

Trasplante renal en paciente añoso

A. GÓMEZ VEGAS, J. BLÁZQUEZ IZQUIERDO, A. SILMI MOYANO,
J. CORRAL ROSILLO, L. RESEL ESTÉVEZ

Cátedra y Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Como punto de partida para poder entender mejor el problema no están de más algunas consideraciones de tipo demográfico¹. En 1960 el grupo de personas de más de 65 años representaba en España un 8.2% de la población total. En el censo de 1990 la proporción supera el 13% y son más de 5 millones los que rebasan los 65 años. En el año 2000 estos valores estarán por encima del 16% y de los 6 millones de habitantes respectivamente.

La esperanza de vida que tiene un español al nacer es de las más altas del mundo: algo más de 80 años para la mujer y 74-75 para los hombres. Todo ello determina que la tasa de ingresos hospitalarios entre los 60-75 años doble la de la población por debajo de esta edad. Según la encuesta de morbilidad hospitalaria de 1989 más del 40% de las estancias hospitalarias se realizaron en personas de más de 65 años y cuatro de cada cinco personas que fallecen en un hospital tienen más de 65 años. El potencial por tanto de este grupo poblacional, para la donación de órganos, como para ser candidatos a ser receptores de un implante es, sin ninguna duda, enorme.

Antes de iniciar cualquier estudio, con respecto al trasplante renal, en este grupo es necesario comprender los cambios determinados por el envejecimiento fundamentalmente a nivel renal². En condiciones normales el riñón añoso mantiene su capacidad para regular los fluidos corporales, pero como en otros órganos y sistemas se observa una progresiva limitación en la capacidad de respuesta a situaciones de emergencia, enfermedades concomitantes o terapias medicas.

Los riñones de los ancianos presentan una imagen macroscopica normal, en apariencia, aunque el 14% de ellos presenta cicatrices corticales. El peso en el momento del nacimiento es de unos 50 gramos, aumentando de forma progresiva hasta alcanzar los 400 gramos aproximadamente

a los 30-40 años, descendiendo progresivamente a partir de ese momento, hasta pesar menos de 300 gramos en la novena década. La pérdida de masa se corresponde fundamentalmente a la corteza.

Al disminuir la masa cortical los glomerulos se apiñan, aunque el número total disminuye un 25%. Los glomerulos aparecen parcial o totalmente hialinizados, con la característica formación de anastomosis entre un número reducido de asas capilares glomerulares. En el área yuxtamedular el patrón es diferente y la esclerosis glomerular se acompaña de la formación de un canal directo entre la arteriola aferente y eferente, como consecuencia el flujo sanguíneo se va desviando hacia la medula a medida que va disminuyendo la cortical. En relación con estos cambios vasculares, el número de glomerulos escleróticos va aumentando con la edad, sobre todo en los varones, y a los 40 años suponen menos del 5% del total, mientras que a los 80 años pueden representar el 40%.

Los tubulos también sufren alteraciones con los años. Los túbulos proximales modifican su longitud y volumen tanto en valor absoluto como con relación a la superficie glomerular. En la nefrona distal es característica la aparición de divertículos en los túbulos distales y colectores.

En cuanto a la involución vascular ha sido muy bien tipificada. Inicialmente se reduce el tamaño de las arterias arciformes y posteriormente el de las interlobulares y arterias de mayor calibre. En las arterias interlobulares, se describe engrosamiento progresivo de la intima y atrofia de la media que incluso llega a desaparecer. Prácticamente después de los 50 años no hay ninguna arteria pequeña que sea normal.

En el intersticio, la fibrosis y las zonas de atrofia tubular, son las que acompaña al proceso de envejecimiento renal.

Estos cambios anatómicos son el sustrato de modificaciones funcionales, entre los que vamos a destacar la disminución del índice de filtración glomerular, la disminución de la función tubular y alteraciones en el metabolismo del agua.

