

Ciclosporina: La experiencia de Oxford

J. Chapman, M. Arias*, R. Marcén** y P. J. Morris

Nuffield Department of Surgery, University of Oxford,
John Radcliffe Hospital, Headington,
Oxford, England

* Servicio de Nefrología. Hospital Nacional Valdecilla. ** Servicio de Nefrología. Centro Especial Ramón y Cajal.

RESUMEN

La ciclosporina (Cy) se ha venido usando en Oxford como agente inmunosupresor para el trasplante renal desde hace cuatro años. En la mayoría de los casos se ha utilizado como único fármaco durante los primeros noventa días postrasplante, pasándose después a azatioprina y prednisolona (AP). Este protocolo se diseñó para aprovechar las ventajas potenciales de la Cy en el período crucial de las primeras semanas postrasplante, sin los problemas a largo plazo de la nefrotoxicidad crónica y el alto coste económico. El primer ensayo controlado comparando la Cy durante noventa días, seguida de conversión a AP en los trasplantes de cadáver DR incompatibles y que presentaran diuresis en las seis primeras horas, demostró que la Cy no presentaba ninguna desventaja. Por tanto, se comenzó el segundo ensayo controlado, en el que entraron todos los pacientes receptores de un riñón de cadáver sin exclusión por el tipaje ni la presencia de diuresis precoz.

Este protocolo se ha cerrado recientemente y el análisis definitivo de los resultados deberá hacerse después de un período de seguimiento apropiado. Los resultados preliminares se presentaron en la X Reunión de la Sociedad de Trasplantes, mostrando que la supervivencia del injerto era un 12% mejor a un año y 20% mejor a dos años en el grupo tratado con Cy comparado con el tratado con AP. Un análisis más detallado demuestra que la mayor parte de esta mejoría se debe a un 49% de diferencia, a uno y dos años, en los pacientes que recibían un retrasplante.

Los pacientes del grupo de la Cy presentaban una función inicial ligeramente peor, con un 48% de injertos no funcionantes al séptimo día, comparado con un 36% en el grupo de la AP. Un 19% de los pacientes presentaron episodios de rechazo agudo, con las características clínicas clásicas, en las dos semanas siguientes a la conversión, respondiendo todos menos uno al tratamiento con metilprednisolona.

Se discute la nefrotoxicidad por Cy y otros factores no deseados y se presenta una breve revisión de la farmacocinética y algunas de las dificultades prácticas encontradas en su manejo.

Palabras clave: **Ciclosporina. Trasplante renal. Nefrotoxicidad.**

Correspondencia: Dr. M. Arias.
Hospital Marqués de Valdecilla.
39008 Santander.

Recibido: 1-IV-85.
En forma definitiva: 26-VI-85.
Aceptado: 9-IX-85.

CYCLOSPORINE, OXFORD'S EXPERIENCE

SUMMARY

Cyclosporine (Cy) has been used as an immunosuppressive agent for renal transplantation in Oxford for the last 4 years. In a majority it has been the sole immunosuppressant for the first 90 days after transplantation with subsequent conversion to azathioprine and prednisolone (AP). This protocol was designed to yield the potential advantages of Cy in the crucial early weeks after transplantation, without the long term problems of chronic nephrotoxicity and high cost. The first trial comparing Cy for 90 days followed by conversion, with AP in cadaver donor allografts that were HLA DR locus incompatible and diuresing at 6 hours, showed no disadvantage for the Cy regime. The second trial was therefore begun and recruited patients receiving cadaver donor kidneys without exclusion for matching or initial function. The last patient has recently been entered into this trial and analysis of the outcomes will be performed after a reasonable follow up period. A preview of the results was presented at the 10th Transplantation Society meeting, and showed that graft survival was 12% better at 1 year and 20% better at 2 years in Cy treated patients compared to those treated with AP. More detailed analysis reveals that much of this improvement resides in the 49% difference at 1 and 2 years in patients receiving regrafts. Cy treated patients have slightly worse initial function with 48% non-function at 7 days compared with 36% with AP. Classical acute rejection episodes occurred in 19% of patients in the two weeks following conversion, all but one responding to methyl-prednisolone or reconversion to Cy. The profile of Cy nephrotoxicity and other side effects are discussed and a brief review is presented of Cy pharmacokinetics and some of the practical difficulties encountered in the use of the drug.

