

EDITORIAL

Ciclosporina y trasplante renal

A. Caralps y R. Lauzurica

Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

La ciclosporina A (CyA) es un producto de los hongos *Tolypocladium inflatum* y *Cylindrocarpum lucidum*, que fue descubierta por Börel e introducida por Calne en 1979¹ y que se aplicó al trasplante renal en Estados Unidos en 1983, después de haber sido aprobada por la Food and Drug Administration². Es un agente lipofílico que se administra por vía intravenosa o por vía oral. Su absorción se produce en los linfáticos del íleon distal, presenta un pico sérico a las tres-cuatro horas, tiene una biodisponibilidad promedio del 34 % y una vida media terminal de diecinueve horas. Es metabolizada en el hígado, excretada por la bilis y sufre una recirculación enterohepática que afecta principalmente a los metabolitos que detecta el radioinmunoensayo. Las propiedades farmacocinéticas de la CyA, y especialmente su absorción y su eliminación hepática, pueden variar de un enfermo a otro en función de las características propias del receptor (variabilidad interindividual) y en el mismo enfermo en el curso del tratamiento en razón de episodios clínicos y de interacciones medicamentosas (variabilidad intraindividual)³. La CyA ha mejorado los resultados conseguidos en los trasplantes de órganos y ha supuesto el inicio de una nueva era terapéutica en este campo. En este artículo nos referimos a su uso en el trasplante renal.

Su mecanismo de acción parece consistir en un bloqueo de la producción de la linfoquina IL-2 por los linfocitos T, mediante la inhibición de su RNA mensajero⁴, de la expresión de receptores de IL-2 en las células T citotóxicas y en la activación selectiva de células supresoras⁵; de la disponibilidad de IL-2 depende la activación de los linfocitos T citotóxicos estimulados por los aloantígenos y la proliferación de los linfocitos T auxiliares. La CyA desregula también la vía del interferón gamma liberado por los linfocitos T activados, que es un inductor potente de la expresión de los antígenos de histocompatibilidad de clases I y II⁶. De modo que la CyA no sólo modifica la respuesta del huésped, sino también la antigenicidad del injerto.

No se ha encontrado todavía el protocolo de admi-

nistración ideal y será difícil hallarlo por la multitud de variables que influyen en cada una de las estadísticas de resultados. En 1987 tan sólo se publicaron las siguientes pautas de administración: antes del trasplante renal, a la vez que las transfusiones específicas del donante para evitar la sensibilización⁷. Después del trasplante renal: CyA sola⁷⁻¹⁰; suero antilinfocitario (SAL) o antitimocitario (SAT)¹⁴⁻¹⁶; seguido de CyA sola¹¹⁻¹³; CyA y corticosteroides, con intento ulterior¹⁴⁻¹⁶ o no de suspender estos últimos^{9, 17-22}; triple terapia (CyA, azatioprina y corticosteroides^{6, 18, 23-27}; otra forma de triple terapia (SAL durante un breve período, CyA y corticosteroides²⁸⁻³⁰; cuádruple terapia (azatioprina, corticosteroides, SAL/SAL durante un breve período seguido de CyA)^{6, 31-33}; introducción de CyA después de haber ensayado otro tratamiento inmunosupresor^{30, 34}, y conversión de diversos protocolos que incluyen la CyA en otros que la excluyen o la mantienen a dosis más bajas, con aplicación de medidas de seguridad para evitar el rechazo³⁵⁻⁴². En la relación conjunta publicada por la EDTA⁴³ en 1985, el 59 % de los centros de trasplante asociaban la CyA con corticosteroides, el 15 % usaban triple terapia, el 5 % CyA sola, el 4 % combinaban la CyA con otros regímenes inmunosupresores y el 17 % no usaban CyA.

Los protocolos que retrasan la administración de CyA pretenden evitar sus efectos tóxicos en la etapa posttrasplante, cuando el injerto parece especialmente susceptible, aunque para algunos es muy importante que la CyA se administre al tiempo de la presentación del antígeno para que se manifieste su efecto en la reducción del rechazo³⁰. Los protocolos que asocian la CyA con otros inmunosupresores pretenden conseguir un sinergismo terapéutico para poder así reducir sus dosis. Los que añaden CyA tiempo después de usar otros inmunosupresores pretenden mejorar la inmunosupresión. Y, finalmente, los que suspenden la CyA después de un plazo de administrarla o reducen sus dosis pretenden prevenir o corregir sus efectos tóxicos.

La administración de CyA se vigila midiendo los niveles en sangre total o en suero por cromatografía líquida de alta sensibilidad y más a menudo por radioinmunoensayo,⁴ procurando ajustar la dosis para mantener los valores dentro de los límites terapéuticos. La cromatografía tiene la ventaja de que sólo

Correspondencia: Dr. Antonio Caralps.
Servicio de Nefrología.
Hospital Germans Trias i Pujol.
Apartado 72. Badalona (Barcelona).

detecta ciclosporina nativa, pero es una técnica compleja que consume tiempo. El radioinmunoensayo habitual utiliza anticuerpos policlonales que miden la concentración de la ciclosporina nativa y de sus metabolitos, pero se está investigando ahora el potencial de un radioinmunoensayo con anticuerpos monoclonales que reconocen tan sólo la ciclosporina nativa⁴⁴. La medición se hace extrayendo la sangre justo antes de una nueva administración (*through level* o nivel en el valle) o a las seis horas de la administración previa (T6)⁴⁵; la tasa T6 se ha considerado la más fidedigna y quizá permita utilizar dosis más bajas. Se han recomendado una serie de pautas para estandarizar las mediciones de la ciclosporinemia⁴⁶. Como veremos después, esta vigilancia no ha conseguido evitar el efecto secundario más común de la CyA, que es la nefrotoxicidad.

