

Análisis multifactorial de la función renal en enfermos trasplantados tratados con ciclosporina A. ¿Bloquean los calcioantagonistas su nefrotoxicidad a largo plazo?

M. González-Molina, M. Cabello, M. A. Frutos, J. M. Martínez, G. Martín-Reyes, B. Ramos, P. Aranda y E. López de Novales

Servicio de Nefrología. Hospital Regional de Málaga.

RESUMEN

En 148 enfermos trasplantados con riñón de cadáver tratados con ciclosporina en un período comprendido entre junio de 1984 y agosto de 1987 se estudian diferentes factores que puedan influir en la evolución de la función renal.

El 33,7 % de los enfermos tuvo en su evolución, al menos, un episodio de rechazo agudo y hubo relación estadísticamente significativa entre éste y el nivel de creatinina sérica al año del trasplante ($\chi^2 = 10,6$, $p < 0,01$).

Por el contrario, no se encontró asociación entre el grado de compatibilidad HLA y la supervivencia del injerto en los dos primeros años de evolución al analizar individualmente los antígenos A, B y DR. No se encontró relación entre los episodios de rechazo agudo y las compatibilidades A, B y DR, niveles de anticuerpos citotóxicos o número de transfusiones sanguíneas recibidas por cada receptor.

Otros factores señalados previamente como influyentes en la función renal, tales como necrosis tubular aguda, edad del donante o receptor, isquemias caliente y fría, no influyeron en su evolución. Los enfermos recibieron dosis muy ajustadas de CsA, por lo que ni sus niveles en sangre total ni la dosis en mg/kg/día se correlacionaron con las cifras de creatinina sérica.

Un análisis retrospectivo de 81 pacientes hipertensos, divididos en dos grupos según recibieran o no calcioantagonistas, mostró que los tratados con esta medicación tenían niveles de creatinina significativamente menores que los no tratados: al año, $1,6 \pm 0,7$ vs $2,4 \pm 1,1$ mg/dl., $p < 0,01$, y a los dos años, $1,4 \pm 0,4$ vs $2,3 \pm 0,9$ mg/dl., $p < 0,01$. Este efecto favorable de la nifedipina podría ser secundario al bloqueo de la vasoconstricción inducida por la CsA.

Estos datos preliminares, que necesitan de estudios posteriores, pueden ser alentadores en la protección de la nefrotoxicidad producida por la ciclosporina.

Palabras clave: *Trasplante renal de cadáver. Ciclosporina A. Calcioantagonistas. Nefrotoxicidad.*

A MULTIFACTORIAL ANALYSIS OF RENAL FUNCTION IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE A. DO CALCIUM ANTAGONISTS INHIBIT LONG-TERM NEPHROTOXICITY?

SUMMARY

A statistical study was made with data from 148 cadaver renal transplant recipients treated with cyclosporine A. A number of different parameters which might have influenced the evolution of renal function were followed from June 1984 to August 1987.

At least one acute rejection episode occurred in the evolution of 33.7 % of patients and the statistical analysis reveals that this is related to the levels of creatinine 1 year post-transplant ($\chi^2 = 10.6$, $p < 0.01$). On the other hand individual analysis of the A, B, DR antigens revealed that there is no relation between the degree of HLA compatibility and graft survival during the first two years of evolution. Neither was any relation found between individual episodes of acute rejection and the A, B and DR compatibilities, the level of cytotoxic antibodies, or the number of blood transfusions received.

Other factors, such as acute tubular necrosis, donor or receptor ages, warm and cold ischemia times did not affect the evolution of renal function in this study. As the cyclosporine A doses were adjusted individually, neither total blood levels, nor the doses expressed in mg/kg/day correlated with the levels of serum creatinine.

Two groups of hypertensive patients were studied retrospectively: One received the calcium antagonist nifedipine; the other did not. The first group of patients had serum creatinine levels significantly lower than the second one. At one and two years the results were: 1.6 ± 0.7 vs 2.4 ± 1.1 mg/dl, $p < 0.01$ and 1.4 ± 0.4 vs 2.3 ± 0.9 mg/dl., $p < 0.01$, respectively. The data suggest that nifedipine may protect the patient against chronic nephrotoxicity of cyclosporine A.

