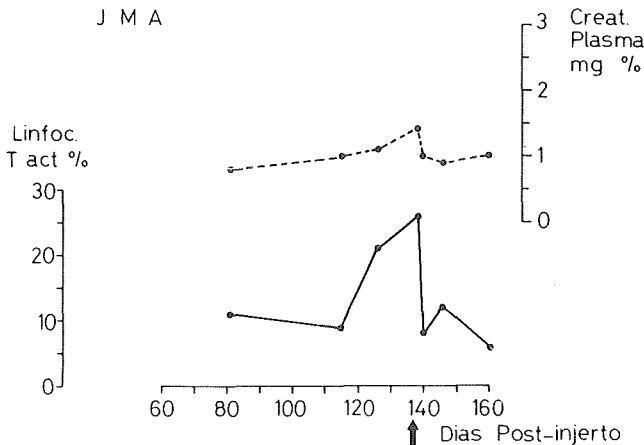
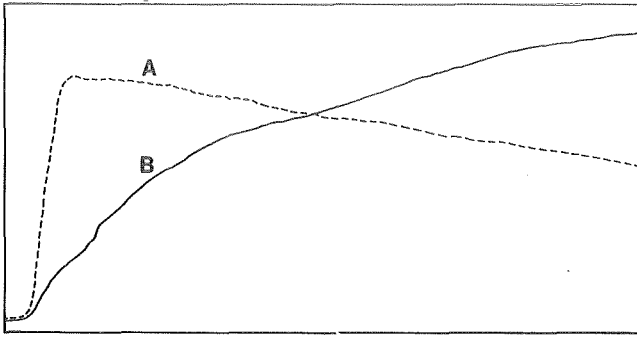


Fig. 4.—Modificación en el porcentaje de linfocitos T activos en relación con un episodio de rechazo (↑).

El rechazo puede presentarse inmediatamente después de haberse practicado el injerto constituyendo la forma sobreaguda. Existe otra forma aguda (menos intensa y más tardía que muchas veces no es fácil de distinguir de complicaciones infecciosas vasculares o urológicas) y por último está el rechazo crónico (con comienzo gradual y a veces difícil de detectar). Lo importante es su diagnóstico precoz para, aplicando el tratamiento, recuperar la función renal y frenar la afectación del injerto. A parte de la utilización de globulina antilinfocitaria, en nuestro medio se administra al paciente tres choques de 1 g de metilprednisolona en 36 horas, sin modificar la administración de fondo de azatioprina y metilprednisolona. Según Gray y cols²² se ha demostrado la eficacia de estas dosis con incluso efectos secundarios menores que la administración oral de dosis menores y sin que se haya encontrado nefrotoxicidad que algunos autores habían descrito²³.

Problemas técnicos

Un porcentaje importante de fallos renales se debe a lo que podríamos llamar problemas quirúrgicos que en 1976 representaron el 12,6 % de los fallos en Europa²¹. Aquí, podemos incluir fundamentalmente los problemas vasculares como trombosis venosa y estenosis de la arteria renal (fig. 5), los problemas urológicos funda-

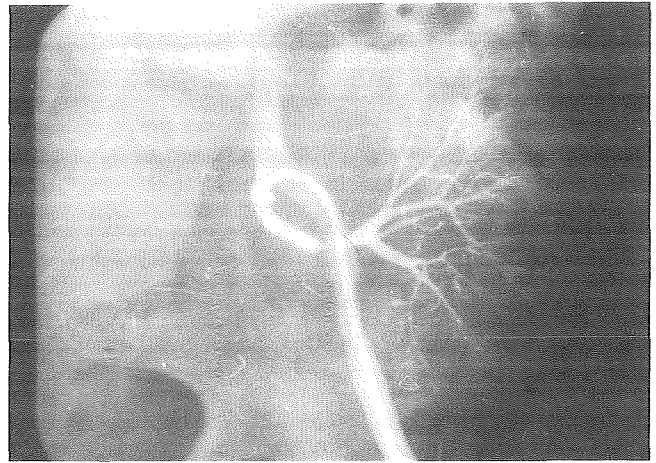


Fig. 5.—Estenosis de arteria renal a nivel de anastomosis vascular.

mentalmente por isquemia ureteral a nivel de la porción terminal y que pueden dar lugar a estenosis, fistulas o reflujos. La fistula es una complicación grave, siendo necesaria la reintervención, como en uno de nuestros casos que produjo un urinoma infectado y que pudo ser satisfactoriamente diagnosticado con el empleo de una tomografía axial computorizada (fig. 6).