Los resultados de un primer trasplante de riñón de cadáver han mejorado progresivamente si se comparan los conseguidos en 1977-78, 1980-81, 1983-84; además, la supervivencia conjunta a un año es más alta en todos los subgrupos referidos por la EDTA que habían recibido CyA como inmunosupresor inicial. En algunos centros la supervivencia del enfermo y la del injerto no han variado con CyA si se comparan con las conseguidas con SAL/SAT, azatioprina y corticosteroides^{23, 24, 47}. Pero tanto si la supervivencia del enfermo y del injerto han mejorado, como si no, se reconoce que la introducción de CyA ha supuesto una serie importante de ventajas, como una menor incidencia de rechazo agudo y posiblemente crónico, menor necesidad de tratar el rechazo con urgencia, el ahorro de los corticosteroides, menos complicaciones infecciosas, ausencia de acción mielosupresora, reducción del tiempo de ingreso en el hospital y una mejor calidad de la vida^{9, 11, 19, 20, 22-24, 29, 32, 41, 49-53}.

Con la introducción de la CyA se requiere una nueva definición del efecto de las transfusiones sanguíneas, de la compatibilidad HLA y de los factores que suponen un riesgo para el receptor. Sería muy importante eliminar las transfusiones porque, además de otros efectos deletéreos, son responsables del 63 % de las sensibilizaciones¹⁷. Pero no hay acuerdo aún sobre si se precisan o no como condicionantes del receptor en la era de la CyA. Para algunos no tienen ningún beneficio^{17, 54-56}, tanto si la dosis de CyA es alta como si es baja¹⁸. Para otros, las transfusiones no modifican el número de rechazos, pero reducen su severidad⁵⁷; pueden obviarse si hay una compatibilidad HLA-B y DR⁵⁸, o aumentan la supervivencia del injerto en un 10 % cuando existe esta compatibilidad⁵⁹. Cuando el injerto procede de un donante vivo haploidentico, la CyA es una alternativa a las transfusiones específicas del donante^{50, 60}, o impide la sensibilización y consigue excelentes resultados si ambos tratamientos se aplican a la vez⁶¹.

También se discute la necesidad de conseguir una compatibilidad HLA entre el donante y el receptor. Para algunos, la compatibilidad carece de beneficio²². Para otros, la compatibilidad no afecta a la supervivencia del injerto, pero se acompaña de un menor número de rechazos agudos^{17, 19} o de una función renal mejor⁵⁵. Para otros más, en cambio, el efecto de una buena compatibilidad, especialmente entre los antígenos HLA-B y DR, sigue siendo significativo cuando se usa CyA^{58, 59, 62, 63}; pero para que la tipificación se emplee con éxito es imprescindible que los reactivos sean de buena calidad⁶⁴. En los receptores de un riñón compatible en los antígenos HLA-B y DR o B y MT, no tratados con CyA, se han conseguido resultados aún mejores que los obtenidos globalmente con su uso, lo que permite considerar que esta situación es una buena alternativa al tratamiento con este producto⁶².

Con CyA son factores de riesgo la hipotensión y la oliguria del donante y la duración del tiempo de isquemia caliente y fría⁵⁵. Los resultados son excelentes cuando el donante vivo comparte con el receptor un solo haplotipo o no comparte ninguno, aun sin transfusiones sanguíneas⁵⁰, y la supervivencia del injerto es superior a la que consigue la inmunosupresión convencional cuando el donante es haploidentico y hay una elevada transformación en el cultivo mixto de linfocitos⁶⁰. La supervivencia del injerto es notablemente alta cuando la edad del donante está comprendida entre los trece y los cuarenta años, sea cual fuere la edad del receptor⁶⁴, aunque la edad del receptor de más de cincuenta y cinco años se ha citado como un riesgo⁵⁶.

En los enfermos con diabetes mellitus, la CyA también consigue resultados mejores, aunque la diferencia no es tan evidente como en los no diabéticos⁴³. Otros no observan diferencias entre los diabéticos y los que no lo son²². A diferencia de lo que ocurre en los no diabéticos, en los enfermos diabéticos tratados con CyA y corticosteroides se han observado más neumonías no víricas y más infecciones oportunistas que en los tratados con SAL, azatioprina y corticosteroides⁵².

La CyA ha conseguido mejores resultados que el tratamiento convencional en enfermos con riesgo inmunológico elevado, como los sensibilizados o los sometidos a un segundo trasplante^{65, 66}, si se administra desde el comienzo²⁷, aunque ambos hechos siguen constituyendo un peligro^{17, 33, 65, 67}, y para estos enfermos es especialmente importante que el riñón sea compatible⁵⁸. En estos casos, como en los de un *cross-match* histórico positivo, un protocolo inmunosupresor más potente como la cuádruple terapia consigue resultados esperanzadores^{31, 68}.

En resumen, podemos decir que los factores que influyen la supervivencia del enfermo son básicamente los mismos en la era de la CyA que antes,

pero con CyA se ha conseguido un aumento importante de la supervivencia en todas las categorías de variables ⁶⁹. Además, la diferencia de resultados entre los diversos centros se ha ido reduciendo progresivamente ⁷⁰.