Key words: **Cadaver renal transplant. Cyclosporine A. Calcium antagonists. Nephrotoxicity.**

Introducción

La incorporación de la ciclosporina (CsA) al tratamiento inmunosupresor^{1, 2} de los trasplantados renales y la experiencia acumulada en los últimos años han conducido a modificar conceptos desarrollados en los tiempos en que la inmunosupresión se basaba en la azatioprina (Az)³⁻⁶, y así parece que con CsA las transfusiones no influyen en la supervivencia del injerto⁷⁻⁹ y la utilidad del sistema HLA es un tema polémico^{7, 10-12}. Parece universalmente admitido que con la CsA se obtiene mayor supervivencia de injertos y una menor mortalidad. Su nefrotoxicidad¹³⁻¹⁵ continúa siendo el tema más preocupante. Por la experiencia acumulada en humanos y los datos obtenidos en modelos animales se conoce que aunque las causas de la nefrotoxicidad son multifactoriales, la vasoconstricción de la arteriola aferente¹⁶ es el más importante.

En esta línea, parte de este trabajo estudia la utilidad del calcioantagonista nifedipina en la prevención de la nefrotoxicidad inducida por la CsA.

El estudio comprende, además, una valoración de algunos de los factores que puedan influir en la función renal de los trasplantados tratados con CsA en los dos primeros años de evolución.

Material y métodos

Se hace un análisis multifactorial de algunos parámetros que presuntamente pueden influir en la evolución de la función renal en 148 enfermos trasplantados con riñón de cadáver, 95 (64,2 %) varones y 53 (35,8 %) mujeres, tratados continuamente con CsA entre junio de 1984 y agosto de 1987; para ello se confeccionó un protocolo cuyos datos periódicamente se introducían en un ordenador de acuerdo a un

programa previamente establecido y cuyas variables fueron: edad, sexo, grupo sanguíneo y HLA del donante y receptor, tipo de diálisis, transfusiones recibidas y tipo de sangre, niveles de anticuerpos citotóxicos, isquemia caliente y fría, tiempo de anastomosis vascular, presencia de hipertensión arterial (HTA), niveles de CsA en sangre total durante su evolución, así como dosis de esta droga en mg/kg de peso, niveles séricos de creatinina, presencia de necrosis tubular aguda (NTA) y rechazo agudo.

El método de diálisis seguido previamente al trasplante fue: 124 (83,8 %) hemodiálisis, cuatro (2,7 %) DPAC y 20 (13,5 %) emplearon ambos métodos durante su tiempo en diálisis.

Los riñones se extrajeron, tras el diagnóstico de muerte cerebral, con corazón latiendo; la perfusión se realizó «in situ» con solución de Euro-Collins a 4° C y la conservación en hipotermia simple.

Los receptores se seleccionaron a partir de la lista obtenida del ordenador entre los incluidos en espera con mejor identidad HLA y en el orden de compatibilidad DR, B y A. El 83 % de los receptores presentaban entre el 0-25 % de anticuerpos linfocitotóxicos y el 17 % entre 50-100 %.

Los episodios de rechazo se diagnosticaron por criterios clínicos en el 35 % e histológicos en el 65 %. Se trataron con tres choques de 500-1.000 mg. de 6-metilprednisolona según peso del enfermo y gravedad del rechazo. La función renal se evaluó mediante determinaciones periódicas de la creatinina sérica.

Protocolo de ciclosporina. Cuatro horas antes de la intervención quirúrgica cada enfermo recibió por vía oral 14 mg/kg. de peso de CsA, y en las veinticuatro horas siguientes a la operación un tercio de esta dosis por vía intravenosa en solución glucosada al 5 % administrada en dos dosis muy lentamente. Posteriormente se siguió por vía oral con la dosis inicial dividida en dos tomas diarias, que se iba ajustando según los niveles de CsA en sangre total (RIA) para mantenerlos alrededor de 800 ng/ml. en las dos primeras semanas y posteriormente entre 400-600 ng/ml.

Protocolo de esteroides. Antes de la intervención quirúrgica cada enfermo recibió 125 mg. de 6-metilprednisolona por vía intravenosa y desde las veinticuatro horas siguientes 30 mg/día de prednisona para enfermos de más de 60 kg. de peso, 25 mg/día para los comprendidos entre 45 y 60 kg. y 20 mg/día para los de menos de 45 kg. En el tercer mes la dosis fue de 10 mg/día, y a partir del sexto mes se iniciaba un descenso lento hasta 5 mg/día, dosis que se mantenía indefinidamente.

