

# *Estudio de 100 pacientes trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina*

M. González-Molina, M. A. Frutos, M. Cabello, G. Martín-Reyes, B. Ramos, A. Valera y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga.

## RESUMEN

*Se analiza la evolución de 100 pacientes consecutivos trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina. La supervivencia de enfermos a los doce meses fue del 99 % y del 84 para el injerto. De los 100 casos, el 34 % alcanzaron una buena función renal inicial y el 57 % presentó necrosis tubular aguda; el 9 % restante perdió el injerto precozmente por problemas vasculares o por rechazo hiperagudo o acelerado. Se señala que la presencia de necrosis tubular aguda no influye en la evolución posterior de la función renal al presentar este grupo al año una cifra de creatinina de  $1,75 \pm 0,81$  mg/dl. (media  $\pm$  DS) y de  $2,09 \pm 2,23$  mg/dl. el grupo de pacientes con buena función renal inicial (p NS).*

*El número de transfusiones sanguíneas no influyó en la supervivencia de injertos funcionantes al año ni en la incidencia de episodios de rechazo agudo.*

*En 17 enfermos se sustituyó la ciclosporina por azatioprina de forma lenta a partir del tercer mes, observando que el 38,9 % presentó rechazo agudo al suprimir la ciclosporina y en el 11,7 % fue necesario reinstaurar esta droga.*

*Se concluye que la ciclosporina permite obtener un elevado porcentaje de injertos funcionantes al año con baja mortalidad.*

**Palabras clave:** *Trasplante renal. Ciclosporina. Transfusiones sanguíneas. Rechazo agudo.*

## A STUDY OF 100 PATIENTS WITH CADAVER RENAL TRANSPLANTS TREATED WITH CYCLOSPORIN

### SUMMARY

*The post-operative follow-up of 100 consecutive patients who had received cadaver renal transplants and treatment with cyclosporin was analyzed. Twelve month survival rates were: Patients, 99 %; kidney grafts 84 %. Thirty four patients had good initial kidney function, while 57 experienced renal tubular necrosis. Nine individuals suffered early loss of graft because of vascular problems or from hyperacute or accelerated rejection. Acute renal tubular necrosis did not affect the subsequent evolution of renal function: The one year group creatinine values were*

Correspondencia: Dr. Miguel González-Molina.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Carlos Haya.  
29010 Málaga.

Recibido: 13-II-87.  
Versión definitiva: 12-XI-87.  
Aceptado: 12-XI-87.

*1.75 ± 0.81 mg/dl (mean ± SD); and for those patients with good initial kidney function, the figures were 2.09 ± 2.23 mg/dl (p = NS).*

*The number of blood transfusions did not influence the survival rate of functioning transplants or the incidence of acute rejection episodes.*

*Seventeen patients had their cyclosporin slowly substituted by azathioprine after the initial month, 38.9 % manifested subsequent acute rejection phenomena and 11.7 % needed restoration of cyclosporin.*

*We think that cyclosporin was an important factor producing the observed low mortality and high percentage of functioning transplants at one year.*

## Introducción

Actualmente hay unanimidad en considerar a la ciclosporina A (CsA) como el inmunosupresor disponible con el que se consiguen mejores resultados en trasplante renal (TR).

Desde su introducción clínica<sup>1</sup>, las mayores críticas se han centrado en su potencialidad nefrotóxica<sup>2-5</sup> y en sus efectos tóxicos generales<sup>6, 7</sup>, tales como hipertrofia gingival, hipertricosis, hepatotoxicidad, etc. Esto hizo que muchos autores buscaran un protocolo en el que los enfermos recibieran los primeros meses CsA y posteriormente se sustituyera por azatioprina (Az)<sup>8, 9</sup>. Además, se recomendó no usarla en enfermos oligúricos por necrosis tubular aguda (NTA) por considerar que se producía daño renal irreversible<sup>10</sup>; esto no ha sido confirmado al usar dosis más bajas y en la literatura hay varias comunicaciones usando CsA desde el primer día en casos de NTA, que posteriormente recuperaron función renal en un plazo aceptable de tiempo<sup>11, 12</sup>. Quizá una de las comunicaciones que causó más desánimo en el uso de la CsA fue la de Myers<sup>13</sup> en trasplantados de corazón, al comprobar que el aclaramiento de creatinina, en los que se usó CsA, se redujo en un 55 %.