Key words: *Cyclosporine. Renal transplantation. Nephrotoxicity.*

Introducción

La ciclosporina (Cy) es un potente agente inmunosupresor que se aisló inicialmente de dos cepas de hongos y posteriormente producida del *Tolypocladium inflatum*. El efecto antifúngico para el que se había investigado se demostró pronto que era muy escaso, objetivándose, sin embargo, su actividad inmunosupresora. La Cy tiene un peso molecular de 1.200 y está compuesta de 11 aminoácidos que, por su naturaleza hidrofóbica, la hacen soluble únicamente en solventes orgánicos y lípidos e insoluble en agua. La primera demostración de su capacidad inmunosupresora fue comunicada por Borel^{1, 2} y seguida de gran número de estudios sobre trasplante de diversos órganos en diferentes especies animales. La Cy dada a ratas, por ejemplo, a 10 mg/kg/día durante los primeros catorce días postrasplante, prolonga indefinidamente un trasplante renal que de otra manera sería rechazado rápidamente³. Tras la demostración de su acción en una gran variedad de modelos experimentales, el primer ensayo clínico en trasplantes renales se realizó en Cambridge⁴.

Sus resultados iniciales animaron a un gran número de centros de todo el mundo a realizar estudios muy detallados experimentales y clínicos de este fármaco. El propósito de este trabajo es presentar la experiencia clínica obtenida en Oxford y realizar una breve revisión de los problemas prácticos que se han encontrado en el uso de la Cy.

Protocolos de Oxford

Cuando se empezó a usar la Cy en Oxford se esperaba que sería más efectiva que la azathioprina más prednisolona (AP), particularmente en el postrasplante inmediato. La preocupación para empezar a usarla derivaba de dos problemas que se habían observado en los primeros pacientes: el riesgo de linfomas y la nefrotoxicidad. En Oxford se había demostrado con un modelo experimental de trasplante renal en perros que la conversión de Cy a AP era una opción posible⁵. Se esperaba, por tanto, que el uso de Cy solamente los primeros noventa días proporcionaría ventajas en el período inicial y evitaría los problemas que aparecían con el tratamiento a largo plazo. Ac-

tualmente la nefrotoxicidad crónica continúa siendo una razón válida para el tratamiento durante poco tiempo, pero el riesgo de linfoma, sin embargo, parece haber estado asociado con grados muy altos de inmunosupresión alcanzados en los primeros enfermos. El precio de la Cy podría influir actualmente también en favor del uso por tiempo limitado en muchos centros.

El primer protocolo para comparar Cy con AP incluía únicamente pacientes que recibían un riñón de cadáver DR incompatible que hubiera iniciado la diuresis en las primeras seis horas tras la operación. La razón para excluir los riñones compatibles en el locus DR fue que en este grupo los resultados de Oxford eran excelentes con el tratamiento convencional y no necesitaban una alternativa. Los enfermos sin diuresis inicial se excluyeron debido a la posibilidad de que los riñones con necrosis tubular aguda podrían ir mal con Cy. Los pacientes tratados con Cy que precisaron tratamiento con bolus de metilprednisolona en tres episodios separados de rechazo se consideraron fracasos de la terapéutica y fueron convertidos a AP, y el resto se cambió de cualquier forma a los noventa días. Los resultados de los 35 pacientes del primer protocolo no demostraron diferencias en la supervivencia de los injertos ni de los pacientes entre los dos grupos de tratamiento⁶.

Por ello se diseñó un segundo protocolo en el que entraron todos los trasplantes de riñón de cadáver sin exclusiones por el tipaje o la función inicial. Los enfermos se distribuyeron al azar, antes de la operación, en los grupos Cy o AP del protocolo. Igual que en el primero, los pacientes tratados con Cy recibieron 10 mg/kg por vía intravenosa durante la operación y comenzaron con Cy oral a la dosis de 17 mg/kg/día el día del trasplante, reduciéndose posteriormente según el esquema de la tabla I. Los pacientes del grupo de Cy que fueron tratados por tres episodios de rechazo recibieron prednisolona oral a la dosis de 20 mg/día. Tres tipos de pacientes no entraron en el protocolo: los que recibieron un riñón de vivo, porque la buena supervivencia no justificaba una alternativa a la AP; los diabéticos que recibieron un trasplante simultáneo de riñón y páncreas y un grupo de pacientes que se trasplantaron con una prueba cruzada positiva utilizando sueros de al menos un año antes del trasplante, siendo la misma prueba con suero actual negativa. Todos los pacientes de estos dos últimos grupos fueron tratados con Cy y prednisolona.

