

Trasplante Renal: una mejor alternativa para los nefrópatas crónicos*

Kidney transplant: a better alternative for patients with advanced chronic kidney disease

Fernando Renjel Claros

El trasplante renal desde 1954, cuando se realizó el primer trasplante renal exitoso en gemelos monocigóticos en el “Peter Bent Brigham Hospital”, hasta ahora se considera como la mejor alternativa para los pacientes que tienen Enfermedad Renal Crónica Avanzada, ya que restablece no solamente la salud del paciente con enfermedad renal, sino que lo reintroduce a las actividades sociales, laborales y hasta físicas. El trasplante renal es un tratamiento eficaz, de alto costo en nuestro medio, pero accesible y más económico en relación al financiamiento que se requiere para mantener un paciente en hemodiálisis.

Actualmente el trasplante renal es realizado en varios centros hospitalarios en todo el mundo con grandes resultados, por lo que el objetivo de la presente revisión es prestar información sobre la selección del donante y receptor, las contraindicaciones del trasplante, el manejo pre y post-trasplante y las complicaciones que se puedan presentar.

Kidney transplant since 1954, when was made the first successful kidney transplant in identical twins in “Peter Bent Brigham Hospital, until now is considered as the best alternative for patients with advanced chronic kidney disease, because not only restores the health of patient with kidney disease, but reintroduces it to the social, occupational, and even physical activities. The Kidney transplant is an effective treatment, very expensive in our area, but accessible and cheaper in relation to the financing required to maintain a patient on hemodialysis.

Currently, kidney transplant is practiced in many hospitals around the world with great results, so the purpose of this review is to give information about the selection of donor and recipient, transplant contraindications, treatment pre-and post-transplant and complications that may arise.

INTRODUCCIÓN

El Trasplante Renal ha sido desde que se empezó a realizar, continúa siendo la mejor alternativa para los pacientes que tienen enfermedad renal crónica avanzada.

El trasplante renal es un procedimiento quirúrgico que consiste en el implante de un riñón de un donante (paciente sano sin enfermedad renal) a un paciente con insuficiencia renal crónica (Enfermedad renal Avanzada – estadios 3 a 5 de la clasificación K/DOQI)¹ (tabla 1).

El TR se considera que es una terapéutica de mucho éxito ya que restablece no solamente la salud del paciente con enfermedad renal, sino que lo reintroduce a las actividades sociales, laborales y hasta físicas.

Si bien el TR tiene un costo alto, sobre todo en los pacientes que no tienen seguro médico, sigue siendo el tratamiento más económico en relación con la diálisis por el costo más alto que se genera si se realizan numerosas sesiones de hemodiálisis (2 a 3 veces por semana) en un solo año.

Por lo tanto todos los médicos, nefrólogos, ciru-

janos de trasplantes, epidemiólogos, autoridades de salud, etc. Deben recomendar ampliamente que el paciente con enfermedad renal avanzada sea sometido lo más rápidamente a un TR, de tal forma que el paciente se encuentre poco tiempo en hemodiálisis, y pueda beneficiarse del trasplante renal en forma prematura.

Lastimosamente la realidad en Bolivia (espejo de la realidad de muchos países en vías de desarrollo) es que encontramos pacientes en estadio muy avanzado de la enfermedad renal (estadio 5), la mayoría de las veces sin seguro y con un nivel socio-económico bajo, lo que se traduce en una altísima morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Los Centros de Hemodiálisis se encuentran saturados, hay muy poca sostenibilidad económica (sobre todo en centros privados), por lo que muchas veces el paciente tiene que abandonar el tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis), falleciendo al poco tiempo.

No podemos evitar mencionar que para la seguridad social también es un costo altísimo mantener a un número cada vez mayor en hemodiálisis, según estadísticas del Programa de Salud Renal más de 1000

Servicio de Nefrología. Hospital Elizabeth Seton. Docente de Medicina Interna. Universidad Mayor de San Simón. Cochabamba, Bolivia

Abreviaciones y acrónimos utilizados en este artículo:
TR = Trasplante renal
NTA = Necrosis tubular aguda
K/DOQI = Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

Recibido para publicación:
10 de Septiembre de 2010
Aceptado para publicación:
20 de Septiembre de 2010

Citar como:
Rev Cient Cienc Med 2010;13(1):
25-30

*Artículo comisionado

Estadio	Filtrado Glomerular (FG) (ml/min/1,73 m ²)	Descripción
1	> 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
4	15-29	Descenso grave del FG
5	<15 ó diálisis	Prediálisis/diálisis

Tabla 1: Clasificación K/DOQI

pacientes se encontraban en hemodiálisis el año 2006. Actualmente esta cifra se ha duplicado².