Los beneficios de la CyA sobre la supervivencia del enfermo y del injerto y sus restantes ventajas tienen el precio de sus efectos secundarios, algunos de los cuales necesitan de un conocimiento más profundo que el actual. De especial preocupación es la nefrotoxicidad ⁷¹, que puede manifestarse de un modo agudo, subagudo o crónico, que ha conducido en algunos casos de trasplante renal, no renal ⁷² y de otras enfermedades inmunitarias ⁴¹ a una insuficiencia renal terminal y que oscurece el diagnóstico del rechazo y puede comprometer el porvenir precoz o tardío del injerto. El síndrome de la nefrotoxicidad por CyA está constituido por el retraso de la función del injerto, una disfunción renal aguda reversible ^{20, 21, 71} caracterizada por hipertensión arterial, reducción de la diuresis, del flujo sanguíneo renal, de la filtración glomerular, de la capacidad de diluir la orina, de la excreción de sodio ⁷³ y de potasio y del magnesio y los bicarbonatos sanguíneos, con aumento de la resistencia vascular renal, la potasemia y la uricemia y con proteinuria y acidosis tubular renal de tipo IV, y finalmente, por alteraciones más severas o permanentes, en forma de una arteriopatía o un síndrome hemolítico urémico a las pocas semanas del trasplante ⁷⁴ o de una fibrosis intersticial meses o años más tarde ^{75, 76}. La base patológica de estos cuadros puede ser nula, o pueden observarse lesiones inespecíficas en los glomérulos, las arterias pequeñas y las arteriolas, los túbulos y el intersticio ⁷⁷. El diagnóstico de nefrotoxicidad por CyA es de exclusión ⁷⁸; los niveles de ciclosporinemia no son útiles a menos que sean muy altos, lo que no significa que su supervisión periódica no sea imprescindible ⁷¹; la asociación de otros efectos tóxicos es sugerente, y otro importante dato a su favor es la mejoría del trastorno al reducir la dosis; la cuantificación de las células tubulares teñidas con CyA, después de la biopsia por aspiración con aguja fina, parece contribuir al diagnóstico de nefrotoxicidad ⁷⁹.

La influencia de la administración de CyA sobre el retraso del inicio de la función renal en el postoperatorio inmediato no está clara. Para algunos es responsable de más episodios de anuria ^{12, 23}, especialmente si el tiempo de isquemia es prolongado, porque la nefrotoxicidad sería más severa en esta circunstancia ^{19, 80} por una particular vulnerabilidad del riñón ⁵¹. En apoyo de esta hipótesis se ha observado que la disminución de la dosis de CyA, o su sustitución por SAL ¹², reduce la duración de la anuria ²⁹ y mejora la función renal al final del primer mes ⁸¹. Además, el retraso en el comienzo de la diuresis tendría un efecto pernicioso sobre la función re-

nal tardía ^{55, 82} y sobre la supervivencia del injerto ^{55, 83, 84}, aunque la relación no sería lineal por la multiplicidad de sus causas ⁸⁴. Otros autores, en cambio, observan que con CyA hay menos retraso de inicio de la función que con el tratamiento convencional y que, en consecuencia, la anuria postoperatoria no desaconseja el uso de la CyA ⁸⁵ ni influye en la supervivencia del injerto ni en su función tardía, a no ser que exista un fallo técnico o un rechazo acelerado ⁸⁶, e incluso se ha descrito un aumento en la incidencia de retraso de inicio de la función por motivos inmunitarios cuando la dosis de CyA es muy baja ⁸⁷.

El mecanismo preciso del efecto nefrotóxico de la CyA no se conoce todavía ⁷¹, en parte porque los riñones humanos son más sensibles que los de cualquier otra especie, de modo que no se ha encontrado un modelo experimental que permita reproducir fielmente las respuestas observadas en el hombre. Se sospecha que la arteriola preglomerular es la principal diana de la CyA. En una fase inicial, la autorregulación renal mantendría la hemodinámica mediante la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y la liberación por el glomérulo de prostaglandinas vasodilatadoras; en una fase más avanzada se produciría un desequilibrio por un fracaso inexplicable en la liberación de estas prostaglandinas, con lo que predominaría la vasoconstricción aferente que produciría la isquemia del riñón y la caída de la filtración glomerular ⁸⁸. Otras hipótesis ⁸⁹ sugieren que existe una injuria directa tubular ⁹⁰, glomerular ⁷² o endotelial ⁷⁴.

Los esfuerzos para prevenir y tratar la nefrotoxicidad se basan principalmente en minimizar la lesión renal isquémica ¹⁹, evitar la administración de otros medicamentos nefrotóxicos ⁷⁸, administrar la CyA como infusión intravenosa continua si el enfermo tiene una necrosis tubular aguda ⁵⁵, sustituir la CyA por el SAL o el SAT en el período precoz después del trasplante ^{13, 24, 51} o/y en reducir las dosis y combinarlas con otros inmunosupresores como la azatioprina y los corticosteroides ^{5, 18, 22, 26, 35, 55, 71, 89}. La conversión total de CyA a azatioprina de un modo electivo, es decir, sin un motivo tóxico o inmunitario que la justifiquen, parece peligrosa ⁹¹ y, en todo caso, requiere una serie de medidas de seguridad ^{37, 39}, como un largo período previo de estabilidad de la función renal y la superposición de ambos tratamientos durante algún tiempo. En experimentación animal se ha observado que la administración de adenosín trifosfato-Cl₂Mg después de un pretratamiento con verapamil reduce la nefrotoxicidad ⁹² y que si la CyA se administra con un vehículo constituido por aceite de pescado rico en ácido eicosapentaenoico se produce una mejoría renal funcional e histológica ⁹³.

El uso correcto de la CyA exige el conocimiento de

una serie de interacciones con otras sustancias y medicamentos que pueden elevar sus niveles sanguíneos o potenciar sus efectos con el riesgo de producir toxicidad o reducir sus niveles y de que aparezca un rechazo². Elevan los niveles la ingesta muy abundante de alcohol y medicamentos como ketoconazol, cimetidina, eritromicina y corticosteroides a dosis muy altas; acentúan la nefrotoxicidad otros medicamentos potencialmente nefrotóxicos como aciclovir, amfotericina B, aminoglucósidos, vancomicina y antiinflamatorios no esteroideos⁹⁴⁻⁹⁶, y finalmente pueden disminuir la ciclosporinemia difenil-hidantoína, rifampicina y cotrimoxazol por vía intravenosa. Para evitar el uso de medicamentos que inducen enzimas se ha recomendado tratar con valproato a los receptores epilépticos de un trasplante que reciben CyA⁹⁷.