Estos datos no se han confirmado con la severidad señalada<sup>14, 15</sup> y el mejor conocimiento y manejo de la CsA han hecho que muchos de estos conceptos no se admitan en la actualidad, al menos con la severidad con que fueron anunciados. Sí en cambio se ha confirmado que con el empleo de la CsA los episodios de rechazo agudo son de menor intensidad y más fácilmente controlables<sup>16</sup>.

Otros temas que están en revisión con el uso de la CsA son la necesidad de transfundir a los receptores de TR y la identidad HLA. Respecto al primero, cada vez está más claro que con pocas transfusiones<sup>17, 18</sup>, o mejor sin ella<sup>19</sup>, los resultados son superponibles a los de enfermos muy transfundidos y en la actualidad los datos aportados por Opelz en su estudio multicéntrico apoyan esta postura. En relación con la identidad HLA, se han esbozado argumentos en favor de la no necesidad de una buena identidad para el TR en pacientes tratados con CsA<sup>19</sup>.

El propósito de esta comunicación es analizar los resultados obtenidos en un hospital general en los 100 primeros enfermos trasplantados con riñón de cadáver tratados con CsA y dosis bajas de esteroides.

## Material y método

Se estudian los 100 enfermos (64 varones y 26 hembras) de 35,1 ± 11,8 años de edad (media ± DE) trasplantados con riñón de cadáver entre junio de 1984 y julio de 1986, que recibieron CsA y dosis bajas de prednisona. En 17 de ellos se cambió la CsA por Az al tercer mes, de forma lenta, durante treinta días.

### Protocolo CsA

Cuatro horas antes de la intervención quirúrgica, cada enfermo recibió por vía oral 14 mg/kg. de peso de CsA (en los 15 primeros la dosis inicial fue 17 mg/kg.) y en las veinticuatro horas siguientes a la operación 1/3 de esta dosis por vía intravenosa, dividida en dos administraciones en solución glucosada al 5 % de forma muy lenta. A partir de esta fecha se continuó vía oral con la dosis inicial dividida en dos tomas diarias. Las dosis siguientes se ajustaban según las concentraciones de CsA circulantes, medidas en sangre total (RIA Sandoz) para mantener niveles próximos a 800 ng/ml. en las dos primeras semanas y posteriormente entre 400-600 ng/ml. En general, a partir del segundo mes cada enfermo recibía 4-5 mg/kg/día. En los pacientes que se cambió por Az se siguió la pauta siguiente: a partir del tercer mes, y cada cinco días, se disminuía la dosis de CsA en 50 mg. y se añadían 50 mg. de Az al tratamiento; así se continuó hasta llegar a una dosis tope de Az de 2,5 mg/kg/día y suspender totalmente la CsA. La duración media del cambio fue de treinta días.

### Pauta de prednisona

Antes de la intervención quirúrgica cada enfermo recibía 125 mg. de 6-metilprednisolona por vía venosa y desde las veinticuatro horas 30 mg/día de prednisona para pacientes de 60 kg. de peso, 25 mg/día para aquellos entre 45 y 60 kg. y 20 mg/día para los

de menos de 45 kg. En el segundo mes la dosis de prednisona era de 10 mg/día, dosis que se mantenía de forma indefinida. Los pacientes que cambiaron a Az siguieron una pauta más lenta y se les mantuvo en 10 mg/día como dosis más baja.

Los episodios de rechazo se diagnosticaron por criterios clínicos (35 %) e histológicos mediante biopsia renal (65 %) y se trataron con tres choques de 500-1.000 mg. de 6-metilprednisolona según severidad y corpulencia. Un paciente con rechazo agudo vascular se trató además con cinco sesiones de plasmaféresis de 2,5 litros cada una. El cilindro de biopsia renal se sometió a un proceso de tinción rápida de cuatro horas para microscopia óptica.