Muchos testimonios de pacientes que han sido sometidos a trasplantes se pueden resumir con la siguiente frase: “He recuperado mi vida”. Por esto el trasplante renal es un tratamiento eficaz, de costo alto en nuestro medio, pero accesible y más económico en relación al financiamiento que se requiere para mantener un paciente en hemodiálisis. Es una realidad a la que debemos apuntar para mejorar sin lugar a dudas la calidad de vida de los pacientes.

“EL TRASPLANTE RENAL ES LA MEJOR ALTERNATIVA TERAPÉUTICA PARA PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL. ADEMÁS ES MEJOR OPCION Y MAS ECONÓMICA QUE MANTENER A UN PACIENTE EN DIALISIS”.

HISTORIA DEL TRASPLANTE RENAL

El primer trasplante renal entre humanos fue realizado en 1933 por el cirujano ruso Yu Yu Voronoy en Ucrania cuando este país formaba parte de la Unión Soviética, se trasplantó un riñón extraído a un hombre de 60 años, muerto accidentalmente, a otro receptor humano; el riñón fue implantado en la región inguinal, bajo anestesia local, y la receptora sobrevivió 4 días solamente.

Un hito en la historia de los trasplantes lo constituyó, en 1954, el primer trasplante renal exitoso en gemelos monocigóticos realizado en el *Peter Bent Brigham Hospital*, es importante aclarar que este éxito se debió a la compatibilidad del 100%, ya que no se utilizó inmunosupresión. En aquella época, comenzaron las pruebas de diversas combinaciones de drogas inmunosupresoras continuándose con una serie grande de trasplantes de riñón.

El primer trasplante de órganos entre humanos realizado en España con éxito data de 1965 y tuvo lugar en Barcelona por el Dr. Gil-Vernet, fue un trasplante renal obtenido de un cadáver. Hoy en día España es el país con mayor tasa de donación de todo el mundo, seguido de Estados Unidos, Italia y Portugal, España se ha constituido en el primer país en trasplante de órganos, gracias al impulso del Dr. Rafael Matesanz

quien desarrolló el famoso modelo español de coordinación en TR, con lo que la cifra de Trasplante se ha multiplicado en los últimos años³.

En Bolivia se empezó con el Trasplante Renal en la ciudad de La Paz en 1979 en el Hospital Obrero N°1 de la Caja Nacional de Salud. En 1987 se inician los Trasplantes de riñón en Cochabamba en el Centro Médico-Quirúrgico Boliviano-Belga y en 1988 en la Caja Petrolera de Salud. En el mismo año se iniciaron los Trasplantes en Santa Cruz.

En 1993 se forma un nuevo equipo de Trasplantes en Cochabamba en el Hospital Obrero N°2 de la Caja nacional de Salud. A la fecha en Cochabamba solo hay dos centros Acreditados para el Trasplante Renal, el Centro Médico Quirúrgico Boliviano Belga y el Hospital Clínico Viedma que inicio el Programa de Trasplante Renal el año 2009. Se han realizado casi 400 Trasplantes de Riñón en Cochabamba, siendo la mayoría de donante vivos y muy pocos de donantes cadavéricos⁴.

INMUNOLOGÍA DEL TRASPLANTE

El sistema inmunológico humano es el resultado de la supervivencia de la especie humana a través del tiempo entre la lucha constante entre los microorganismos y el cuerpo humano. Solo los organismos “fuertes”, es decir los que han adquirido un adecuado mecanismo de defensa han sobrevivido.

Una vez que una célula es infectada por un microorganismo esta lo presenta en su membrana celular para que sea reconocido y posteriormente destruido. Esta presentación la realizan moléculas conocidas como HLA. El HLA, que proviene del inglés *Human leukocyte antigen*– son un grupo de antígenos que se encuentran en casi todas las células de los tejidos de un individuo, en el brazo corto del cromosoma 6, y también en los leucocitos (donde fueron encontradas por primera vez –de ahí el nombre–. El conjunto de antígenos que existen en el HLA, recibe el nombre de complejo mayor de histocompatibilidad en humanos. Fue descubierto en la década de los años setenta.