El empleo de la CyA se puede acompañar de muchos otros efectos secundarios, como toxicidad hepática, miocárdica y sobre el sistema nervioso central⁹⁸. La hipertensión arterial parece debida a un efecto directo, a la disfunción renal y a las dosis altas de corticosteroides⁹⁹. Se han descrito casos de edema pulmonar que se han relacionado con el disolvente cremafor administrado por vía intravenosa¹⁰⁰ y de distrés respiratorio del adulto tanto si el medicamento se administró por vía oral o intravenosa, que se atribuyó a una idiosincrasia¹⁰¹. Con la aplicación de la CyA se han observado cánceres distintos de los que complican otras medicaciones¹⁰²; los de piel y labios son menos frecuentes y han aumentado desproporcionadamente el sarcoma de Kaposi y los linfomas linfocíticos; la presentación es más precoz y el menor tiempo de seguimiento probablemente influye en estas diferencias; es difícil descartar la influencia de los otros inmunosupresores que se administran a la vez, porque no se ha seguido la evolución durante largo tiempo de un número importante de enfermos tratados con CyA sola y porque hay peculiaridades en la localización de los tumores que quizás están relacionadas con las diferencias de los protocolos de inmunosupresión¹⁰³. La CyA estimula la glicólisis¹⁰⁴, interfiere en el control de la glucemia después del trasplante de páncreas¹⁰⁵, aumenta el colesterol plasmático, en especial si coexiste con una intolerancia a los hidratos de carbono¹⁰⁶, y puede producir ginecomastia, hiperplasia gingival, hipertricosis, calambres, náuseas, vómitos, diarrea y sofocaciones^{95, 96}. Que la inmunosupresión sea excesiva depende de sus efectos propios y de la otra medicación que se administra a la vez; si el enfermo recibe SAL o SAT, por ejemplo, se ha recomendado reducir la dosis de CyA¹⁰⁷ o suspender su administración¹⁰⁸ transitoriamente para evitar este efecto. Con CyA sola la incidencia de enfermedad por citomegalovirus es mucho menos frecuente que si se combina con otros inmunosupresores²³; también el número

de infecciones se redujo a la mitad si se empleó CyA sola en lugar de asociarla con corticosteroides⁹; como decíamos antes, la menor morbilidad infecciosa en los tratados con CyA no se ha comprobado que ocurra en los enfermos con diabetes mellitus⁵²; la respuesta citotóxica secundaria al virus de Epstein-Barr está más deprimida en los enfermos que reciben CyA que en los que reciben azatioprina¹⁰⁹; y el uso de CyA puede estar relacionado con infección por *Pneumocystis carinii* refractaria al tratamiento antiprotozoario al uso¹¹⁰. Finalmente, el coste económico total del empleo de CyA es elevado: se ha calculado en 21.400 dólares si el riñón procede de donante vivo y en 23.900 si el riñón procede de donante cadáver, a los dos años²².

En el informe publicado por la EDTA sobre la diálisis y el trasplante en Europa hasta 1985⁴³ se recoge que en este año el 83 % de los centros usaban CyA y que sus dosis se habían ido reduciendo progresivamente. En el grupo de enfermos no diabéticos de edades comprendidas entre los quince y los cuarenta y cuatro años la supervivencia del enfermo a los dos años era del 95 % si se usaba CyA y del 91 % en caso contrario, y que la supervivencia del injerto era un 10 % más alta en los tratados con CyA. En los diabéticos de la misma edad la supervivencia del enfermo era del 98 % en ambos subgrupos y la del injerto también era mejor en los tratados con CyA. En más del 50 % de los niños que recibieron un trasplante se había usado la CyA como inmunosupresor profiláctico.

A pesar del impulso que ha significado en el campo de los trasplantes de órganos la introducción de la CyA, persisten aún muchos problemas⁶, como el porcentaje sustancial de fracasos que se siguen produciendo, y que se intensifican en los receptores de más de un injerto; el crecimiento del número de los enfermos sensibilizados, para quienes es difícil encontrar un órgano y que se acepte, y la toxicidad de la CyA, cuyos efectos a largo plazo carecemos de perspectiva para poder evaluar. En el futuro, antes de que se consiga la anhelada inducción de una falta de respuesta específica a los antígenos extraños⁶, gracias a la continua relación entre la inmunología básica, por una parte, y la respuesta clínica, por otra, habrá que profundizar en la definición de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas que señalan al enfermo con riesgo de sufrir toxicidad y en la búsqueda de los candidatos a este tratamiento, de los protocolos óptimos de administración y de la mejor forma de prevenir y tratar sus efectos secundarios. Entre tanto ya es posible afirmar que la CyA no sólo ha abierto nuevos horizontes al trasplante de órganos, sino que se ha convertido en una herramienta de gran valor para la investigación inmunológica en general.