El envejecimiento se acompaña de disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal. A partir de los 30 años de edad la FG va descendiendo en unos 8 ml/min/1.73 m² por década. Rowe y cols³ investigaron los efectos de la edad en el aclaramiento de creatinina, demostrando un decremento lineal desde 140 ml/min/1.73 m² a la edad de 30 años, a 97 a la edad de 80 años en 548 hombres no hipertensos y sanos. La caída en el aclaramiento de creatinina se acompaña de una disminución en la excreción urinaria de creatinina como consecuencia de una disminución en la producción de la misma, debido a la disminución de la masa muscular. Con el envejecimiento se produce un aumento de permeabilidad de la membrana basal glomerular, lo que motiva un aumento de permeabilidad a las macromoléculas cuya expresión más clara es la aparición de proteinuria. Una de las alteraciones más importantes es la disminución en la

capacidad para retener sodio cuando se restringe su aporte, y la disminución de la capacidad de eliminar sobrecarga de ácido.

Con respecto al metabolismo del agua, el agua total en el organismo decrece con la edad, en el adulto se encuentra entre un 55 y un 60%, esta proporción baja progresivamente a un 50% entre los 75-80 años. La capacidad de concentración urinaria se deteriora. La concentración máxima urinaria a los 80 años se sitúa en 400-500 mOsm/Kg. en comparación a los 1100-1200 mOsm/Kg. a los 30 años en condiciones hipertónicas similares.

No existen criterios claros en la aceptación o rechazo de **injertos renales de donantes con edad avanzada**, dado que la experiencia de los grupos difiere en cuanto a los resultados, probablemente debido a que la edad del donante no puede comportarse como factor único y determinante en la contraindicación de un injerto. Otro factor de confusión es el no encontrar una edad uniforme que nos venga a definir lo que sería un donante marginal, pero en nuestro país y como veremos más adelante son los 60 años en la actualidad, la cifra con que más frecuencia se trabaja, elevando por tanto una década en lo que se considera un donante idóneo en los últimos años. Los datos que justificarían un peor resultado del trasplante con riñones de donantes añosos son fundamentalmente la pérdida de masa nefronal y el deterioro vascular inherente como hemos visto al envejecimiento, con la menor capacidad de respuesta ante agresiones externas, farmacológicas, isquémicas o inmunológicas.

No obstante existen múltiples informes, en los que se comprueba que dichos donantes pueden ser utilizados, con unos resultados excelentes en el corto y medio plazo. Alexander en 1991⁴ estudia los trasplantes realizados a partir de órganos de donantes cadáveres en los Estados Unidos desde octubre de 1987 a diciembre de 1989, llegando a analizar 13.121 pacientes, por grupos el más numeroso lo componen los donantes entre 15 y 45 años (n=8835), entre 45 y 55 años (n=1483), entre 55-65 años (n=707) y por encima de 65 años (n=78). La supervivencia al año del injerto, comparados el grupo de trasplantes con donante, considerado ideal entre los 15 y 45 años, con los grupos de 45-55 y 55-65 años demostró ser estadísticamente diferente, pero esta diferencia que se situó en el 6.1% para el grupo de edad 45-55, y del 8.9% para el grupo 55-65 años, no resultó significativa.

Roels⁵, obtiene resultados semejantes en un estudio en el que los 423 trasplantes realizados entre febrero de 1983 y junio de 1989, son divididos en tres grupos de acuerdo con la edad del donante: el grupo I por debajo de 30 años (n=206), grupo II, entre 30 y 49 años (n=139), y grupo III, por encima de 50 años (n=77), la inmunoterapia se realizó con ciclosporina y esteroides. Se demostró que la no-función inicial del injerto era mayor a medida que se incrementaba la edad del donante, así fue del 18,7%, 30,2% y

31.2% respectivamente. La función renal a los 1,2 y 3 años siguió una correlación inversa con la edad del donante. La media de creatinina en suero al año se incremento de 1.43 mg/dl (grupo I), a 1.65 en el grupo II y 2.1 en el grupo III. Sin embargo, en la supervivencia del injerto al año, dos años, y tres años no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas. Así, la supervivencia del injerto para el grupo de donantes con más edad fue del 89.3%, 83.8% y 80.3%, respectivamente. Los autores concluyen con la sugerencia en que los riñones procedentes de donantes añosos, sean trasplantados preferencialmente en receptores también mayores.