En un estudio aparte, un pequeño grupo de diez pacientes ha pasado, hasta ahora, de AP durante largo tiempo a Cy debido a efectos secundarios de dicha terapéutica convencional. Todos tenían injertos funcionantes en el momento de la conversión, durante períodos que variaban entre tres y ocho años.

La Cy se ha usado en un total de 125 trasplantes

Tabla I. Pautas actuales de tratamiento con ciclosporina en Oxford.

Protocolo II

Grupo de ciclosporina:

Peroperatorio	10 mg/kg/día i.v.
Días 1-30	17,5 mg/kg/día oral
31-60	15 mg/kg/día oral
61-90	12,5 mg/kg/día oral
Día 90	Conversión a Aza 2,5 mg/kg/día Pred 20 mg/kg/día

Grupo de azatioprina:

Días 1 y siguientes	Aza 2,5 mg/kg.
Días 1-60	Pred 30 mg/día.
61-75	Pred 25 mg/día.
76-90	Pred 20 mg/día.

Nota.—La dosis de azatioprina se regula según el recuento de leucocitos y plaquetas.

La dosis de prednisolona se reduce 1 mg/2 semanas a partir del día 90 en los dos grupos.

La dosis de Cy se reduce en caso de nefrotoxicidad en 2 mg/kg/día.

Tratamiento de la crisis de rechazo aguda: 0,5 g. de metilprednisolona durante 3 a 5 días en los dos grupos.

renales en Oxford. La mayoría han sido tratados durante noventa días y convertidos a AP, pero 25 pacientes han recibido Cy por períodos más largos por diferentes motivos.

Farmacocinética de la ciclosporina

La Cy, por sus propiedades hidrofóbicas, se disuelve en miogliol a una concentración de 100 mg/ml para la administración oral. Para asegurar una dosificación correcta y un sabor tolerable se diluye generalmente en proporción 10 a 1 en leche o zumo de naranja. Si se usan dispensadores ordinarios de plástico, hasta la mitad de la dosis puede quedar adherida a sus paredes.

Los niveles de Cy en sangre o plasma se pueden medir por radioinmunoensayo (RIA)⁷ o por cromatografía líquida de alta eficacia. El primer método, que es el que se usa en Oxford, detecta tanto el compuesto inicial como sus metabolitos, mientras que el segundo mide solamente el compuesto original. Los estudios farmacocinéticos han sido posibles desde la introducción del RIA. La absorción del fármaco tiene variaciones individuales y depende parcialmente de si se ha tomado en ayunas o con una comida. La biodisponibilidad del medicamento es pobre antes del trasplante renal, pero mejora en los meses siguientes. El pico máximo de concentración se alcanza, en suero y en sangre total, de dos a cuatro horas después de una dosis oral y entre treinta y sesenta minutos después de una inyección intravenosa, volviéndose al nivel de mantenimiento en unas doce horas. La distribución de la droga en el organismo es un reflejo de su liposolubilidad⁸. En la sangre, el 50% del fárma-

co va unido a los eritrocitos, 10-20% a los leucocitos y 30-40% en el plasma unido a las lipoproteínas. La medida de la concentración plasmática puede influenciarse marcadamente si se deja la muestra a temperatura ambiente más de unos minutos, porque la Cy es captada por la superficie de los eritrocitos. La excreción renal del compuesto inicial es solamente el 0,1% de la dosis administrada. La Cy se transforma en el hígado en un gran número de metabolitos, de los que alrededor de un 6% son excretados por vía renal, mientras que la gran mayoría lo hacen por la bilis. Por tanto, la función de un trasplante renal o la diálisis⁹ tienen poco efecto sobre los niveles farmacológicos, pero una enfermedad hepática coexistente, un trasplante hepático o drogas que actúan sobre el metabolismo hepático sí producen efectos muy importantes sobre dichos niveles. Se ha demostrado que la difenilhidantoína¹⁰ y la rifampicina¹¹ disminuyen los niveles plasmáticos de Cy, probablemente por inducción del sistema enzimático del citocromo P450. El ketoconazol¹², la metilprednisolona¹³ y la cimetidina¹⁴ aumentan dichos niveles. Por otra parte, la Cy se ha demostrado que disminuye el ritmo de aclaramiento de la prednisolona oral durante meses¹⁵. Un gran número de fármacos son sinérgicos en cuanto a la nefrotoxicidad de la Cy: anfotericina B¹⁶, co-trimoxazol¹⁷, gentamicina¹⁸, furosemida¹⁹ y melfalan²⁰.