Las moléculas del sistema HLA están codificadas en seis locus (posiciones) diferentes, de los que cada individuo posee dos alelos, uno procedente del padre y otro de la madre. Los locus se identifican por letras: A, B, C, DR, DP y DQ, y cada alelo con un número. Existen HLA de tipo I (A, B, C) que se expresan en la membrana de todas las células y su función es la de presentar antígenos intracelulares (ej. Virus) a los linfocitos CD8+ citotóxicos. Los HLA de tipo II (DR, DP y DQ) se expresan en monocitos, endotelios, linfocitos B y células dendríticas y su función fisiológica es presentar antígenos extracelulares (ej. bacterias) a

los linfocitos CD4+ que son colaboradores. Una vez presentados los antígenos, estos desencadenan toda la respuesta inmunitaria/inflamatoria. Cumplen con la función de diferenciar lo propio (células, tejidos) de lo ajeno y aseguran que la respuesta inmune sea capaz de defender al organismo de algunos agentes extraños⁵.

El tipo de moléculas similares presentes en DR, A y B entre donante y receptor es lo que determina la posibilidad de aceptación del tejido (órgano). El problema en el TR es que las células de un riñón donado contienen moléculas de HLA en su superficie, las cuales son reconocidas por el sistema inmune como extrañas, es decir son rechazadas; por este motivo se requiere de inmunosupresión para frenar esta respuesta inmunológica.

SELECCIÓN DEL DONANTE-RECEPTOR

Receptor: Obviamente el universo de receptores lo constituyen los pacientes con insuficiencia renal crónica (Enfermedad Renal Crónica en estadios 3 a 5). Hace varios años se seleccionaba con mucha rigidez a los potenciales receptores, teniendo una edad límite de no más de 50 años. En la actualidad el criterio se ha expandido, realizándose trasplantes en pacientes mayores, hasta de 70 años o más si el estado clínico del paciente es bueno.

No existen grandes contraindicaciones, puesto que el objetivo es devolverles una vida con mayor calidad a los pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, hoy en día, **no** se puede realizar el TR en las siguientes circunstancias:

- Infección por VIH
- Neoplasias malignas
- Arterioesclerosis generalizada
- Psicosis no controlada
- Afectación severa NO controlada de varios órganos vitales.

Situaciones clínicas a considerar:

1. Edad: no hay límite superior para recibir un TR siempre que el estado general del enfermo sea bueno y no haya afectación de otros órganos. En los pacientes mayores de 60 o 65 años hay una disminución de la respuesta inmune que favorece la afectación del injerto, por lo que se intenta trasplantar riñones de donantes añosos. Para un mejor resultado en el trasplante es ideal aunque no definitivo que la edad de donante y receptor sean aproximadas⁶.

2. Hay que conocer muy bien las condiciones de morbilidad del paciente para adecuar la inmunosupresión en la medida de las posibilidades en cada enfermo. Diabetes: en principio los pacientes diabéticos pueden trasplantarse siempre y cuando la afectación vas-

cular no lo contraindique. Muchos diabéticos tienen acceso al doble trasplante riñón- páncreas⁷. Hepatopatías: hay evidencias que una hepatopatía crónica puede acelerarse luego de la inmunosupresión, por lo que en estos pacientes debe realizarse un doble trasplante (Riñón-Hígado).

3. Aterosclerosis y calcificaciones vasculares: es una importante causa de muerte en el paciente trasplantado, la isquemia de cualquier territorio de etología aterosclerótica, si no es solucionable contraindica el trasplante. Es importante recalcar que el injerto renal se implanta en la fosa iliaca derecha generalmente, anastomosando los vasos del riñón con los vasos ilíacos del paciente. Por lo tanto si la arterioesclerosis es muy importante o existen calcificaciones vasculares, a este nivel, no se podría realizar la anastomosis, esto se considera una contraindicación.

4. Tumores malignos: Los receptores que padezcan o hayan padecido un tumor maligno recientemente deben ser excluidos de la lista de espera para trasplante. Si ha existido un procedimiento terapéutico para controlar el tumor y han transcurrido cinco años o más de seguridad sin recidiva se puede replantear la posibilidad del trasplante renal, siempre y cuando el receptor conozca que la probabilidad de reactivación tumoral no se cerró totalmente y que la inmunosupresión la puede favorecer. Algunos autores indican que en tumores de baja incidencia de recidiva no sería necesario esperar un tiempo, aunque cada caso debe evaluarse individualmente⁸ (tabla 2).