Numerosos autores han llamado la atención en una susceptibilidad mayor de estos riñones al tratamiento inmunosupresor con ciclosporina. Sabater⁶ sobre 46 riñones procedentes de donantes con edades comprendidas entre 55 y 67 años y trasplantados en receptores con una edad media de 30 años, estudia tres grupos: grupo A, recibió azatioprina; grupo B, recibieron ciclosporina y grupo control, grupo C. El 66% presentaron fallo postrasplante. Un 82% de los pacientes presentaban una función aceptable al año del trasplante, siendo los niveles de creatinina media de 2.1 mg/dl en el grupo B, 1.6 mg/dl en el grupo A y de 1.8 en el grupo C.

Como hemos observado con anterioridad, la no-función inmediata de estos riñones parece ser mayor que la observada en riñones procedentes de donantes ideales, en un estudio realizado por Wyner⁷, la disfunción inicial del injerto se aprecia en un 63%, y la relaciona con la supervivencia al año, de este modo encuentra que dicha supervivencia es de un 84% en los riñones con inmediata función y en un 63% de los que sufrieron la disfunción inicial. Los resultados del estudio indican una correlación inversa entre los niveles de creatinina en suero del donante y la supervivencia al año, por lo que recomienda que los riñones de donantes con más de 2 mg/dl de creatinina serica no sean trasplantados y recomienda la biopsia renal a fin de evaluar la morfología renal en orden a seleccionar donantes con características adversas para el trasplante.

Entre las características adversas se encuentra quizás como la más significativa el porcentaje de glomeruloesclerosis. Gaber⁸ ha cuantificado en un 20%, el porcentaje de glomeruloesclerosis que induce un mayor porcentaje de disfunción inicial del injerto y una disminución de la supervivencia del mismo.

En España, se han presentado los resultados de trasplantes con riñones procedentes de donantes añosos de varios grupos, así en el último Congreso Nacional de Urología, 5 comunicaciones se referían a este tipo de trasplantes. Montañés⁹ encuentra que la edad del donante por encima de los 50 años incrementa en más del doble el riesgo de pérdidas del injerto. Queipo¹⁰ sobre 1118 trasplantes renales, estudia dos grupos, el grupo 1 con donantes por debajo de los 60 años, el grupo 2 con donante por encima de 60 años. La supervivencia del injerto al año, 5 años y 10 años son

respectivamente para el grupo 1 del 84, 70 y 24%, mientras que para el segundo grupo fueron del 83, 66 y 34% respectivamente. No encuentran diferencias significativas en la supervivencia del paciente. Martín Muñoz¹¹ presenta los resultados de una serie de trasplantes renales con riñones procedentes de donantes añosos e implantados mediante doble trasplante renal, siguiendo los siguientes criterios: 1) donante mayor de 75 años con menos del 50% de los glomerulos esclerosados, o donante entre 60 y 75 años con un porcentaje de esclerosis glomerular entre el 20-50% y 2) función renal del donante normal. Con un seguimiento medio de 13.55 meses la supervivencia de los injertos es del 92% y la creatinina serica media de los 31 pacientes con injerto o injertos funcionantes es de 1.77 ± 0.75 .

A la vista de estos resultados parece que el resultado del trasplante renal con donante añoso arroja peores resultados globales que los realizados con donante más joven y que el conocimiento previo en la proporción de esclerosis glomerular juega un factor importante, tanto para el pronostico del trasplante, como en la técnica a utilizar. Dado que en otro capitulo del presente libro, se tratara ampliamente la técnica y resultados del implante doble quede únicamente aquí esta pequeña consideración.