Los receptores se seleccionaron entre la población de hemodiálisis que tuvieran una edad máxima de sesenta años y no presentaran ninguna complicación que hiciera sospechar la imposibilidad de una rehabilitación adecuada. Los criterios de selección fueron por histocompatibilidad, según DR, locus B y locus A por orden decreciente; no obstante, estos criterios no fueron rígidos, valorándose además la presencia de circunstancias de urgencia (acceso vascular, osteodistrofia severa, etc.) que hicieron que algún enfermo se trasplantara con grupo sanguíneo y pruebas cruzadas negativas.

Del total, siete fueron retrasplantados y tres diabéticos.

Todos los pacientes siguieron bajo control ambulatorio rutinario, en el que, además del examen físico, se determinaban creatinina sérica, electrolitos, leucocitos, plaquetas, hematocrito, hemoglobina y análisis elemental de orina. Periódicamente se analizaba calcio, fósforo, transaminasas y bilirrubina y otros parámetros según cada enfermo. Todos los pacientes tenían una determinación basal para anticuerpos contra citomegalovirus y herpes (inmunofluorescencia indirecta).

Se determinaban niveles de CsA en sangre total tres veces por semana y cuando estaban estabilizados se distanciaba progresivamente su valoración.

Los enfermos seguían una rehabilitación postoperatoria muy activa para ser dados de alta lo más precozmente posible y seguirles bajo control ambulatorio diario durante los diez días siguientes si la evolución era favorable.

Todos los riñones se perfundieron con solución Euro-Collins a 4° C y se conservaron con hipotermia simple.

**Estudio estadístico**

Los resultados se trataron con el programa bioestadístico Sigma. Se aplicó el test de Mann-Whitney para comparar datos no apareados y sin distribución normal. Para valorar si existía asociación de caracteres cualitativos se aplicó el test de CHI<sup>2</sup>. El 5 % se

consideró como el nivel mínimo de significado estadístico. La supervivencia de pacientes e injertos se estimó por el método actuarial.

**Resultados**

La supervivencia de enfermos a los doce meses fue del 99 % y de injertos del 84 % (fig. 1). El paciente que falleció lo hizo como consecuencia de embolismo pulmonar a los dos meses y medio del trasplante.

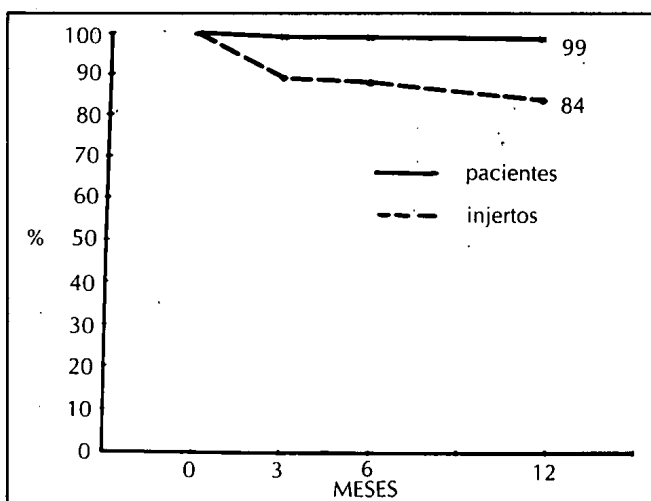


Fig. 1.—Curva actuarial de supervivencia de pacientes e injertos durante el primer año de evolución.

La tabla I muestra las características de la población trasplantada y de los tiempos que mediaron entre la extracción y el trasplante. Los receptores se seleccionaron por el orden de compatibilidad DR, B y A y la tabla II expresa en porcentaje el grado de compatibilidad A, B y DR.