Alta	Intermedia	Baja
Vejiga	Tumor de Willms	Carcinoma renal no sintomático (incidentaloma)
Sarcomas	Colon	Carcinoma testicular
Cáncer de piel (melanomas)	Próstata	Cáncer de cérvix
Mielomas	Carcinoma renal sintomático	Cáncer de tiroides
	Mama	Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin

Tabla 2: Probabilidad de recidiva tumoral después del Trasplante Renal

5. Compatibilidad HLA: Se sabe que mientras más compatibilidad exista entre donante y receptor, los resultados son mejores. Sin embargo, actualmente dada la escasez de donantes y la aparición de mejores medicamentos inmunosupresores, la compatibilidad ya no es tan estricta como hace unos años.

Donante: En general existen criterios generales para que una persona pueda ser donante:

- Una buena historia clínica para indagar antecedentes patológico y hábitos personales.

- Buena función renal, determinada con estudios analíticos: urea, creatinina y aclaramiento de creatinina normales. Examen de orina normal.
 - Estudio de imagen que en general puede ser una ecografía donde se encuentren riñones morfológicamente normales.
 - Grupo sanguíneo y Antígenos de Histocompatibilidad (HLA I y II).
 - Estudio serológico para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas: HIV; Hepatitis B y C; RPR; Virus Ebstein Barr; Toxoplasma; Citomegalovirus. En nuestro medio debe realizarse serología para Chagas, sin embargo el hallazgo positivo para esta enfermedad no contraindica la donación.
 - Prueba cruzada (Crossmatch) NEGATIVO
- Existen también **contraindicaciones absolutas** para la donación:
- HIV positivo
 - Cáncer demostrado o antecedentes oncológicos a excepción de carcinomas in situ tratados.
 - Presencia de Sepsis o enfermedad viral activa
 - Arterioesclerosis generalizada

Consideraciones especiales respecto a la Edad: En general una persona mayor de edad (18 años) hasta una edad menor de 55 años, se consideran buenos candidatos para la donación. Los donantes mayores deben ser evaluados más exhaustivamente: aclaramiento mayor a 60 ml/min, es decir, sin enfermedad renal. Muchas veces se debe realizar una biopsia renal para determinar el grado de glomeruloesclerosis.

Existen dos tipos de donantes:

1. Donantes vivos relacionados: es la mejor opción de Trasplante en nuestro medio en este momento. El donante vivo puede ser:

- Donante relacionado (es decir familiar o emparentado genéticamente)
- NO relacionado (no familiar).

Hay que tomar en cuenta que la donación de donante relacionado tiene mejores resultados, sobre todo aquella que se realiza entre hermanos, que tienen mejor compatibilidad. Mientras mejor sea la compatibilidad, menos agresiva será la inmunosupresión.

Es muy importante destacar que además de los criterios generales, un donante vivo debe ser consciente de sus actos (no tener problemas psiquiátricos) y tener la voluntad de querer realizar la donación, sin mediar opresión ni obligación de ningún tipo.

2. Donantes cadavéricos: también llamados donantes con muerte encefálica. Se dan cuando un paciente a consecuencia de distintas patologías tiene un cese irreversible de las funciones troncoencefálicas. Se lo mantiene vivo artificialmente (ventilación mecánica,

perfusión de órganos) hasta el acto quirúrgico (extracción de órganos)⁹.

TÉCNICA

Se implanta el riñón anastomosando los vasos renales (arteria y vena) a los vasos iliacos, y el uréter del riñón directamente a la vejiga. De tal forma que riñón queda en la fosa iliaca derecha (generalmente) o izquierda (fig. 1).

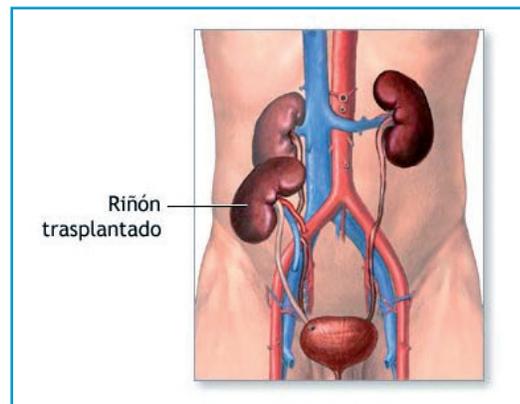


Figura 1: Trasplante renal derecho

INMUNOSUPRESIÓN

Generalmente se dividen en dos grupos:

1. Terapia de inducción: Tiene como objetivo evitar el rechazo agudo, consiste en la administración de dosis altas de inmunosupresores: corticoides (Metilprednisolona) y Ciclosporina. En la actualidad están siendo utilizados con buen resultado los Anticuerpos monoclonales, los Anti CD25: Daclizumab y Basiliximab que son medicamentos anti-IL-2, que inhiben la IL-2 disminuyendo así la proliferación de linfocitos¹⁰.