Bibliografía

1. Calne R, Rolles K y White DJG: Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 33 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
2. Council on Scientific Affairs: Introduction to the management of immunosuppression. *Jama* 257:1781-1785, 1987.
3. Le Bigot JF, Lavene D y Kiechel JR: Pharmacocinétique et métabolisme de la cyclosporine: interactions médicamenteuses. *Néphrologie* 8:135-141, 1987.
4. Elliott JF, Lin T y Misel SB: Induction of interleukin 2 messenger RNA inhibited by cyclosporine A. *Science* 226:1439-1444, 1984.
5. Borel JF: La ciclosporine pour toujours? *Néphrologie* 8:109-110, 1987.
6. Carpenter CB: Summary: immunosuppression. *Transplant Proc* 19:2770-2773, 1987.
7. Millis AN, Duguid J, Evans CM, Bone JN y Sells RA: Three year experience of donor specific transfusion and concomitant cyclosporine A. *Transplant Proc* 19:2248-2249, 1987.
8. Griffin PJA, Ross WB, Williams JD y Salaman JR: Low-dose, cyclosporine monotherapy in renal transplantation. *Transplant Proc* 19:3685-3686, 1987.
9. MacDonald AS, Daloz P, Dandavine R, Jindal S, Bear L, Dossetor JB, Klassen J, Stiller CR, Lochwood B, Reere CE y The Canadian Transplant Group: A randomized study of cyclosporine with and without prednisone in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 19:1865-1866, 1987.
10. Griffin PJA, Gomes da Costa CA y Salaman JR: A controlled trial of steroids in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 43:505-508, 1987.
11. Mourmant M, Buzelin F, Dubigeon F y Sonlillon JP: High long-term graft survival rates in kidney transplantation with the sequential association of antithymocyte globulin and cyclosporine A monotherapy. *Transplant Proc* 19:2113-2114, 1987.
12. Lewis R, Hodge E, Novich A, Steinmuller D, Strem S, Cunningham R, Swift C, Goormastic M y Badhwar K: Effect of initial versus delayed cyclosporine therapy in cadaveric renal transplant patients. *Transplant Proc* 19:2088-2092, 1987.
13. Sommer DG, Henty ML y Ferguson RM: Sequential antilymphoblast globulin and cyclosporine for renal transplantation. *Transplant Proc* 19:1879-1880, 1987.
14. Cristinelli L, Bruneri G, Setti G, Manganoni A, Manganoni AM, Scolari F, Sandrini S, Scaini PS, Savoldi S, Camerini C y Maiorca R: Withdrawal of methylprednisolone at the sixth month in renal transplant recipients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:2021-2023, 1987.
15. Kupin W, Venkat KK, Florence-Green D, Norris C, Oh HK, Dienst S y Levin NW: Corticosteroid withdrawal with substitution of azathioprine in cyclosporine-treated primary cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:2024-2026, 1987.
16. Lloveras J, Masramón J, Orfila A, Cuevas X y Aubia J: Stopping prednisone in kidney transplant recipients taking cyclosporine: safety conditions. *Transplant Proc* 19:2027-2028, 1987.
17. Albrechtsen D, Flatmark A, Lundgren G, Brynner H, Frödin L, Groth C, Gäbel H y Thorsby E: Renal transplantation from HLA-haploidentical living donors. Efficacy of cyclosporine in a Multicenter Study. *Transplant Proc* 19:3579-3581, 1987.
18. Persson E, Anderssen C, Lundgren C, Albrechtsen D, Gäbel H, Frödin L, Fehrman I, Flatmark A y Brynner H: Improved renal graft function in triple-drug treatment with low-dose cyclosporine. *Transplant Proc* 19:3586-3588, 1987.
19. Gianelle P, Squifflet JP, Pirsén Y, Stoffel M, Dereme Th y Alexandre GPJ: Cyclosporine-steroids versus conventional therapy in cadaver kidney transplantation: Analysis of a randomized trial at two years. *Transplant Proc* 19:1867-1872, 1987.
20. Henny FC, Kootte AMM, Van Bockel JH, Baldwin WM, Hermans J, Bos B, Van Es LA y Paul LC: A prospective study on the influence of cyclosporine and azathioprine on renal allograft survival and function. *Transplant Proc* 19:1853-1855, 1987.
21. Mieny CJ, Nel PJ, Becker JHR y Pretorius JP: Two-year results of a prospective randomized comparison of cyclosporine/low dose steroid immunosuppression with azathioprine and steroids in renal transplantation. *Transplant Proc* 19:1853, 1987.
22. Halasz NA, Gamboa EA, Ward DM, Steiner RW y Bronsther OL: Kidney transplantation in the cyclosporine era. *Arch Surg* 122:1001-1004, 1987.
23. Mourad G, Legendre C, Argiles A, Bonardet A y Mion C: Triple drug immunosuppression (cyclosporine, azathioprine and low-dose prednisolone): A safe and effective regimen in first-cadaver kidney transplantation. *Transplant Proc* 19:3672-3673, 1987.
24. Broyer M, Gagnadeux MP, Guest G y Niaudet P: Triple therapy including cyclosporine A versus conventional regimen. A randomized prospective study in pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 19:3582-3585, 1987.
25. Norman DJ, Wetzateen P, Barry JM y Bennett WM: Cyclosporine versus azathioprine in high risk cadaver kidney transplant recipients: A prospective randomized study. *Transplant Proc* 19:1845, 1987.
26. Lorber MI, Flechner SM, Van Burea CT, Sorensen K, Kerman RH y Kahan BD: Cyclosporine toxicity: The effect of combined therapy using cyclosporine, azathioprine and prednisone. *Am J Kid Dis* 6:476-484, 1987.
27. Hiesse C, Rieu P, Neyrat N, Charpentier B, Beneit G, Bellamy J y Fries D: Résultats á trois ans d'une triple association: cyclosporine, azathioprine, prednisolone dans la transplantation renale á haut risque. *Néphrologie* 1:127-128, 1987.
28. Hiesse C, Fries D, Charpentier B, Neyrat N, Rien P, Cantarovich M, Lantz O, Bellamy J y Beneit G: Optimal results in cadaver-donor renal transplantation using prophylactic ALG, cyclosporine and prednisone. *Transplant Proc* 19:3670-3671, 1987.
29. Grifó JM, Castelao AM, Sabaté I, Mestre M, Gil-Vernet S, Andrés E, Sabater R y Alsina J: Low-dose cyclosporine, ALG, and steroids in first cadaveric renal transplants. *Transplant Proc* 19:3674-3676, 1987.
30. Kupin W, Venkat KK, Oh HK, Dienst S y Levin NW: Use of cyclosporine and Minnesota antilymphoblast globulin in the early postoperative treatment of primary cadaveric renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1882-1885, 1987.
31. Schleibner S, Millebrand G, Illner WD, Höhnke C, Steitz HO y Land W: Immunosuppressive quadruple drug induction therapy in sensitized renal allograft recipients. *Transplant Proc* 19:3752-3753, 1987.
32. Deierhoi MH, Sellinger HW, Kalayoglu M y Belzer FO: Quadruple therapy for cadaver renal transplantation. *Transplant Proc* 19:1917-1919, 1987.
33. Doran M, Ceppage M, Ruth J, Fish J, Winsett O y Vaidya S: Renal allograft survival in highly sensitized patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:1988, 1987.
34. Gascon M, Donselly S y Lowry RP: Role of cyclosporine A in the treatment of acute renal allograft rejection. *Transplant Proc* 19:3481-3485, 1987.
35. Lorber MI, Flechner SM, Van Buren CT, Sorensen K, Kerman RH y Kahan BD: Management of immunosuppressive problem in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 19:1951-1954, 1987.
36. Maddux MS, Veremis SA, Pollak R y Mozes MF: Conversion from cyclosporine to azathioprine improves renal function without increased risk of graft failure. *Transplant Proc* 19:2007-2009, 1987.