En lo referente a los **receptores de mayor edad**, de nuevo la etapa senil ha sido considerada como un factor de riesgo importante, y los 50-55 años fueron considerados como limite superior, traspasados los cuales los enfermos no se beneficiaban del trasplante renal. Simmons y cols¹² en 1971 mantenían que dichos enfermos no debían ser trasplantados, ya que obtenía una supervivencia del paciente e injerto al año del 40% y 20% respectivamente. Sin embargo, la aparición de la ciclosporina comporta una reducción en las dosis de corticosteroides, lo que lleva aparejada una disminución de las complicaciones infecciosas, por otra parte el progresivo adiestramiento en la realización de trasplantes ha resultado en una mejora espectacular en la supervivencia de estos pacientes, así autores como Fehrman¹³ presentan supervivencias del paciente del 71% y del 63% para el injerto al año del trasplante. Roza¹⁴ obtiene supervivencias del paciente y del injerto del 91 y 81% respectivamente.

El hecho conocido del progresivo envejecimiento de la población en los países desarrollados y por ende de los pacientes en insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis es un factor importante a la hora de considerar el trasplante renal en edades avanzadas de la vida. En 1997, la insuficiencia renal crónica tuvo una incidencia de 114 personas por millón de habitantes. Con respecto a la edad, en España un 38% de las insuficiencias renales crónicas se presentan en personas mayores de 65 años, en EEUU un 46% y en Canadá es del 49%. La asociación Europea de Diálisis y Trasplante¹⁵ en 1984 refiere una supervivencia actuarial a 2 años en hemodiálisis del 71% en pacientes de 60 a 69 años, de lo que se puede inferir que el trasplante renal, a la vista de las supervivencias anteriormente reseñadas mejoraría la espe-

ranza de vida en pacientes mayores sometidos a hemodiálisis, aunque aparentemente lo que sería rotunda sería la mejora en la calidad de vida de estos pacientes.

A fin de explicar los excelentes resultados obtenidos en el trasplante en estas circunstancias, se aduce la menor incidencia de rechazo agudo en este grupo de edad, dato que se vertebra en el hecho de una mayor tolerancia o ausencia de respuesta inmune frente al injerto, este estado, denominado inmunosenecia¹⁶ se encuentra caracterizado porque mientras el número total de linfocitos T no se modifica, si lo hacen las subpoblaciones, los T-Helper están aumentados, mientras que los T-supresores se encuentran disminuidos. El número de linfocitos B está conservado. Existe un defecto de la inmunidad celular que se pone de manifiesto por un defecto de la respuesta proliferativa a antígenos. Todo esto hace que, mientras que en pacientes más jóvenes las pérdidas renales de causa inmunológica, son las más frecuentes, en el caso de los pacientes añosos, la muerte del enfermo, con riñón funcionante sería la causa más frecuente de pérdida del injerto.

Por tanto los conceptos de inmunosupresión conllevan mejores tasas de supervivencia y con ella la aparición de complicaciones hasta ahora poco conocidas, así Penn¹⁷ revela que la incidencia de cáncer aumenta de un 3% en el primer año a un 14% a los 5 años y a un 49% a los 14 años, el patrón de las neoplasias, con la tendencia a trasplantar en pacientes mayores de 50 años tiende a cambiar, y los cánceres asociados con el envejecimiento posiblemente se verán con más frecuencia.

Hermida¹⁸, sobre 477 trasplantes, encuentra 41 pacientes que han desarrollado al menos una neoplasia, resultando la edad y el sexo variables estadísticamente significativas en el desarrollo de una neoplasia, por lo tanto los receptores de trasplante con más edad en el momento de la cirugía y sobre todo si son varones tienen más riesgo de desarrollar un cáncer. A modo de ejemplo, en nuestro servicio hemos diagnosticado 4 cánceres de próstata entre los pacientes trasplantados, 3 de ellos tenían más de 60 años en el momento de la cirugía.