La correlación entre los niveles farmacológicos y los efectos secundarios es muy escasa y se observa únicamente en grupos de enfermos y no en casos individuales. Intentamos alcanzar niveles séricos de mantenimiento entre 100-400 ng/ml. en el postrasplante precoz. Sin embargo, sólo se realizaron cambios en el protocolo estándar cuando los niveles no eran detectables o existía evidencia clara de nefrotoxicidad.

Debido a la variable biodisponibilidad, interacciones farmacológicas, pobre correlación de los niveles sanguíneos y gran espectro de efectos secundarios —particularmente nefrotoxicidad—, la Cy es un medicamento de manejo complicado en la práctica clínica.

Evolución del trasplante

El segundo protocolo de Oxford ha sido cerrado recientemente, y en él se compara la Cy con la terapéutica convencional. Aunque falta algún tiempo para que el último paciente sea convertido y más aún para que exista un tiempo de evolución suficiente, los resultados preliminares se presentaron recientemente en el X Congreso Internacional de la Sociedad de Trasplantes²¹. La supervivencia de los pacientes en los dos grupos fue de 90% a un año.

Las figuras 1 a 4 muestran las curvas de supervivencia actuarial del injerto en esta etapa del ensayo controlado. Se puede ver que existe una diferencia apreciable en la supervivencia del injerto comparan-

do la Cy con la AP (fig. 1). Un análisis más detallado muestra que la mayor diferencia entre los dos esquemas de tratamiento proviene de la mejor supervivencia de los injertos en los pacientes que recibían segundos o terceros trasplantes tratados con Cy (fig. 2). Las diferencias de 7% a un año y 16% a dos años en la supervivencia del primer injerto de cadáver no es estadísticamente significativa (fig. 3). Aunque el número es pequeño, la supervivencia del riñón trasplantado es mejor en los pacientes tratados con Cy que habían sido transfundidos previamente que en los que no lo fueron (fig. 4). Este dato va en contra de los que creen que el tratamiento con Cy puede obviar la necesidad de transfusiones previas.

El protocolo de conversión a los noventa días ha dado lugar a episodios de rechazo agudo en un 19% de los pacientes convertidos. Estos episodios de rechazo son clínicamente indistinguibles de los rechazos precoces de los pacientes tratados con terapéutica convencional, con fiebre, dolor, aumento de volumen del injerto, oliguria y ascenso rápido de la creatinina. Aunque la mayoría de los rechazos respondieron rápidamente al tratamiento con bolus de metilprednisolona, un pequeño número de pacientes, tres, fueron reconvertidos a Cy por mala respuesta y un injerto se perdió en el período de conversión.

Función renal

La función renal inicial después del trasplante, definida por ausencia del descenso de la creatinina antes del séptimo día postrasplante, es peor en los pacientes tratados con Cy (48%) que en los tratados con AP (36%). Los valores medios de creatinina como grupo (fig. 5) son similares el día 14.º, pero se separan desde el día 28.º hasta la conversión, con una diferencia de unos 50-60 µm/l. entre los dos esquemas de tratamiento. Después de la conversión a AP, la creatinina cae rápidamente en diez-catorce días a un nivel comparable al de los pacientes que nunca recibieron Cy.