37. Adams PL, Burkart JM, Hamilton RW, Lorentz WB, Browning MC, Meredith JH y Heise ER: Safe conversion from cyclosporine. *Transplant Proc* 19:2010-2011, 1987.
38. Gonwa TA, Nghien DD y Corry RJ: Cyclosporine to azathioprine conversion in cadaveric renal transplants. *Transplant Proc* 19:2018-2020, 1987.
39. Forwell MA, Bradley JA, Briggs JD, Brown MW, Junor BJR, Macpherson SG y Watson MA: Low-dose cyclosporine or azathioprine one year after renal transplantation. *Transplant Proc* 19:1858-1859, 1987.
40. Hall SM, Sheil AGR, Tiller DJ, Hardie I, Mahoney J, Thatcher G, Mathew T, Thompson N y Miach P: Australian Multicentre Trial in cadaver renal transplantation comparison of short- and long-term cyclosporine A therapy with conventional therapy. *Transplant Proc* 19:1833-1834, 1987.
41. Nahman NS Jr, Cosio FG, Kolkin S, Mendell JR, Sharma HM, Berden JHM y Koene RAP: Cyclosporine nephrotoxicity without major organ transplantation. *Ann Int Med* 106:400-402, 1987.
42. Gonwa TA, Nghien DD, Schulak JA y Corry RJ: Results of conversion from cyclosporine to azathioprine in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 43:225-227, 1987.
43. Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Fassbinder W, Guillon PJ, Oulés R, Rizzoni G, Selwood NH, Wing AJ, Challah S y Dykes SR: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XVI, 1985. Offered by Hospal Ltd., Basel, 1985.
44. Quesnlaux V, Tees R, Schreler MH, Manrer G y Van Regenmortel MHV: Potential of monoclonal antibodies to improve therapeutic monitoring of cyclosporine. *Clin Chem* 33:32-37, 1987.
45. Cantarovich F, Bizzelon C, Cantarovich D, Lefrançois N, Dubernard JM y Traeger J: Les taux plasmatiques de cyclosporine 6 heures après son administration orale, T-6: clé de la surveillance du traitement. *Néphrologie* 8:111-112, 1987.
46. McBride JH, Allin RE, Ota MK y Rodgeron DO: Technical aspects of the radioimmunoassay of cyclosporine A. *Transplantation* 44:153-154, 1987.
47. Sutherland DER, Strand M y Fryd DS: Comparison of azathioprine-antilymphocyte globulin versus cyclosporine in renal transplantation. *Am J Kid Dis* 3:456-461, 1984.
48. Ochiai T, Tena H, Takagi H, Oka T, Ishibashi M, Kashiwbara H, Fukao K, Ota K, Hashimoto I, Sonoda T e Iwasaki Y, for the Japanese Cyclosporine Study Group: Japanese Multicenter Trial of cyclosporine in renal transplantation: Overall results and analysis of the factors influencing graft survival rate. *Transplant Proc* 19:2961-2966, 1987.
49. Tokahashi K, Tagisawa T, Teraoka S, Toma H, Agishi T, Ita K y Kobayashi S: Viral infections in kidney transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:2142-2149, 1987.
50. Al-Khader A, Chang R, Jawdat M, Abomelha M, Etaibi K, Al-Hasani MK y Kourah M: Cyclosporine in living related renal transplantation-Single unit experience. *Transplant Proc* 19:3669, 1987.
51. Cardella CJ, Harding ME, De Veber GA, Honey J y Cook GT: A controlled trial comparing sequential antilymphocyte sera and cyclosporine therapy to conventional therapy in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1996-1997, 1987.
52. Shaffer D, Hammer SM y Monaco AP: Infectious complications with the use of cyclosporine versus azathioprine after cadaveric kidney transplantation. *Am J Surg* 153:381-386, 1987.
53. Simmons RC y Abress LK: Quality of life on cyclosporine versus conventional therapy. *Transplant Proc* 19:1860-1861, 1987.
54. Stevens DW, Jensen CP y Stevens LE: Does cyclosporine eliminate the need for preparatory blood transfusions? *Transplant Proc* 19:1850-1851, 1987.