Protocolo con nifedipina. En un grupo de los enfermos con HTA se inició tratamiento, dentro del primer mes de evolución postrasplante, con nifedipina retard como hipotensor de primer orden en dos dosis diarias de 20 mg. por vía oral. Si no se controlaba la

presión arterial se añadió atenolol 50-100 mg., y si con ello no se normalizó se administró captopril y un diurético. Con esta medicación combinada, en general, todos los enfermos tenían un control adecuado de la presión arterial. El resto de los hipertensos recibieron la medicación antes citada, con la excepción de nifedipina. Ninguno de los enfermos hipertensos recibió prazosín.

Análisis estadístico. Los valores se expresan como media \pm DS. Se empleó 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 χ^2 . El 5 % se consideró como el nivel mínimo de significado estadístico. La supervivencia de injerto y enfermos se calculó por el método actuarial.

Resultados

La tabla I describe las características de la población estudiada.

Al terminar el primer año de evolución se agruparon los enfermos según sus concentraciones de creatinina sérica: inferior a 1,5, entre 1,5 y 3, y mayor de 3 mg/l.; los que tenían cifras más altas tenían mayor incidencia de episodios de rechazo agudo ($\chi^2 = 10,6$, $p < 0,01$).

No hubo asociación estadística significativa entre el grado de compatibilidad HLA y la supervivencia del injerto en los dos primeros años de evolución, al analizar individualmente los antígenos A ($\chi^2 = 1,8$, p NS), B ($\chi^2 = 1,5$, p NS) y DR ($\chi^2 = 1,8$, p NS).

El 33,7 % de los enfermos tuvo, al menos, un episodio de rechazo agudo en su evolución.

Las edades del donante y receptor, isquemias caliente o fría y tiempo de anastomosis vascular no influyeron en los niveles de creatinina a los doce y veinticuatro meses de evolución, aunque el tiempo de anastomosis vascular fue diferente entre los enfermos con NTA y los que tuvieron función renal inmediata ($45,1 \pm 17,1$ y $38,2 \pm 11,1$ min., respectivamente, $p < 0,01$). Tampoco existió correlación entre los niveles de creatinina sérica y la dosis en

Tabla I. Características de la población estudiada

| | |
|---|-----------------|
| Edad receptor (años) | 35,5 \pm 11,4 |
| Edad donante (años) | 30,3 \pm 15,1 |
| Varones (número y %) | 95,0 (64,2) |
| Isquemia caliente (min.) | 2,2 \pm 3,3 |
| Tiempo de anastomosis (min.) | 42,6 \pm 15,1 |
| Isquemia fría (h.) | 25,0 \pm 5,7 |
| Transfusiones sanguíneas (número) | 6,1 \pm 5,3 |
| NTA (número y %) | 85,0 (57,4) |
| Estancia postquirúrgica (días) | 14,0 \pm 9,3 |

mg/kg/día de CsA: al año, $4,7 \pm 1,7$, y a los dos años, $4,9 \pm 2,0$. No había relación entre el número de rechazos y los niveles de anticuerpos citotóxicos ($\chi^2 = 2,5$, PNS) o el número de transfusiones sanguíneas ($\chi^2 = 5,3$, PNS). El 57,4 % presentó NTA, que no fue un factor significativo en la evolución posterior de la función renal, a los doce y veinticuatro meses ($1,7 \pm 0,6$ vs $1,8 \pm 1,5$ y $1,9 \pm 0,6$ vs $1,6 \pm 0,7$ mg/dl., p NS).

Se analizó la evolución de 81 enfermos hipertensos, de los que 51 tomaron nifedipina desde el primer mes de evolución y 30 recibieron otros antihipertensivos ya señalados previamente. La tabla II muestra los niveles de creatinina sérica de cada grupo en los dos primeros años de evolución, y la tabla III, las características de ambas poblaciones. La tabla IV expresa las dosis de CsA en mg/kg. de peso en los enfermos hipertensos tratados y no tratados con calcioantagonistas.

La figura 1 muestra la curva actuarial de supervivencia de pacientes e injertos.