El deterioro brusco de la función renal en el período precoz postrasplante en los pacientes que reciben Cy puede deberse, entre otras causas, a nefrotoxicidad o rechazo. Diferentes grupos han tratado de encontrar métodos clínicos, medidas de niveles farmacológicos o diferencias histológicas para distinguir estas situaciones. En la experiencia de Oxford, la histología renal no proporciona datos definitivos de nefrotoxicidad aguda²². Mientras que los niveles indetectables de Cy pueden ser válidos en el diagnóstico de rechazo, los niveles elevados no tienen valor para predecir la nefrotoxicidad. Ambas situaciones pueden responder parcialmente a bolus de metilprednisolona, por lo que el signo más válido es, retrospectivamente, la respuesta a la reducción de la dosis de Cy. Son también datos clínicos que ayudan para el diagnóstico de nefrotoxicidad la hipercaliemia, la

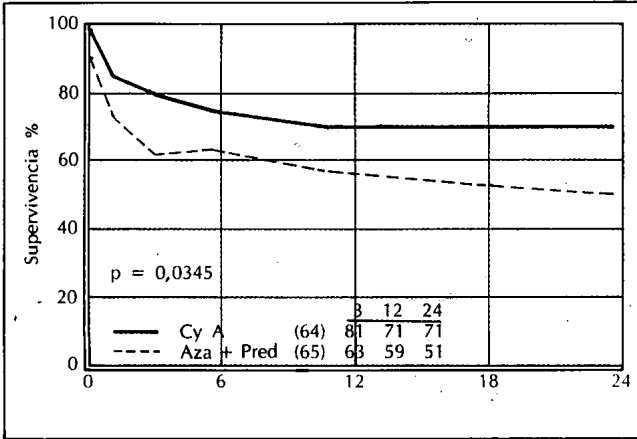


Fig. 1.—Supervivencia del injerto en el protocolo II de ciclosporina de Oxford, comparándola con azatioprina y prednisolona.

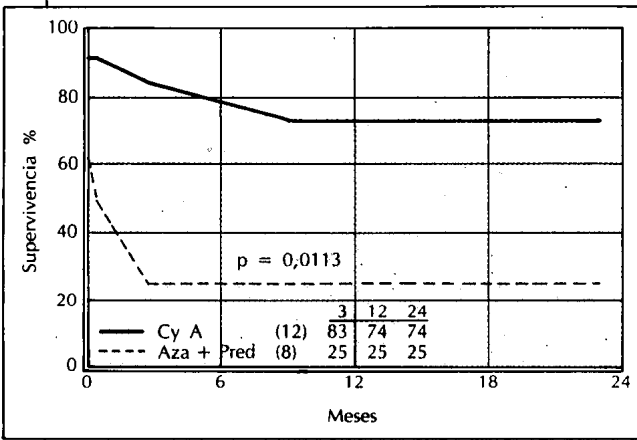


Fig. 2.—Supervivencia del injerto en caso de retraspante en el protocolo II de Oxford, comparando ciclosporina con azatioprina y prednisolona.

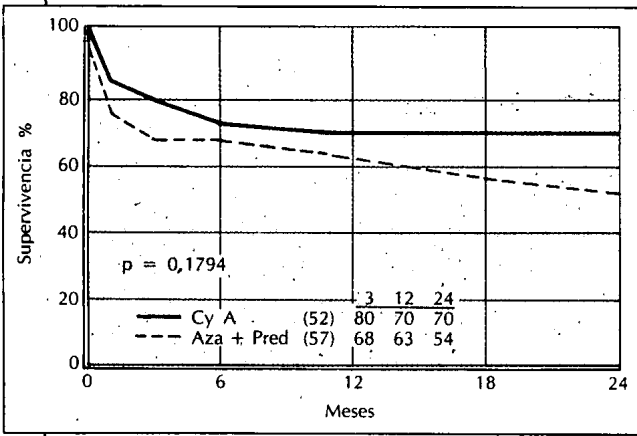


Fig. 3.—Supervivencia del injerto de primeros trasplantes comparando ciclosporina con azatioprina y prednisolona, protocolo II de Oxford.

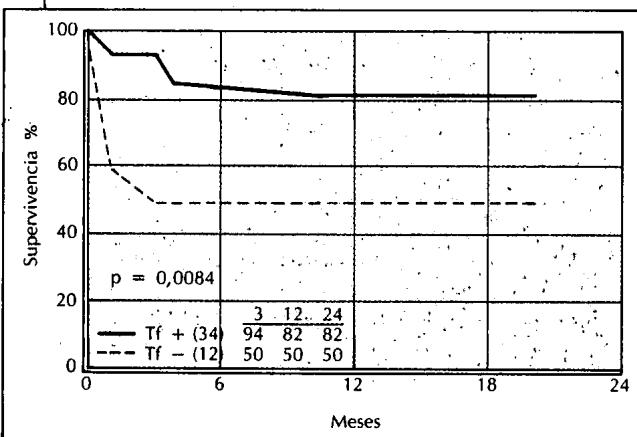


Fig. 4.—Supervivencia del injerto en el grupo de ciclosporina del protocolo II de Oxford en pacientes transfundidos y no transfundidos.