55. Kahan BD, Mickey R, Flechner SM, Lorber MI, Wideman CA, Kerman RH, Terasaki P y Van Buren CT: Multivariate analysis of risk factors impacting on immediate and eventual cadaver allograft survival in cyclosporine-treated recipients. *Transplantation* 43:65-70, 1987.
56. Lundgren G, Albrechtsen D, Bryager H, Flatmark A, Frödin L, Gäbel H, Lindholm A, Maurer W, Möller E, Persson H y Groth CG: Role of HLA matching and pretransplant blood transfusions in cyclosporine-treated recipients of cadaveric renal allografts: 2-to 3-year results. *Transplant Proc* 19:3614-3618, 1987.
57. Melzer JS, Husing RM, Feduska NJ, Tomlanovich SJ, Vincent F, Amend WJC, Garovoy M y Salvatierra O Jr: Has cyclosporine really relegated pretransplant blood transfusions to therapeutic obsolescence? *Transplant Proc* 19:1971-1973, 1987.
58. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: Effect of HLA matching in 10,000 cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 19:641-646, 1987.
59. Cicciarelli J, Terasaki PI y Mickey MR: The effect of zero HLA class I and II mismatching in cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Transplantation* 43:636-640, 1987.
60. Bordes-Aznar J, Oder A, Dib-Kuri A, Gabilondo F, Kasep J, Peña JC, Herrera-Acosta J y Chávez-Peón F: Randomized Clinical Trial of cyclosporine on donor specific transfusion in high risk living related donor transplantation. *Transplant Proc* 19:2276-2277, 1987.
61. Haberal M, Öner Z, Aybasti N, Arslan G, Turan M y Bilgin N: The effects of donor specific transfusions and cyclosporine A on graft outcome. *Transplant Proc* 19:2269-2270, 1987.
62. Festenstein H, Doyle P y Helmes J: Long-term follow-up in London Transplant Group recipients of cadaver renal allografts: The influence of HLA matching on transplant outcome. *N Engl J Med* 314:7-14, 1986.
63. Opelz G, for the Collaborative Transplant Study: HLA matching analysis of cyclosporine-treated cadaver kidneys transplanted in 1986. *Transplant Proc* 19:3557-3558, 1987.
64. Opelz G: Comunicación personal, 1988.
65. Anderson PAM, Bolitsky P, Bitter-Suermann H, Cohen AD y MacDonald AS: Repeat cadaver kidney transplantation using cyclosporine A immunosuppression. *J Urol* 138:1376-1378, 1987.
66. Dickerman RM, Vergne-Marini P, Langley J, Trevino G, Vélez R, Brinker K, Nesser D, Long D y Hull AR: The results of renal transplantation with cyclosporine in immunologically high-risk patients. *Transplant Proc* 19:1846-1848, 1987.
67. Albrechtsen D, Lundgren G, Brattlie A, Brynger H, Fehrmann I, Frödin L, Gäbel H, Lindholm A y Flatmark A: Renal transplantation in presensitized patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 19:1862, 1987.
68. Gaber AO, Thistlethwaite JR Jr, Haag BW, Stuart J, Mayes J, Fellner S y Stuart FP: Potent immunosuppression overcomes retransplantation, presensitization, and historical positive crossmatch as transplant risk factors. *Transplant Proc* 19:1915-1916, 1987.
69. Disney APS, on behalf of the Australasian & New Zealand Dialysis and Transplant Registry: Effect of cyclosporine A on risk factors in renal transplantation. *Transplant Proc* 19:2829-2833, 1987.
70. Tiwari J, Torasaki PI y Mickey MR: Factors influencing kidney graft survival in the cyclosporine era: A multivariate analysis. *Transplant Proc* 19:1839-1841, 1987.
71. Loertscher R: Cyclosporine-associated nephrotoxicity is not intractable. *Transplant Proc* 19:3486-3489, 1987.
72. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
73. Morales JM, Andrés A, Prieto C, Ruilope LM, Alcázar JM, Oliet A, Praga M y Rodicio JL: Fractional excretion of so-