2. Terapia de mantenimiento: Generalmente la terapia inmunosupresora es Triple, es decir, se utilizan tres fármacos simultáneamente:

- Inhibidores de la calcineurina:

* **Ciclosporina:** La ciclosporina se une a una inmunofilina llamada ciclofilina, formando el complejo ciclosporina-ciclofilina que se une a la fosfatasa calcineurínica, la cual cataliza las reacciones de desfosforilización necesarias para la transcripción de las linfocinas y por lo tanto la activación de las células T.

* **Tacrolimus:** Se une a una inmunofilina: FKBP12 y el complejo formado también inhibe a la calcineurina.

Los inhibidores de la calcineurina desde que se empezaron a utilizar en la década de los 80' han disminuido la incidencia de rechazo agudo, SON NEFROTOXICOS, porque disminuyen la sobrevida del

injerto renal. Tienen muchos efectos secundarios, entre los cuales están hepatotoxicidad, alteraciones dermatológicas, linfomas.

• Antimetabolitos:

* *Azatioprina*: es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras, la producción de 6-MP actúa como antimetabolito de las purinas. La inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previene así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune. Sus principales efectos secundarios son: mielosupresión, hepatotoxicidad, entre otros.

* *Micofenolato de Mofetil*: Es un éster del ácido micofenólico, que inhibe la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa impidiendo la proliferación de linfocitos y la formación de moléculas de adhesión en respuesta a un estímulo antigénico o mitógeno. Las moléculas de adhesión se encuentran en la superficie de las células T activadas. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales.

• Corticoides: induce la transcripción y la síntesis de proteínas específicas. Algunas de las acciones mediadas por los glucocorticoides son la inhibición de la infiltración de leucocitos en los lugares inflamados, la interferencia con los mediadores de la inflamación, y la supresión de las respuestas humorales. Los corticoides tienen muchos efectos a largo plazo: Diabetes Mellitus, hiperlipidemia, morfología cushinoide, hipertensión arterial, cataratas, entre otros¹⁰.

Hay que hacer notar que la terapia de mantenimiento debe ser de por vida, y que en el momento de suspenderla, existirá rechazo agudo del riñón trasplantado.

Como se puede apreciar la inmunosupresión puede provocar muchos problemas, pero es muy importante que la gente concientice que la calidad de vida otorgada a un paciente trasplantado es muchísimo mejor que mantenerlo en diálisis. Devolviendo al paciente posibilidad de reincorporarse y ser útil a la sociedad.

COMPLICACIONES DEL TRANSPLANTE

Es importante mencionar que la mayoría de los trasplantes que se realizan en nuestro medio, que son de donantes vivos relacionados o no, tienen una buena evolución. Sin embargo existen complicaciones que deben ser mencionadas, estas se dividen en agudas y crónicas.

Complicaciones agudas:

Retraso en la función del injerto: se define como la

necesidad de hemodiálisis en la primera semana después del trasplante siendo las causas:

1. *Necrosis Tubular Aguda*: esta se resuelve espontáneamente en días y a veces semanas. La recuperación aparece con un aumento paulatino de diuresis y disminución de la necesidad de hemodiálisis. Si a la segunda semana del trasplante no hay recuperación debe realizarse una biopsia del injerto para descartar un rechazo agudo. Los factores de riesgo para la NTA son:

- Relativos al donante: donante mayor de edad (mayor de 55 años); donante con antecedentes de NTA; tiempo de isquemia prolongado;
- Relativos a la cirugía: tiempo de anastomosis vascular prolongado; tracción de los vasos renales; hipotensión intraoperatoria.
- Relativos al receptor: trasplantes previos sin éxito; ultrafiltración exagerada en hemodiálisis pre operatoria; hipotensión o hipovolemia en el post operatorio.