Discusión

La CsA representa una nueva etapa en el trasplante de órganos. Con ella es posible alcanzar una mejor supervivencia de injertos y mortalidad y morbilidad menores¹⁷⁻¹⁹. La nefrotoxicidad¹³⁻¹⁵ ha sido el efecto negativo más destacado, sobre todo en una primera fase, en la que se emplearon dosis más altas.

Experimentalmente¹⁶ se conoce el efecto agudo de la CsA sobre la hemodinámica renal. En ratas, 20 mg/kg. por vía venosa producen una caída significativa del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular; con 10 mg/kg. no se modifican estos parámetros. Ambas dosis estimulan la secreción de renina y prostaglandinas. La administración crónica de 20 mg/kg. produce los mismos efectos; el captopril no los previene; cuando se añade un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, la dosis de 10 mg/kg. produce el mismo efecto que 20 mg/kg. La denervación renal y la administración de fenoxibenzamina

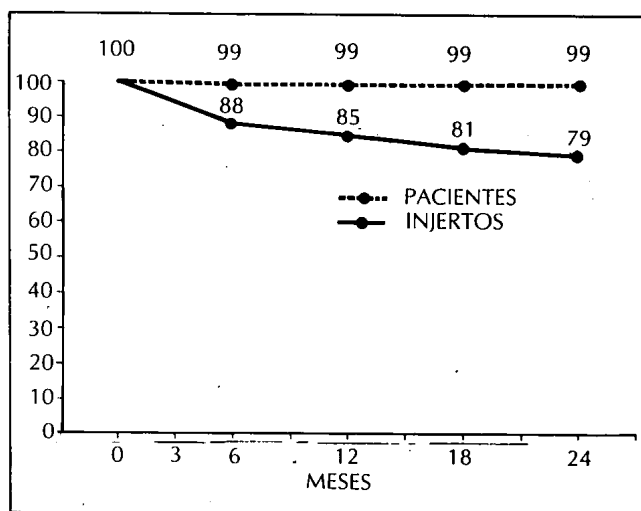


Fig. 1.—Curvas de supervivencia actuarial.

Tabla II. Niveles de creatinina sérica (mg/dl.) en enfermos trasplantados hipertensos tratados o no con nifedipina

| Tiempo (mes) | NIFEDIPINA | | p |
|--------------|--------------------|--------------------|--------|
| | Sí | No | |
| 3 | $1,7 \pm 0,8$ (51) | $2,1 \pm 1,2$ (30) | NS |
| 6 | $1,6 \pm 0,7$ (50) | $2,1 \pm 0,8$ (26) | < 0,05 |
| 12 | $1,6 \pm 0,7$ (39) | $2,4 \pm 1,1$ (21) | < 0,01 |
| 18 | $1,5 \pm 0,6$ (20) | $2,2 \pm 0,7$ (13) | < 0,01 |
| 24 | $1,4 \pm 0,4$ (15) | $2,3 \pm 0,9$ (6) | < 0,01 |

Entre paréntesis se refleja el número de pacientes en cada período.

Tabla III. Características de la población hipertensa agrupada según tomara o no nifedipina

| Variable | NIFEDIPINA | | p |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|----|
| | Sí (n = 51) | No (n = 30) | |
| Edad receptor (años) | $34,3 \pm 11,6$ | $36,5 \pm 10,5$ | NS |
| Edad donante (años) | $31,0 \pm 14,7$ | $34,5 \pm 15,8$ | NS |
| Isquemia caliente (min.) | $2,7 \pm 4,7$ | $2,4 \pm 3,5$ | NS |
| Tiempo anastomosis (min.) | $42,8 \pm 15,8$ | $42,7 \pm 18,2$ | NS |
| Isquemia fría (horas) | $25,4 \pm 5,5$ | $25,9 \pm 5,3$ | NS |
| Transf. sanguíneas (número) | $6,6 \pm 5,2$ | $5,9 \pm 4,7$ | NS |

Tabla IV. Dosis de CsA (mg/kg. de peso) en pacientes hipertensos tratados y no tratados con calcioantagonistas.