De los 100 enfermos 34 tuvieron una buena función renal inicial y 57 presentaron NTA; nueve perdieron el injerto precozmente por problemas vascular o rechazo hiperagudo o acelerado. En los grupos con NTA y buena función renal inicial las creatininas séricas fueron estadísticamente significativas a la semana ( $p < 0,001$ ), a los quince días ( $p < 0,001$ ) y al mes ( $p < 0,05$ ) con valores de  $11,05 \pm 2,67$  mg/dl. vs  $2,96 \pm 1,66$  mg/dl.;  $7,15 \pm 3,35$  mg/dl. vs  $1,92 \pm 0,9$  mg/dl., y  $2,84 \pm 2,03$  mg/dl. vs  $1,86 \pm 1,75$  mg/dl. (media  $\pm$  DE), respectivamente; a partir del mes no hubo diferencias significativas (tabla III).

**Tabla I.** Características de la población estudiada

|                                    |                   |
|------------------------------------|-------------------|
| Edad receptor (años)               | 35,1 $\pm$ 11,8   |
| Edad donante (años)                | 27,4 $\pm$ 15,1   |
| Isquemia caliente (minutos)        | 2,36 $\pm$ 2,98   |
| Isquemia recalentamiento (minutos) | 48,50 $\pm$ 30,67 |
| Isquemia fría (horas)              | 25,75 $\pm$ 6,10  |

**Tabla II.** Frecuencia de incompatibilidades HLA

| Incompatibilidad HLA (%) | A  | B  | DR |
|--------------------------|----|----|----|
| 0                        | 18 | 21 | 68 |
| 1                        | 39 | 38 | 23 |
| 2                        | 43 | 41 | 9  |

**Tabla III.** Evolución de la creatinina sérica en los pacientes con y sin necrosis tubular aguda

| Creatinina (mg/dl.) | CsA NTA<br>n = 57 | CsA no NTA<br>n = 34 |           |
|---------------------|-------------------|----------------------|-----------|
| 7.º día             | 11,05 ± 2,67      | 2,96 ± 1,66          | p < 0,001 |
| 15.º día            | 7,15 ± 3,35       | 1,92 ± 0,9           | p < 0,01  |
| 1.º mes             | 2,84 ± 2,03       | 1,86 ± 1,75          | p < 0,05  |
| 6.º mes             | 1,75 ± 0,81       | 1,58 ± 1,19          | NS        |
| 12.º mes            | 1,75 ± 0,82       | 2,09 ± 2,23          | NS        |

El grupo con NTA tuvo una supervivencia de injertos funcionantes al año de 89 % y el que tuvo una buena función renal inicial del 96 %.

Se formaron cuatro grupos, según el número de transfusiones estuviera entre 0-2, 3-5, 6-10 y más de 10, con el fin de buscar correlación entre transfusiones y rechazo (tabla IV). Los enfermos con menos transfusiones presentaron una incidencia de rechazos no significativamente diferente en comparación con los otros grupos. Sólo dos pacientes no habían recibido ninguna transfusión.

**Tabla IV.** Relación entre transfusiones y episodios de rechazo

| Transfusiones<br>N.º | Rechazo |    |
|----------------------|---------|----|
|                      | Sí      | No |
| 0 a 2                | 2       | 10 |
| 3 a 5                | 16      | 22 |
| 6 a 10               | 10      | 14 |
| Más de 10            | 9       | 17 |

Chi<sup>2</sup> = 2,84.  
p NS.

La presencia de manifestaciones tóxicas generales de la CsA, como hipertrofia gingival (18 %), acidosis tubular renal con hiperpotasemia (ATR) (17 %), hipertricosis (67 %) en mayor o menor grado, no fue obstáculo en la evolución favorable de los enfermos. La ATR fue un episodio transitorio y siempre se acompañó de hiperpotasemia y de niveles tóxicos de CsA. La disminución de la dosis de CsA hizo desaparecer la ATR. Dos enfermos presentaron hipertrofia

gingival severa, por lo que se disminuyeron las dosis de CsA y se añadió Az, logrando una mejoría ostensible, aunque no desapareció.

Tres enfermos presentaron una neumonía en su evolución y dos tuvieron convulsiones; en uno de éstos no se pudo determinar la causa tras una valoración neurológica detallada (incluido TAC), por lo que se achacó a la CsA, y en el otro paciente coincidió con una infección sistémica por citomegalovirus.