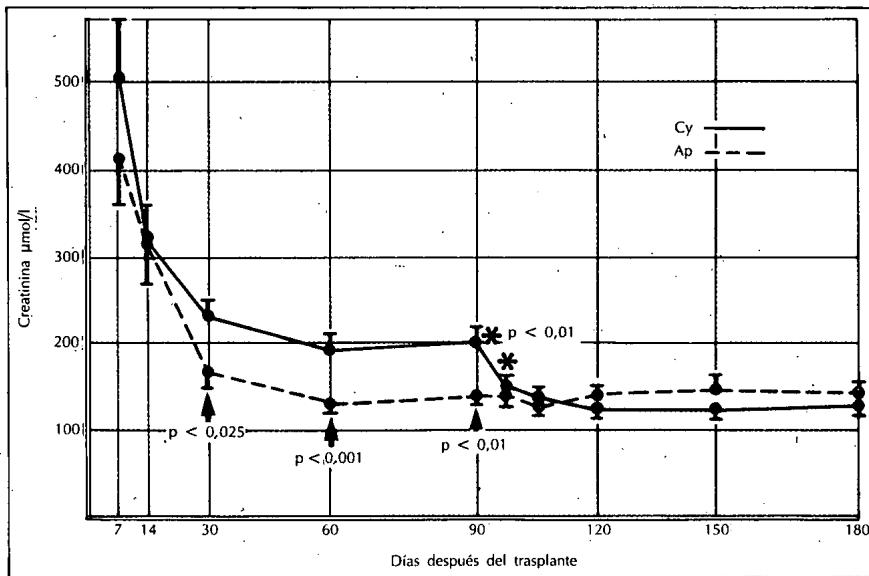


Fig. 5.—Creatinina plasmática (µmol/l) después del trasplante, comparando ciclosporina con azatioprina y prednisolona, protocolo II de Oxford. Los resultados se expresan en media ± ESM.

acidosis metabólica²³ y los niveles elevados de ácido úrico²⁴.

La nefrotoxicidad crónica continúa siendo un motivo de preocupación para la terapéutica a largo plazo, particularmente después de las publicaciones referentes al uso de Cy en el trasplante cardíaco²⁵. En los pacientes que fueron convertidos de Ap a Cy, el seguimiento a largo plazo ha demostrado en el grupo un deterioro sostenido de la función renal. Se han perdido dos injertos, uno por recidiva de glomerulonefritis y otro con una histología compatible con rechazo crónico. La media de la creatinina subió de 120 µmol/l antes de la conversión a 170 µmol/l a los tres meses, 205 µmol/l a los doce meses y 221 µmol/l dieciocho meses después. En este grupo se administró Cy 20 mg/kg/día oral una semana, 10 mg/kg/día la siguiente, descendiendo hasta una dosis entre 3 y 7 mg/kg/día seis semanas después.

Efectos secundarios de la ciclosporina

La nefrotoxicidad es indudablemente el principal problema, pero existen además bastantes otros efectos secundarios que pueden ser molestos. El sabor del fármaco no es agradable y bastantes pacientes presentan alteraciones gastrointestinales leves en los primeros días de administración de la droga. Estos problemas desaparecen rápidamente, pero han provocado que dos o tres pacientes siguieran mal el tratamiento.

La afectación de la piel por la Cy es importante y casi todos los pacientes presentan hipertrichosis en algún grado. A la mayoría de los varones no les preocupa o incluso les agrada este exagerado crecimiento del pelo; sin embargo, sí es desagradable para las

mujeres. Algunos enfermos han notado anomalías del crecimiento de las uñas, pero el efecto secundario más preocupante ha sido el desarrollo de carcinomas de células escamosas de la piel en dos de los 10 pacientes convertidos de AP a Cy a largo plazo. La hipertrofia gingival, asociada siempre a mala higiene dental, aunque se ha visto, no ha presentado mayores problemas.