| Tiempo (meses) | NIFEDIPINA | | p |
|----------------|------------|-----------|----|
| | Sí | No | |
| 3 | 5,3 ± 1,8 | 5,4 ± 1,9 | NS |
| 6 | 4,8 ± 1,8 | 4,8 ± 1,6 | NS |
| 12 | 4,5 ± 1,6 | 4,9 ± 1,9 | NS |
| 18 | 4,5 ± 1,6 | 4,5 ± 1,9 | NS |
| 24 | 4,8 ± 2,0 | 5,0 ± 2,0 | NS |

previenen la caída del flujo plasmático renal y el aumento de la resistencia vascular renal. Estos datos y los aportados por otros autores^{20, 21} permiten conocer que la CsA produce una vasoconstricción de la arteriola aferente por estimulación del sistema simpático; en una primera fase, la mayor secreción de prostaglandinas compensa, por un mecanismo de autorregulación, la vasoconstricción renal, pero tras un período de estímulo prolongado su síntesis disminuye y la acción vasoconstrictora sobre la arteriola aferente se hace más acusada y el flujo glomerular disminuye hasta niveles que pueden producir atrofia de la nefrona tributaria. La perfusión renal de norepinefrina en la rata eleva la resistencia vascular renal en un 50 % y disminuye el filtrado glomerular en un 88 %²²; si al líquido perfundido se añade diltiazem o verapamil, la resistencia vascular renal vuelve a cifras similares al control y el filtrado glomerular aumenta en un 86 % sobre el control. Estos datos sugieren que ambos calcioantagonistas bloquean selectivamente la acción vasoconstrictora de la norepinefrina en la arteriola aferente. Se sabe que los calcioantagonistas actúan inhibiendo el estímulo postsináptico de los receptores alfa-2²³. En este mismo sentido se ha comprobado que los medios de contraste producen una vasoconstricción prolongada con reducción del filtrado glomerular, y experimentalmente²⁴ se ha confirmado que los antagonistas del calcio atenúan la magnitud y duración de la vasoconstricción renal.

Basándonos en estos datos y conociendo que el riñón trasplantado comienza a reinervarse al mes de evolución y es extensiva a los cinco meses²⁵, pensamos que si la CsA realiza su acción vasoconstrictora sobre la arteriola aferente por estimulación simpática, los enfermos que toman calcioantagonistas crónicamente pueden tener una mejor función renal que aquellos que no los toman; por ello analizamos un grupo de enfermos hipertensos tratados con nifedipina y los comparamos con otro grupo de las mismas características que durante el mismo período de tiempo no tomó el calcioantagonista, observando una diferencia significativa entre las concentraciones

séricas de creatinina de ambos grupos a partir del sexto mes de evolución.

Entre los grupos estudiados no había diferencia ni en cuanto al número de episodios de rechazo ni en otros parámetros previamente reflejados.

Hasta ahora los calcioantagonistas se habían utilizado en el donante o en la fase postrasplante para prevenir la toxicidad de la CsA sobre el epitelio tubular renal^{26, 27}, pero esta posibilidad abre nuevas perspectivas en la prevención de la nefrotoxicidad de la CsA. En este sentido hay que añadir que el prazosín experimentalmente²⁸ previene la caída del flujo plasmático renal producido por la CsA, aunque en humanos estos datos no han sido comprobados.

Además, se analizaron otros factores que teóricamente podrían influir en la evolución de la función renal en pacientes trasplantados tratados con CsA; así se pudo comprobar que el número de transfusiones no era un factor determinante de la tolerancia del injerto. Hoy tenemos datos suficientemente claros para decir que con el empleo de CsA las transfusiones no son necesarias^{8, 9}. Respecto al HLA no encontramos relación entre las identidades en A, B y DR, la supervivencia del injerto y la frecuencia de rechazos agudos en los dos primeros años de evolución. Los datos publicados a este respecto son contradictorios, pues mientras hay autores⁷ que obtienen estos resultados, otros¹¹ muestran que a largo plazo el HLA sí influye en la supervivencia de injertos.

Tampoco encontramos relación entre la función renal y los niveles de anticuerpos citotóxicos previos al trasplante, edades del donante y receptor, isquemias caliente y fría y presencia de NTA y dosis de CsA en mg/kg/día. En cambio, los episodios de rechazo agudo sí influyeron en el nivel de función renal en el primer año de evolución.