Otro aspecto, a nuestro juicio, fundamental en este tipo de trasplantes viene dado del análisis de las causas de muerte, de entre ellas destacan los accidentes cerebrovasculares, esto conduce a la mayoría de los autores a realizar un estricto estudio pretrasplante

A continuación pasaremos ha mostrar la **experiencia acumulada en la Unidad de trasplante del Hospital Clínico San Carlos de Madrid**, en el trasplante renal en pacientes añosos:

Entre marzo de 1991 y diciembre de 1997 se realizaron en nuestro hospital 83 **trasplantes en pacientes mayores de 60 años**, 20 de los cuales y en el momento del implante tenían más de 65 años, como grupo control se utilizaron los 477 trasplantes realizados entre los años 1980 y 1996, una vez excluidos los pacientes motivo del estudio.

Todos recibieron injertos procedentes de cadáveres y tratados con dos tipos de inmunosupresión, en ambos se incluía la ciclosporina.

La técnica quirúrgica, consistió en anastomosis termino lateral de arteria y venas renales a ilíacas externas, con anastomosis ureterovesical extravescical según técnica de Woodruff en 14 pacientes. Se empleo una técnica de implantación en bloque en 6 pacientes.

La función renal fue evaluada usando métodos bioquímicos estándar, siendo los injertos seguidos de forma regular mediante ultrasonidos.

El análisis de supervivencia se realizo mediante el método de Kaplan-Meyer y para la comparación de curvas se utilizo el test exacto de Breslow.

La edad media de los donantes es de 26,05 (11 meses- 53 años). La técnica utilizada para la extracción fue multiorgánica en 7 casos, renal en 7, en parada cardiorespiratoria 3 y desconocemos la técnica en otros 3 casos. Tiempo de isquemia fría de 20,1 horas. Las causas de muerte fueron las siguientes: traumatismo craneoencefálico en 9, encefalopatía anoxica en 3, infarto de miocardio en 3, desconocido en y meningioma y hemorragia cerebral en 1 respectivamente.

La edad del receptor se situó en 66,8 años (65-72). Por sexos predominan las mujeres (11:9). El tiempo de diálisis previo al trasplante es de 62.2 meses. En dos pacientes se trataba de un segundo trasplante, 15 recibieron transfusiones previas y el numero de identidades HLA es de 2,4.

Como patología acompañante, cabe destacar el diagnostico previo al trasplante de hipertensión arterial en 15 casos, valvulopatía en 4, hepatopatía en 3, angor en 2 y fibrilación auricular y prostatismo en 1.

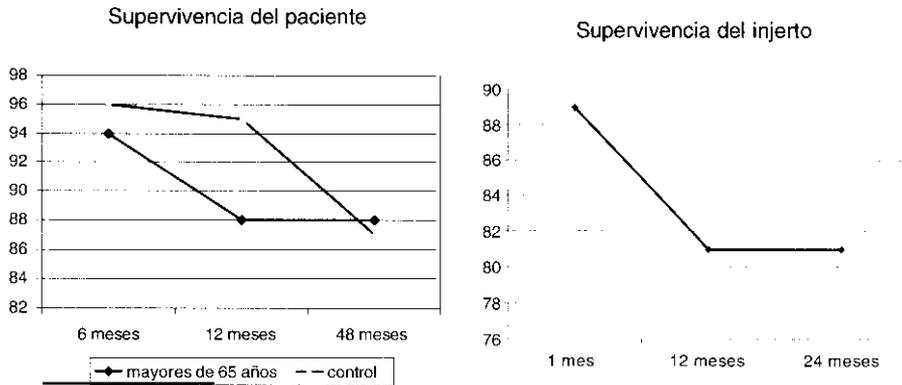
Las complicaciones observadas fueron infección urinaria y respiratoria en 3 ocasiones respectivamente, se presentaron 3 hematomas, 1 subcapsular y 2 perirrenales, 1 fistula, 1 angor pectoris, 2 tromboembolismos pulmonares, 1 trombosis arterial y en el seguimiento posterior se descubrieron 2 carcinomas de próstata.