De los 17 pacientes en que se sustituyó la CsA por Az sólo uno (5,8 %) perdió el injerto en el primer año de evolución por trombosis de la arteria renal sobre una estenosis severa de gran longitud y en dos (11,7 %) fue necesario reinstaurar el tratamiento con CsA, dado que presentaron crisis de rechazo resistente a choques de esteroides. Otro dato llamativo fue el aumento de la incidencia de rechazos al cambiar la CsA por Az (38,9 %).

De los siete retrasplantados, todos se mantenían funcionantes al cabo del año, lo mismo cabe decir para los tres pacientes diabéticos.

## Discusión

Los resultados aportados muestran las posibilidades actuales del TR de cadáver en tratamiento con CsA: una supervivencia elevada de injertos funcionantes al año y una mortalidad muy baja. Se puede afirmar que la CsA ha supuesto una nueva etapa en TR en la que se están modificando conceptos que se tenían como clásicos bajo tratamiento con Az. Con Az y esteroides se demostró que las transfusiones sanguíneas pretrasplante producían mejores resultados; su mecanismo de acción fue muy discutido y por lo que se conoce en la actualidad se puede atribuir a la formación de anticuerpos antiidiotipo<sup>20</sup>. Esto hizo que la mayoría de los centros de TR iniciaran protocolos de transfusiones en los enfermos en lista de espera para trasplante. Con el paso del tiempo se analizaron los efectos negativos de este protocolo y aparecieron multitud de comunicaciones, identificando a la hepatopatía crónica como una de las complicaciones más frecuentes<sup>21-24</sup> y como causa mayor de mortalidad a largo plazo<sup>15</sup> en trasplantes renales. Igualmente, en un estudio realizado en 154 enfermos en hemodiálisis<sup>26</sup>, se comprobó que 43 presentaron hepatitis aguda, de los que el 79 % eran no A no B. En el 47 % de ellos había antecedentes de transfusiones sanguíneas en un plazo inferior a tres meses y más del 70 % evolucionaron hacia formas crónicas. En nuestros pacientes no había diferencia en el número de injertos funcionantes al año entre los receptores que recibieron más y menos transfusiones ni tampoco la había en el número de episodios de rechazo de ambos grupos. En la actualidad hay series de enfermos trasplantados tratados con

CsA que no han sido trasfundidos nunca; la más amplia corresponde a un estudio multicéntrico escandinavo<sup>19</sup> que reúne 147 pacientes, destacando que la supervivencia de injertos al año no era significativamente diferente respecto al grupo de 334 enfermos trasfundidos.

Más complicado resulta hablar sobre la necesidad de una buena identidad HLA en TR con CsA y este estudio de 100 enfermos en un plazo de un año podría ser un tiempo insuficiente para sacar conclusiones definitivas, pero en este tiempo no se encuentra influencia alguna de la supervivencia del injerto en relación con la compatibilidad HLA. En la comunicación del grupo escandinavo antes referida, no había asociación significativa entre los antígenos DR, A y B, individualmente o en combinación en cuanto a la supervivencia del injerto, y se observaba una mayor incidencia de episodios de rechazo con pobre compatibilidad DR. Este último dato no se confirma en nuestros pacientes. Por todo ello, y con la debida cautela que requiere el tema, parece que estamos ante una nueva etapa del TR que va a permitir realizar trasplantes renales en enfermos con pobre identidad HLA si su situación clínica así lo recomienda. En este sentido, conviene destacar que en los siete enfermos retrasplantados con pobre identidad HLA, en todos funcionaba el injerto al año.

Las dosis de esteroides han sido realmente bajas y sus complicaciones muy pequeñas o prácticamente nulas.

El tema más debatido con la CsA ha sido su potencial efecto nefrotóxico<sup>2-4, 13</sup>, que se ha manifestado de forma más clara en pacientes trasplantados de corazón. La función renal propia se redujo en un 55 % y los cambios de la creatinina sérica hacían suponer que el deterioro de la función renal era progresivo al producirse atrofia tubular con fibrosis intersticial<sup>27</sup>.