- dium represents an index of cyclosporine nephrotoxicity in the early posttransplant period. *Transplant Proc* 19:4005-4007, 1987.
74. Verpeeten GA, Paulus GJ, Raels F y De Broe ME: De novo occurrence of hemolytic-uremic syndrome in a cyclosporine-treated renal allograft patient. *Transplant Proc* 19:2943-2945, 1987.
 75. Myers BD, Ross J y Newton L: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
 76. Bennett WM: Basic mechanisms and pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17 (Suppl 1):297-302, 1985.
 77. Mihatsch MJ, Thiel G y Ryffel B: Brief review of the morphology of cyclosporine A nephropathy. *Néphrologie* 8:143-145, 1987.
 78. Strom TB y Colvin RS: Fever and renal dysfunction in a 22-year-old diabetic woman after renal and pancreatic transplantation. *N Engl J Med* 318:31-40, 1988.
 79. Zansier A, Mutin M, Touraise JL y Traeger J: Differentiation of cyclosporine A-induced nephrotoxicity from acute rejection in renal transplantation using fine-needle aspiration biopsies. *Transplant Proc* 19:3630-3632, 1987.
 80. Ohahima S, Fujita T, Asane H y One Y: The effect of cyclosporine on the early postoperative function of allografted kidneys with warm ischemic damage. *Transplant Proc* 19:2081-2084, 1987.
 81. Lundgren G, Albrechtsea D, Brynager H, Flatmark A, Frödin I, Gäbel H, Persson H y Groth CG: Improved early course after cadaveric renal transplantation by reducing the cyclosporine dose and adding azathioprine. *Transplant Proc* 19:2074-2079, 1987.
 82. Belitsky P, MacDonald AS, Gajewski J, Bondreao J, Bittersuermann H y Cohen A: Significance of delayed function in cyclosporine-treated cadaver kidney transplants. *Transplant Proc* 19:2096-2099, 1987.
 83. Bradley JW, Che SI, Cosimi AB y Monaco AP: Cyclosporine immunosuppression and perfusion preservation of cadaver kidneys. *Transplant Proc* 19:2104-2105, 1987.
 84. Rocher LL, Landis C, Dafoe DC, Keyserling C, Swartz RD y Campbell DA Jr: The long-term deleterious effect of delayed graft function in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 19:2093-2095, 1987.
 85. Taylor RJ, Landreneau MD, Makowka L, Rosenthal TJ, Gordon RD, Tzakis AG, Starzl TE y Hakala TR: Cyclosporine immunosuppression and delayed graft function in 455 cadaveric renal transplants. *Transplant Proc* 19:2100-2103, 1987.
 86. Paramasivan ON, Griffin PJA, Ross WB y Salaman JR: The effect of acute tubular necrosis on cyclosporine-treated kidney transplants. *Transplant Proc* 19:2085, 1987.
 87. Hong JH, Linkowitz GS, Yen CY, Greenstein SM, Manis T y Butt KMH: Impact of immunosuppressive regimen on early posttransplant function. *Transplant Proc* 19:2106-2110, 1987.
 88. Thiel G, Mihatsch M y Landmann J: Is cyclosporine-induced nephrotoxicity in recipients of renal allografts progressive? *Transplant Proc* 17 (suppl 1):169-172, 1985.
 89. Kahan BD: Cyclosporine nephrotoxicity: Pathogenesis, prophylaxis, therapy, and prognosis. *Am J Kid Dis* 3:323-331, 1986.
 90. Withing PH, Thomson AW y Blair JT: Experimental cyclosporine A nephrotoxicity. *Brit J Exp Pathol* 63:82-92, 1982.
 91. Tegzess AM, Van Gon WJ, Beelen JM, Slniter WJ, Meijer S y Slooff MJH: Improvement of renal function after conversion from cyclosporine only to prednisolone-azathioprine followed by late-onset graft failure in renal transplant patients. *Transplant Proc* 19:2000-2004, 1987.
 92. Sumpie B, Baue AD y Chaudry IH: Treatment with verapamil and adenosine triphosphate-MgCl₂ reduces cyclosporine nephrotoxicity. *Surgery* 101:315-322, 1987.
 93. Elzinga L, Kelley VE y Houghton DC: Modification of experimental nephrotoxicity with fish oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 43:271-274, 1987.
 94. Johnson PC, Kumor K, Welsh MS, Woo J y Kahan BD: Effects of coadministration of cyclosporine and acyclovir on renal function of renal allograft recipients. *Transplantation* 44:329-330, 1987.
 95. Kahan BD: Cyclosporine: A powerful addition to the immunosuppressive armamentarium. *Am J Kid Dis* 3:444-455, 1984.
 96. Cohen DJ, Loertscher R y Rubin MF: Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 101:667-682, 1984.
 97. Hillebrand G, Castro LA, Van Scheidt W, Benkelmann D, Land W y Schmidt D: Valproate for epilepsy in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Transplantation* 43:915-916, 1987.
 98. Schiller S, Thomas D y Hetzer R: Cyclosporine A-related nephrotoxicity after cardiac transplantation: The role of plasma renin activity. *Transplant Proc* 19:3998-4001, 1987.
 99. Chapman JR, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS y Morris PJ: Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43:860-864, 1987.
 100. Blaauw AAM, Leunissen KML, Cheriex EC, Wolters J, Kootstra G y Van Hooff JP: Disappearance of pulmonary capillary leak syndrome when intravenous cyclosporine is replaced by oral cyclosporine. *Transplantation* 43:758-759, 1987.
 101. Carbone L, Appel GB, Benvenisty AI, Cohen DJ, Kunis CL y Hardy MA: Adult respiratory distress syndrome associated with oral cyclosporine. *Transplantation* 43:767-768, 1987.
 102. Penn I: Cancers following cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 19:2211-2213, 1987.
 103. Malesnik MA, Starzl TE, Porter KA, Sklar J y Cleary ML: Genotypic analyses of cyclosporine-associated lymphoproliferations. *Transplantation* 43:592, 1987.
 104. Jensen SL, Falholt K, Hagen K y Nielsen OV: Effects of cyclosporine A and prednisolone on glucose and lipid metabolism. *Transplant Proc* 19:4011-4014, 1987.
 105. Baumgartner D, Schlumpf R y Largiader F: Cyclosporine A interferes with postoperative blood glucose control after clinical pancreas transplantation. *Transplant Proc* 19:4009-4010, 1987.
 106. Hess ML, Hastillo A, Thompson JA, Sansonetti DJ, Szentpctery S, Barnhart G y Lower RR: Lipid mediators in organ transplantation: Does cyclosporine accelerate coronary atherosclerosis? *Transplant Proc* 19:71-73, 1987.
 107. Benvenisty AI, Tannenbaum GA, Cohen DJ, Appel G y Hardy MA: Use of antithymocyte globulin and cyclosporine to treat steroid-resistant rejection episodes in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1889-1891, 1987.
 108. Tellis VA, Matas AJ, Quinn TA, Glicklich D, Weiss RJ, Soberman RJ y Veith FJ: Antilymphoblast globulin treatment of steroid-resistant rejection in cyclosporine-immunosuppressed renal transplant recipients. *Transplant Proc* 19:1892, 1987.
 109. Hillebrand G, Castro LA, Schleibner S, Land W y Gurland HJ: Chronic Epstein-Barr virus reactivation after renal transplantation: Immunosuppression with cyclosporine versus azathioprine. *Transplant Proc* 19:2179-2180, 1987.
 110. Fransen TR, Kauffman HM Jr, Adams MS, Lemann J Jr, Cabrera E y Hanacik L: Cyclosporine therapy and refractory *Pneumocystis carinii* pneumonia. A potential association. *Arch Surg* 122:1034-1035, 1987.