Se requirió diálisis postrasplante en 9 pacientes con una media de sesiones de 5.7. el diagnostico de rechazo agudo se estableció en 4 ocasiones, 2 tratadas con corticoides y 2 con OKT3.

Entre los estudios analíticos destaca una creatinina sérica al primer mes de 1.9 mg/dl, situándose al año en 1.4 mg/dl. El aclaramiento de creatinina al mes era de del 46,7 y al final del primer año de 61,5 ml/min.

La supervivencia del paciente es la siguiente, a los 6 meses de 94%, al año del 88%, a los 48 meses del 88%. Dos pacientes fallecieron en el transcurso del primer año, 1 por muerte súbita a los 8 meses y el otro por parada cardiorespiratoria y neumonía a los 4 meses, posteriormente y a los 4 años falleció otro paciente por sepsis. La supervivencia en el grupo control fue del 96% a los 6 meses, del 95% al año y del 87% a los 48 meses (p 0.26 n.s) riesgo relativo del 2.6 con un índice de confianza del 95%.

La probabilidad acumulada de injerto funcionante al mes fue del 95 %, a los 3 meses del 90%, a los 12 meses del 84% y a los 48 meses del 84%. La supervivencia del grupo control se encuentra al mes en el 93%, en el 87% a los 3 meses, del 84% a los 12 meses y del 78% a los 48 meses. (p 0.76 n.s)



En lo referente al **trasplante renal con órganos procedentes de donantes añosos**, en nuestra unidad de los 477 trasplantes realizados entre 1980 y diciembre de 1996, se realizaron 25 con riñones procedentes de donantes mayores de 65 años, de los cuales 7 se han perdido para el seguimiento.

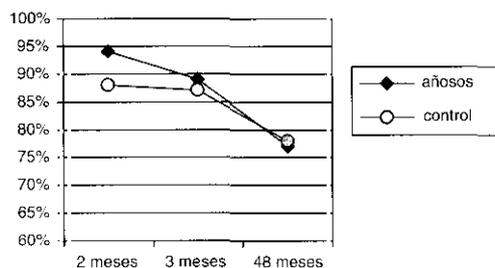
La edad media de los donantes fue de 68.8 años (65-76). La técnica de extracción fue multiorganica en el 25% de los casos y solo renal en el resto. El tiempo medio de isquemia fría se elevó a 17.2 horas y la creatinina sérica del donante a 0.74mg/dl. Las causas de muerte fueron un 13% hemorragia cerebral, un 18% traumatismo craneoencefalico, un 13% politraumatismo un 19% anoxia cerebral y en un 37% desconocida. La edad media del receptor es de 51.6 años (31-63) y el tiempo medio de diálisis de 54.6 meses (6-198 meses).

La técnica quirúrgica fue la habitual con implantación en fosa iliaca derecha en 16 pacientes y en fosa iliaca izquierda por ser segundo injerto en 2 ocasiones. Entre las complicaciones destacaron dos uropatías obstructivas y una fístula ureteral que requirieron reimplantación ureterovesical, además de un hematoma que requirió exploración quirúrgica.

De los parámetros analíticos destacan una creatinina al mes del 3.4 mg/dl, a los 6 meses del 3.03 y a los 12 meses del 2.2mg/dl. El aclaramiento de creatinina era del 45.2 ml/min al mes evolucionando al 49.2 a los 6 meses y a 59.5 al año.

La supervivencia actuarial de los pacientes a los 2 meses fue del 94% frente al 98% del grupo control. A los 12 meses se sitúa en 94% versus 94%.