Experimentalmente se han estudiado los efectos agudos y crónicos que produce la CsA en la hemodinámica renal<sup>28</sup>. La administración intravenosa a ratas de 20 mg/kg/día produjo una caída significativa del flujo sanguíneo renal y un aumento en la resistencia vascular periférica, no observándose estos efectos con dosis de 10 mg/kg/día. Con ambas dosificaciones se estimulaba la secreción de renina y la excreción urinaria de prostaglandinas (6-Keto-PGF 1 $\alpha$ ). Estos mismos efectos se producían con la administración crónica durante siete días. El tratamiento previo con captopril no previno la caída del flujo sanguíneo renal, lo que sugiere que su disminución no está mediada por angiotensina II. Si las ratas eran tratadas con inhibidores de prostaglandinas presentaban reducción del flujo sanguíneo renal, incluso con la pauta más baja de CsA. La administración de fenoxibenzamina mejoró el flujo plasmático renal, al igual que la denervación renal en los grupos que recibían CsA. Actualmente se admite que la CsA produce ne-

frotoxicidad por su efecto vasoconstrictor sobre la arteriola preglomerular<sup>29</sup>; en una fase inicial la vasoconstricción se compensa por un mecanismo de autorregulación por secreción de prostaglandinas, pero tras un estímulo continuado su síntesis disminuye y la reducción del flujo renal puede llegar a producir atrofia de la nefrona.

Basándose en el potencial nefrotóxico crónico de la CsA, se buscó una alternativa, sustituyéndola por Az una vez superada la fase de mayor respuesta inmunológica. De nuestro grupo, 17 enfermos siguieron una pauta de cambio de inmunosupresor<sup>9</sup> y lo más llamativo fue la elevada incidencia de rechazos, la localización cronológica de los rechazos respecto a la supresión de la CsA, la necesidad de reinstaurar la CsA en el 11,7 % de los casos y el convencimiento de que salvo en situaciones muy concretas este no es el camino ideal, sobre todo si pensamos que el hallazgo histológico más frecuentemente encontrado en humanos, atribuido a la CsA, ha sido fibrosis intersticial en banda, que no se ha podido reproducir experimentalmente, y que con dosis más bajas de CsA este hallazgo histológico no era más frecuente que en los tratados con Az<sup>30</sup>.

Finalmente, respecto a otros efectos secundarios de la CsA, destacar que la hipertricosis, muy llamativa en algunos casos, no necesariamente coincide con niveles elevados de CsA y suele disminuir a partir del sexto mes de tratamiento y que el 2 % tuvo hiperplasia gingival severa que mejoró con reducción de CsA.

## Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thirn S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RC, 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.
2. Flechner SM, Van Buren C, Kerman RH y Kahan BD: The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 15 (suppl. 1 y 2):2689-2694, 1983.
3. Devineni R, McKenzie N, Duplan J, Keown P, Stiller C y Wallace AC: Renal effects of cyclosporine: Clinical and experimental observations. *Transplant Proc* 15 (suppl. 1 y 2):2695-2698, 1983.
4. Keown PA, Stiller CR, Wallace AC, McKenzie FN y Wall N: Cyclosporine nephrotoxicity: Exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transplant Proc* 17:247-253, 1985.
5. Grudon R, Iwatuki SH, Shaw B y Starzl TH: Cyclosporine steroid combination therapy in 84 cadaveric renal transplants. *Am J Kidney Dis* 6:307-312, 1985.
6. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of Cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-821, 1983.
7. Krupp P, Timonen P y Gulich A; Side effects and safety of Sandimmun in long-term treatment of transplant patients. En: Cyclosporin in autoimmune diseases. Schirer R eds. Basilea. Springer-Verlag, 43-49, 1985.
8. Chapman JR y Morris PJ: Cyclosporine nephrotoxicity and