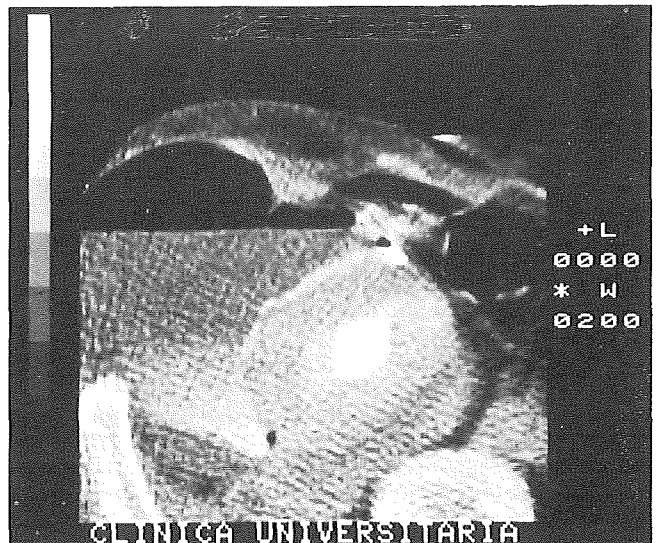


Fig. 6.—Tomografía axial computorizada donde se aprecia la presencia de un urinoma (con su nivel hidroaéreo) secundario a una fistula ureteral. Se observa la "extravasación" del contraste, por la cara anterior del riñón, desde el uréter hasta el fondo de saco de la cavidad.

Problemas de la inmunosupresión

La azatioprina puede dar lugar a una depresión medular generalmente por dosificación excesiva. Otras veces ésta se produce simplemente por una acumulación debida a disminución de la función renal. Aparte de los problemas de sobredosis, la azatioprina puede dar lugar a una hepatotoxicidad que puede hacer necesaria su suspensión y sustitución por otro inmunodepresor.

Los corticoides pueden dar lugar a los conocidos efectos secundarios de éstos, como son: facies cushingoide, estrías dérmicas, diabetes mellitus, lesiones gastrointestinales, daño óseo, retraso en el crecimiento, hipertensión, etc. En ocasiones, estas complicaciones obligan a suprimir el tratamiento.

Infecciones

Se trata quizá de la complicación no inmunológica más importante, en buena medida condicionada por el tratamiento inmunodepresor que estos pacientes deben de recibir. Incluso puede alcanzar el 38,7 % de las muertes en los primeros 60 días postinjerto²¹. Generalmente, la infección suele presentarse tras un tratamiento antirrechazo y fundamentalmente por gérmenes gram negativos. Junto a ello, hay que tener en cuenta las infecciones víricas, como son los herpes labiales, los herpes zoster y, sobre todo, los citomegalovirus, que pueden llegar a afectar con distinto grado de manifestaciones clínicas a un 60-90 % de las personas trasplantadas.

Por último, hay que señalar las infecciones fungales que en alguna casuística vienen a suponer un factor importante en la muerte de casi la mitad de los enfermos que fallecen tras un trasplante.

Digestivas

Más arriba hemos mencionado la aparición de hepatitis como consecuencia del tratamiento con azatioprina y que suele desaparecer al suspender la administración de la droga. Afortunadamente esto no plantea problemas serios ya que la ciclofosfamida ha demostrado su eficacia²⁴. Nosotros lo hemos podido comprobar en uno de nuestros casos en que el cambio de azatioprina por ciclofosfamida fue seguido por la desaparición de los signos clínicos y bioquímicos de la hepatitis sin modificación de la marcha del trasplante.