Al contrario que la AP, la Cy tiene muy poco efecto sobre la médula ósea y rara vez se observa leucopenia o plaquetopenia. Puede aparecer hepatotoxicidad con elevación de enzimas hepáticas y de la bilirrubina, pero lo más frecuente es un ascenso aislado de la fosfatasa alcalina, que puede ser de origen óseo y no hepático²⁷.

Sólo un enfermo de Oxford ha presentado convulsiones. Un estudio muy reciente realizado en Seattle²⁸ ha establecido una correlación entre hipomagnesemia y neurotoxicidad, y el análisis retrospectivo de nuestro único caso ha mostrado niveles bajos de magnesio en el momento de las convulsiones. Algunos pacientes presentan parestesias y temblor sin evidencia clínica de neuropatía, que, afortunadamente, se resuelven espontáneamente o tras una reducción moderada de la dosis.

Coste económico

El coste económico para la farmacia del hospital de un año de tratamiento de los enfermos en AP es de 500 libras esterlinas para un paciente de 70 kg con una dosis estándar de azatioprina (2,5 mg/kg/día). Con el protocolo (tabla I) de Oxford, los noventa días de ciclosporina cuestan 1.730 libras, y el total del año, tras la conversión a AP, 2.320 libras. Si el paciente sigue todo el año con Cy a una dosis de

10 mg/kg/día, el coste del primer año es de 5.200 libras, o de 4.350 si la dosis se redujera a 7,5 mg/kg/día.

Un costo aproximado del fármaco en España podría evaluarse multiplicando por 200 (cambio de la libra esterlina a pesetas en diciembre de 1984) el costo en el Reino Unido.

Conclusión

La ciclosporina es una alternativa válida a la azatioprina más prednisona, proporcionando unas supervivencias comparables de pacientes e injertos. Sin embargo, igual que la mayor parte de los fármacos eficaces, provoca efectos secundarios que dificultan su utilización.

El protocolo de Oxford, usando ciclosporina durante noventa días, se ha diseñado fundamentalmente por el problema de la nefrotoxicidad. Cuando se analice de forma definitiva el segundo protocolo se podrán contestar algunas preguntas que plantea este abordaje al problema. Basándose en la experiencia obtenida hasta la fecha, pensamos que para la mayoría de los enfermos la utilización de Cy durante noventa días seguida de conversión a AP es un tratamiento práctico con un costo razonable, tanto en términos clínicos como económicos, con un escaso, pero existente, riesgo para el riñón trasplantado en el momento de la conversión.

El tratamiento a largo plazo puede ser necesario en los rechazos muy severos en el momento del cambio a AP y puede ser una mejor opción para los pacientes que reciben el segundo trasplante. La nefrotoxicidad de la Cy en tratamiento prolongado debe ser aclarada mediante una utilización prudente y selectiva de este tipo de terapéutica.