La supervivencia del injerto a los 2 meses es del 94% frente al 88% del grupo control, a los 3 meses 89% versus 87%, y a los 48 meses 77% frente al 78%



BIBLIOGRAFÍA

1. RIVERA CASADO, JM. «Características generales del paciente geriátrico». En Cirugía Urológica de alto riesgo en el anciano. Clínicas urológicas de la Complutense. Madrid 1994
2. MACÍAS NÚÑEZ J.: «Cambios del tracto urinario superior ligados al envejecimiento». En Cirugía Urológica de alto riesgo en el anciano. Clínicas Urológicas de la Complutense. Madrid 1994
3. ROWE, JW; ANDRES R; TOBIN JD Y COLS: J. Gerontol 31:155, 1976
4. ALEXANDER, JW; VAUGHN, WK AND CARYE MA.: «The use of marginal donors for organ transplantation: the older and younger donors». Transplant Proc. 23:905, 1991
5. ROELS, LY.; VANRENTERGHEM, MW.; CHRISTIAENS, JG Y COLS.: «The aging kidney donor: Another answer to organ shortage?». Transplant Proc, 22:368, 1990
6. SABATER, R.; ESPINEL, E.; LLOVERAS; J.Y COLS. «Renal function in recipients of kidney allografts from elderly donors: a multicenter study». Transplant Proc, 20:774, 1988
7. WYNER, LM.; MC ELROY, JB.; HODGE, EE, ET AL. « Use of kidneys from older cadaver donors for renal transplantation». Urology, 41:107, 1993
8. Gaber, LW; Moore, LW; Alloway, RR et al: «Glomeruloesclerosis as a determinant of posttransplant function of older donor renal allografts». Transplantation, 60: 334-339, 1995
9. MONTAÑÉS, P; ROCHA, JL; MEDINA, R Y COLS: «Factores pronósticos del trasplante renal. Experiencia de nuestro grupo». Libro de Abstract al LXIV Congreso Nacional de Urología. Zaragoza 1999
10. QUEIPO, JA; BUDIA, A; SÁNCHEZ, J Y COLS: «Evolución del trasplante renal con donante cadáver de edad avanzada». Libro de Abstract al LXIV. Congreso Nacional de Urología. Zaragoza 1999
11. MARTÍN MUÑOZ, M; VILLACAMPA AUBA, F; TEJIDO SÁNCHEZ, A Y COLS: «Experiencia en doble trasplante renal simultáneo de donantes de edad avanzada.

- Evaluación de 32 casos consecutivos en dos años». Libro de Abstract al LXIV Congreso Nacional de Urología. Zaragoza 1999.
12. SIMMONS, RL; KJELLSTRAND, CM; BUSELMEIER, TJ Y COLS «Renal Transplantation in high-risk patients». Arch. Surg., 103:290,1971
 13. FEHRMAN, I; BRATTSTROM, C; DURAJ, F Y COLS: « Kidney transplantation in patients between 65 and 75 years of age». Transplant Proc., 21:2.018, 1989
 14. ROZA, A; GALLAGHER-LEPACK, S; JOHNSON, CP: Renal Transplantation in patients more than 65 years old. , Transplantation, 48: 689, 1989.
 15. JACOBS, C; DIALLO, A; BALAS, EH Y COLS: « maintenance haemodialysis treatment in patients aged over 60 years. Demographic profile, clinical aspects and outcome». Proc. Eur. Dial. Transplant Ass., 21:477,1984
 16. GIL GREGORIO, P: «Fisiología del envejecimiento y su influencia ante la cirugía» en Cirugía urológica de alto riesgo en el anciano. Clínicas urológicas de la Complutense. Madrid 1994
 17. PENN, I: « Post-transplant malignances». World J. Urol., 6:125,1988
 18. HERMIDA GUTIÉRREZ, JE.: «Neoplasias en pacientes con trasplante renal». Tesis Doctoral. Universidad Complutense. Madrid 1998.