Otro aspecto importante lo constituyen las hemorragias gástricas, que pueden poner en peligro la vida del trasplante. En estos casos, se plantea un importante dilema sobre la necesidad o no de suspender el tratamiento esteroideo con lo que esto supone de riesgo de rechazo. Por último, señalar el riesgo de pancreatitis hemorrágicas que puede suponer hasta el 2-3 % de las muertes postrasplante y que ha sido asociado a los corticoides, aunque han sido descritos casos relacionados con la presencia de citomegalovirus incluso con hipercalcemia.

Tumorales

Independientemente de la posible afectación cancerosa de un riñón trasplantado y que luego va a manifestarse en el receptor como consecuencia de la inmunodepresión, se ha comprobado que existe una mayor incidencia de neoplasias en enfermos trasplantados que en personas sanas. Starzl y cols²⁵ en una revisión del tema presentó 10 casos de trasplante de vivo que luego tuvieron una neoplasia sin evidencia tumoral en los donadores. Los datos recogidos por Hoover del International Kidney Transplant Registry²⁶ demuestran que el riesgo de presentarse un linfoma es 35 veces mayor que en el grupo control y el riesgo de sarcomas reticulares llega a ser de 350 veces mayor. Todo ello parece puede estar

muy en línea con la idea actual de la estrecha relación entre vigilancia inmunológica y la aparición de tumores.

Lesiones renales

Se han encontrado lesiones glomerulares en más del 60 % de las biopsias realizadas en riñones de cadáver trasplantado independientemente de la enfermedad que hizo necesario el injerto. Esto plantea el problema de las recidivas de la enfermedad primitiva en el nuevo riñón que se ha demostrado puede darse concretamente en casos de glomerulonefritis membrano proliferativas²⁷, glomerulonefritis extracapilar con medias lunas²⁸ y glomerulonefritis mediadas por anticuerpos contra la membrana basal. El grupo de Alexandre ha encontrado glomerulonefritis membranosas no solamente como recidiva sino incluso de nueva aparición²⁹. Como dato curioso, uno de los enfermos presentó la misma en tres trasplantes sucesivos. Por otra parte, y referente a las nefropatías secundarias, es posible la afectación del nuevo riñón en el lupus, diabetes, oxalosis y amiloidosis.

Futuro del trasplante

Indudablemente el trasplante renal es la solución óptima y más razonable en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal, fundamentalmente en pacientes jóvenes. Previamente hemos hecho referencia a los mejores resultados que se vienen obteniendo, lo cual lleva consigo el que las posibilidades del trasplante se están abriendo a personas en las que previamente estaba contraindicado. Este es el caso de pacientes por encima de 50 años o en los que la nefropatía era secundaria, como es el caso de la diabetes, las colagenosis, etcétera. Sin embargo, en el momento actual es largo el camino por recorrer y posiblemente la solución venga a través de la manipulación inmunológica del receptor, más que en el tratamiento inmunodepresor o lo que es lo mismo en la prevención del rechazo más que en su tratamiento.

Bibliografía

1. Hume DM, Merrill JP, Miller BF. *Homologous transplantation of the human kidney*. J Clin Invest. 31, 640, 1952.
2. Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. *Successful homotransplantation of human kidney between identical twins*. JAMA 160, 277, 1956.
3. Merrill JA, Murray JE, Harrison JH, Griedman EA, Bealy JB, Dammin GJ. *Successful homotransplantation on the kidney between nonidentical twins*. New Eng J Med. 262, 1.251, 1960.
4. Schwartz R, Eisner A, Dameshek W. *The effect of 6-mercaptopurine on primary and secondary immune responses*. J Clin Invest. 38, 1.394, 1959.
5. Brawn WE, Murphy JJ. *HL-A antigens of the human renal glomerulus*. Transplant Proc. 3, 137, 1971.