Bibliografía

- Borel JF, Feurer C, Gluber HU y Stahelin H: Biological effects of Cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents and Actions* 6:468-475, 1976.
- Borel JF, Feurer C, Magnee C y Stahelin H: Effects of the new anti-lymphocyte peptide Cyclosporin A in animals. *Immunology* 32:1017-1025, 1977.
- Homan WP, Fabre JW, Williams KA, Millard PR y Morris PJ: Studies on the immunosuppressive properties of Cyclosporin A in rats receiving renal allografts. *Transplantation* 29:361-380, 1980.
- Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S y Lewis P: Cyclosporin A as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
- Homan WP, French ME, Millard PJ y Morris PJ: A study of eleven drug regimes using Cyclosporin A to suppress renal allograft rejection in the dog. *Transplant Proc* 13:397-401, 1981.
- Morris PJ, French ME, Dunnill MS, Hunnisett AGW, Ting A, Thompson JF y Wood RFM: A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three months. *Transplantation* 36:273-277, 1983.
- Donatsch P, Abisch E, Homberger M, Traber R, Trapp M y Voges R: A radioimmunoassay to measure cyclosporin A in plasma and serum. *J Immunoassay* 53:19-32, 1981.
- Beveridge T, Gratwohl A, Michot F, Nilderberger W, Nüesch E, Nussbaumer K, Schaub P y Speck B: Cyclosporine A: Pharmacokinetics after a single dose in man and serum levels after multiple dosing in recipients of allogenic bone marrow grafts. *Curr Ther Res* 30:5-18, 1981.
- Castro LA, Hillebrand G, Land W, Schneider B, Gunther B y Gurland HJ: Cyclosporine in patients with oligoanuria after cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc* XV (4, Suppl 1):2699-2701, 1983.
- Keown PA, Laupacis A, Carruthers G, Stawecki M, Koegler J, McKensie FN, Wall W y Stillier CR: Interaction between phenytoin and cyclosporine following organ transplantation. *Transplantation* 38:304-306, 1984.
- Langhoff E y Madsen S: Rapid metabolism of cyclosporin and prednisolone in kidney transplant patients receiving tuberculostatic treatment. *Lancet* 2:1031, 1983.
- Fergusson RM, Sutherland DER, Simmons RL y Najarian JS: Ketoconazole, cyclosporine metabolism and renal transplantation. *Lancet* 2:882-883, 1982.
- Klintmalm G y Sawe J: High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal transplant recipients. *Lancet* 1:731, 1984.
- Wood AJ, Maurer G, Niedeberger W y Beveridge T: Cyclosporine pharmacokinetics, metabolism and drug interactions. *Transplant Proc* XV (4, Suppl 1):2410-2412, 1983.
- Ost L: Effects of cyclosporine on prednisone metabolism. *Lancet* 1:451, 1984.
- Kennedy MS, Deeg HJ, Siegel H, Crowley JJ, Storb R y Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of Amphotericin B and cyclosporine after bone marrow transplantation. *Transplantation* 35:211-215, 1983.
- Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnisett AGW, Wood RFM y Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporin. *Transplantation* 36:204-206, 1983.
- Whiting PH, Simpson JG, Davidson RJL y Thompson AW: The toxic effects of combined administration of cyclosporin A and gentamicin. *Br J Exp Path* 63:554-561, 1982.
- Whiting PH, Cuningham C, Thompson AW y Simpson JG: Enhancement of high dose cyclosporin A toxicity by furosemide. *Biochem Pharmacol* 33:1075-1079, 1984.
- Morgenstern GR, Powles R, Robinson B y McEwain TJ: Cyclosporine interaction with ketoconazole and melphalan. *Lancet* 2:1342, 1982.
- Wood RFM, Thompson JFT, Ting A, Benjamin IJ, Allen NH y Morris PJ: A randomised control trial of short-term cyclosporine therapy in renal transplantation (trial II). *Transplant Proc* XVII (1, Book II). 1164-1165, 1985.
- D'Ardenne AJ, Dunnill MS, Wood RFM, Thompson JF y Morris PJ: Cyclosporine treatment does not cause specific histological changes in human renal allografts. *Transplant Proc* XVII (1, Book II):1178-1180, 1985.
- Hamilton DV, Evans DB, Henderson RG, Thiru S, Calne RY, White DJG y Carmichael DJS: «Nephrotoxicity» and metabolic acidosis in transplant patients on cyclosporin A. *Proc EDTA* 18:400-409, 1981.
- Chapman JR, Griffiths D, Harding NGL y Morris PJ: The reversibility of cyclosporine nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet* 1:128-130, 1985.
- Myers BD, Ross J, Newton L, Metscher J y Pèrlroth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *New Engl J Med* 311:699-705, 1984.

26. Chapman JR, Thompson JF, Wood RFM y Morris PJ: The problems associated with conversion to Cyclosporine immunosuppression in long term renal allograft recipients. *Transplant Proc* XVII (1, Book II):1178-1180, 1985.
27. Roger S, Turney JH, Haynes I, McMaster P, Michael J y Adu D: Normal liver function in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 36:451-452, 1983.
28. Thompson CB, June CH, Sullivan KM y Thomas ED: Association between cyclosporin neurotoxicity and hypomagnesaemia. *Lancet* 2:116-1120, 1984.
29. Stiller CR y Keown PA: Cyclosporine therapy in perspective. Chapter 2. *Progress in Transplantation*, volume 1. Ed Morris PJ y Tilney NL. Churchill Livingstone. Edinburgh, London, Melbourne, New York.
30. Morris PJ: Impact of cyclosporine on transplantation. *Advances in Surgery 1984* 18:99-127. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, London.