- the consequences of conversion to azathioprine. *Transplant Proc* 17:254-260, 1985.
9. Valera A, González-Molina M, Cabello M, Frutos MA, Martín-Reyes G, Aranda P y López de Novales E: Sustitución de ciclosporina por azatioprina en trasplante renal. Resultados al año. *Nefrología* 7:163-168, 1987.
  10. European Multicentre Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: One year follow-up of a multicentre trial. *Lancet* 2:986-989, 1983.
  11. Taylor RJ, Zheng S, Ptachinski R, Rosenthal JT y Hakada TR: Cyclosporine therapy independent of graft diuresis in cadaveric renal transplant. *Transplant Proc* 18:5-7, 1986.
  12. González-Molina M, Cabello M, Frutos MA, Aranda P, Ramos B y López de Novales E: ¿Favorece la ciclosporina la frecuencia de necrosis tubular aguda y prolonga su recuperación en el trasplante renal de cadáver? *Nefrología* 6:192, 1986.
  13. Myers BD, Ross J, Newton L, Metscher J y Perlroth M: Cyclosporine - associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
  14. Merion RM, White DJE, Thirn S, Evans DB y Calne RY: Cyclosporine: Five years experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1984.
  15. Merion RM y White DJG: Nephrotoxicity of cyclosporin. *N Engl J Med* 312:49, 1985.
  16. Kahan BD, Van Buneu C, Flecher S, Payne WD, Boileau M y Kerman RH: Cyclosporine immunosuppression mitigates immunologic risk factors in renal allotransplantation. *Transplant Proc* 15 (suppl):2469-2478, 1973.
  17. González-Molina M, Cabello M, Aranda O, Frutos MA, Ramos B, Gil-Cepeda F y López de Novales E: Transfusiones sanguíneas y HLA en trasplante renal de cadáver con ciclosporina. *Nefrología* 6:194, 1986.
  18. Gardner B, Harris KR, Digard JN, Goshing DC, Campbell MJ, Tate DG, Sharman VL y Slapak M: Do recipients of cadaveric renal allograft on cyclosporine require prior transfusions? Experience of a single unit. *Transplant Proc* 17:1032-1033, 1986.
  19. Lungren G, Albretsen D, Flatmark A, Gabel H, Klintmalm G, Persson H, Grth CG, Brynger H, Frodin C, Husberg B, Maurer WY y Thorsby E: HLA matching and pretransplant blood transfusions in cadaveric renal transplantation. A changing picture with cyclosporin. *Lancet* 2:66-69, 1986.
  20. Singal DP y Faguilli J: Blood transfusion induces antiidiotypic antibodies in renal transplant patients. *Transplant Proc* 15:1005-1008, 1983.
  21. Ware AJ, Luby JP, Eigenbrodt EM, Long DL y Hull AR: Spectrum of liver disease in renal transplant recipients. *Gastroenterology* 68:755-764, 1975.
  22. Sopko J y Anuras S: Liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 64:139-146, 1978.
  23. Anuras S, Pirois J, Bonney WN, Forker EL, Calville DS y Corry RJ: Liver disease in renal transplant recipients. *Arch Intern Med* 137:42-48, 1978.
  24. LaQuaglia NP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstag JL, Cosimi AB, Herrin JT, Kelly M y Rubin RH: Impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32:504-507, 1981.
  25. Weir MR, Kirkman RL, Strom TB y Tilney NL: Liver disease in recipients of long-functioning renal allografts. *Kidney Int* 28:839-844, 1985.
  26. Matesanz R, Teruel JL, Bueno R, Fernández-Muñoz R, Marcén R, Quereda C y Ortuño J: Incidencia, caracterización y evolución de la hepatitis no A no B en enfermos en hemodiálisis. *Nefrología* 3:115-120, 1983.
  27. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R y Thomas ED: Nephrotoxicity of cyclosporin A after allogeneic marrow transplantation: Glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* 305:1392-1395, 1981.
  28. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
  29. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney International* 30:964-974, 1986.
  30. Bergstrand A, Bohman So, Farnsworth A, Gokel JM, Krause PH, Lang W, Mihatsch MJ, Oppedal B, Sell S, Sibley RK, Thiru S, Verani R, Wallace AC, Zollinger HV, Ryfoll B, Thiel G y Wonigeit K: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: Results of an international workshop. *Clin Nephrol* 24:107-119, 1985.