6. Hamburger J, Crosnier J, Dormont J, Bach JF. *Renal transplantation. Theory and practice*. Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1972.
7. Payne R, Perkins HA, Kounts SL, Belzer FO. *Unrelated kidney transplants and matching for HL-A antigens*. Transplantation Proceeding 3, 1.036, 1971.
8. Mickey MR, Kreisler M, Alvert ED, Tanaka N, Terasaki PI. *Analysis of HL-A incompatibility in human renal transplants*. Tissue Antigens 1, 57, 1971.
9. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. *HL-A and kidney transplants re-examination*. Transplantation 17, 371, 1974.
10. Dausset J, Festenstein H, Hors J, Oliver RTD, Paris AMI, Sachs JA. *Serologically defined HL-A antigens and long term survival of cadaver kidney transplants*. New Eng J Med. 290, 979, 1974.
11. Opelz G, Mickey MR, Terasaki PI. *HL-A and kidney transplants re-examination*. Transplantation 17, 371, 1974.
12. Descamps B, Kreis H. *Problèmes d'actualité en transplantation rénale: presensibilization anti HL-A du receveur*. Actual Nephrol l'Hôp Necker. 1976.
13. Roitt I. *Essential Immunology*. Blackwell Scientific Publ. Oxford. 1977.
14. Opelz G, Terasaki PI. *Pour kidney-transplant survival in recipients with frozen-blood transfusions or no transfusions*. Lancet 2, 696, 1974.
15. Hoof JP, Kalff MW, Poelgeest AE, Persun GG, Rood JJ. *Blood transfusion and kidney transplantation*. Transplantation 22, 308, 1976.
16. Descamps B. *Selection et surveillance du receveur de rein de cadavre*. Nouv Presse med. 7, 457, 1978.
17. London WT, Drew JS, Blumberg BS, Grossman RA, Lyons PJ. *Association of graft survival with host response to hepatitis B infection in patients with kidney transplants*. New Eng J Med. 296, 241, 1976.
18. Hume DM. *Human transplantation*. Grune and Stratton. New York. 1968.
19. Kreis H, Noel LH, Moreau JF, Barbanel C, Crosnier J. *Devenir des transplants rénaux conservés par la méthode de Collins*. Nouv Presse Med. 7, 429, 1978.
20. Najarian JS, Simmons RL, Condie RM, Thompson EJ, Fryd DS, Howard RJ, Mates AJ, Sutherland DER, Ferguson RM, Schmidtke JR. *Seven years experience with antilymphocyte globulin for renal allograft rejection*. Ann Surg. 184, 352, 1976.
21. Jacobs C, Brunner FP, Chantler C, Danckerwolcke RA, Gurland HJ, Hathway RA, Selwood NH, Winy AJ. *Combined report on regular dialysis and transplantation in Europa*. Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association XIV. 1976.
22. Gray D, Sheperd H, Daar A, Oliver DO, Morris PJ. *Oral versus intravenous high-dose steroid treatment of renal allograft rejection*. Lancet 1, 117, 1978.
23. Tremann JA, Lawrence CY, Cooper TP. *The adverse effect of high dose steroids on renal autografts and homografts*. Surgery 79, 370, 1976.
24. Andreu J, Caralps A, Brulls A, Lloveras J, Masramon J, Gil Vernet JM. *Cyclophosphamide (CP) substituting azathioprine after renal transplantation*. Proceed Europ Dial and Transpl Ass. 12, 434, 1976.
25. Starzl TE, Porter KA, Andres G, Halgrimson CG, Hurwitz R, Giles G, Terasaki PI, Penn I, Schroter GI, Lilly J, Starkie SJ, Putman CW. *Long term survival after renal transplantation in humans with special reference to histocompatibility matching, thymectomy, homograft glomerulonephritis heterologous ALG and recipient malignancy*. Ann Surg. 172, 437, 1970.
26. Hoover R, Franmeni JF. *Risk of cancer in renal transplant recipients*. Lancet 2, 55, 1973.
27. McLean RH, Geiger H, Burke B. *Recurrence of membrano proliferative glomerulonephritis following renal transplantation. Serum complement component studies*. Am J Med. 60, 60, 1976.
28. Glassok RJ, Feldman D, Reynolds EG, Dammin GJ, Merrill JP. *Human renal isografts: a clinical and pathological analysis*. Medicine (Baltimore) 47, 411, 1968.
29. Cosyns JP, Pirson Y, Van Ypersele de Strihou C, Alexandre GPY. *Membranous nephropathy following renal transplantation*. Kidney Internat. 14, 201 (abstract), 1978.