2. *Rechazo agudo*: Es la principal complicación del TR. Se divide en:

- Rechazo hiperagudo: se presenta durante la cirugía o hasta 48 horas después. El órgano trasplantado aparece cianótico y con un moteado rojo que obliga a la resección del mismo. Histológicamente se debe a trombosis intravascular.
- Rechazo agudo: puede darse principalmente en el primer año, pero puede aparecer en cualquier momento. Desde la era de la ciclosporina la tasa de rechazo agudo ha disminuido considerablemente, y mucho más desde la utilización de los anticuerpos monoclonales (anti-receptor IL2). Se define como deterioro agudo de la función renal asociada a cambios específicos patológicos, de acuerdo a la clasificación de Banff. Histológicamente se divide en: rechazo celular, cuando hay presencia de "tubulitis" que consiste en interposición de linfocitos entre las células epiteliales de los túbulos. Generalmente responden bien a pulsos de corticoides a dosis altas (metilprednisolona).
- Rechazo vascular o humoral: es un rechazo mediado por anticuerpos, mucho más grave, ocurre en el 15 a 30% de todos los rechazos agudos. Se caracteriza histológicamente por presencia de marginación de los leucocitos que se adhieren a las células endoteliales "endotelialitis" que provocan arteritis necrotizante. Son cortico-resistentes, por lo que se debe realizar terapéutica inmunosupresora muy agresiva (plasmaféresis, inmunoglobulina policlonal), consiguiendo revertir el rechazo hasta en un 70% de los casos¹¹.

Complicaciones crónicas:

Se refiere a la aparición del rechazo crónico o Nefropatía Crónica del injerto que puede aparecer después de 8 a 15 años de la cirugía. O a la aparición de problemas crónicos relacionados con la inmunosupresión, es decir, infecciones oportunistas, tumores.

Este artículo ha tratado de revisar los puntos más sobresalientes del TR, relacionados con la realidad actual del trasplante en Bolivia. La revisión no tiene voluntariamente detalles que puedan confundir al lector, sino, mas bien trata de brindar información fácil de asimilar para los estudiantes y para colegas que no están relacionados con la nefrología ni los trasplantes. Sin embargo brinda una visión amplia de lo que es y de lo que sucede con el TR.

REFERENCIAS

1. National Kidney Foundation. **K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.** *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2 Suppl 1): S1-266.
2. Programa Nacional de Salud Renal, Ministerio de Salud y Deportes. **Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en Bolivia**, año 2, N°2, Marzo 2008; pág. 1-4.
3. J.M.^a Puig. Historia Del Trasplante Renal. Revista Hospital Esperanza. Barcelona, 1987; pag 3-5
4. Arze Silvestre. **Donación y Trasplante de órganos.** Primer Seminario de Educación Médica Continua, 2008; pag 1-2
5. Bestard O, Martorell J, Cruzado J, Grinyó J. **Inmunobiología del Trasplante Renal y bases del Tratamiento Inmunosupresor.** En: Avendaño L, et al: Nefrología Clínica. 3ª Ed. Madrid. Ed. Médica Panamericana; 2009: 971-973
6. Vivas, CA, Hickey, DP, Jordan, ML. **Renal transplantation in patients 65 years old or older.** *J Urol* 1992; 147: 990.
7. Gaston, RS, Basadonna, G, Cosio, FG, et al. **Transplantation in the diabetic patient with advanced chronic kidney disease: a task force report.** *Am J Kidney Dis* 2004; 44:529.
8. Penn I. **The effect of immunosuppression on preexisting cancers.** *Transplantation* 1993; 55:742.
9. Gonzales-Cottruelo J. **El donante de riñón. Tipos de donante. Evaluación y selección de los donantes.** En: Avendaño L, et al: Nefrología Clínica. 3ª Ed. Madrid. Ed. Médica Panamericana; 2009: 1003- 6
10. Cruzado J, Bestard Matamoros O, Grinyó Boira JM. **Terapéutica Inmunosupresora.** En: Avendaño L, et al: Nefrología Clínica. 3ª Ed. Madrid. Ed. Médica Panamericana; 2009: 1036-41
11. Morales J.M., Andrés A. **Necrosis tubular aguda y rechazo agudo.** En: Arias M, Campistol J.M., Morales J.M.: Manual de Trasplante Renal. 1ª Ed. Madrid. Ed. Comunicación Médica; 2005: 143-66