Bibliografía

1. Calne RY, White DJG, Thiru S y McMaster P: Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-1327, 1978.
2. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S y Lewis P: Cyclosporine A as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaver organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet* 2:1033-1036, 1979.
3. Opelz G, Terasaki PI, Graver B, Sasaki N, Langston M, Cohn M y Mickey MR: Correlation between number of pretransplant blood transfusions and Kidney grafts survival. *Transplant Proc* 11:145-147, 1979.
4. Bore PJ, Sells RA, Jamieson V y Burrows K: Transfusion-Induced renal allograft protection. *Transplant Proc* 11:148-151, 1979.
5. Williams KA, Ting A, Cullen PR y Morris PJ: Transfusions: Their influence on human renal graft survival. *Transplant Proc* 11:175-178, 1979.
6. Andreu J, Esteller E, Oppenheimer F, Caralps A, Brulles A, Martorell J, Vives J, Ricart MJ, Vilardell J y Sanz Andreu J: Valor de la compatibilidad DR en el trasplante renal de receptores sometidos a un programa transfusional. *Nefrología* 3:121-124, 1983.

7. Lundgren G, Albrechtsen D, Flatmark A, Gabel H, Klintmalm G, Persson H, Groth CG, Brynger H, Frodin L, Husberg B, Maurer W y Thorsby E: HLA-Matching and pretransplant blood transfusions in cadaveric renal transplantation. A Changing picture with cyclosporin. *Lancet* 2:66-69, 1986.
8. Opelz G: Improved Kidney graft survival in non transfused recipients. *Transplant Proc* 19:149-152, 1987.
9. Groth CG: There is no need to give blood transfusions as pretreatment for renal transplantation in the cyclosporine era. *Transplant Proc* 19:153-154, 1987.
10. Harris K, Gorling DC y Campbell MJ: Azathioprine and cyclosporin: Different tissue matching criteria needed? *Lancet* 2:802-804, 1985.
11. Opelz G: Effect of HLA matching in 10.000 cyclosporine treated cadaver Kidney transplants. *Transplant Proc* 19:641-646, 1987.
12. Ciciarelli J, Terasaki PI, Cecka M y Mickey MR: Is cyclosporine a match for tissue typing center? Role of the zero HLA-A, B and DR mismatch effect. *Transplant Proc* 19:647-649, 1987.
13. Myers BD, Ross J, Newton L, Metscher J y Perloth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Eng J Med* 311:697-705, 1984.
14. Kewn PA, Stiller CR, Wallace AC, McKenzie FN y Wall W: Cyclosporine nephrotoxicity. Exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transplant Proc* 17:247-253, 1985.
15. Chapman JR y Morris PJ: Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transplant Proc* 17:254-260, 1985.
16. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
17. Kahan BD, Kerman RH, Wideman CA, Flechner SM, Jarowenko M y Van Bureu CT: Impact of cyclosporine of renal transplant practice at the University of Texas Medical School at Houston. *Am J Kidney Dis* 6:288-295, 1985.
18. Ferguson RH y Sommer BG: Cyclosporine in renal transplantation. A single institutional experience. *Am J Kidney Dis* 6:296-306, 1985.
19. The Canadian Multicenter Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine and cadaver donor renal transplantation. *New Engl J Med* 309:805-809, 1983.
20. Dieperink H, Leyssac PP, Kemp E, Steinbruckl D y Starklink H: Glomerulotubular function in cyclosporine A treated rats. *Clin Nephrol* 25 (suppl. 1):570-574, 1986.
21. Thiel G: Experimental cyclosporine A nephrotoxicity: a summary of the International Workshop. *Clin Nephrol* 25 (suppl 1):S205-S210, 1986.
22. Steele TH y Challoner-Hue L: Renal interactions between norepinephrine and calcium antagonists. *Kidney Int* 26:719-724, 1984.
23. Van Zwieten PA, Van Meel JC y Thimmermans PB: Pharmacology of calcium entry blockers: Interactions with vascular alpha-adrenoceptors. *Hypertension* 5:118-117, 1983.
24. Bakris GL y Burnett JC: A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int* 27:465-468, 1985.
25. Gazdar AF y Dammin GJ: Neural degeneration and regeneration in human renal transplants. *N Engl J Med* 283:222-224, 1970.
26. Wagner K, Albert ST y Neumayer HH: Does the calcium antagonist diltiazem reduce cyclosporin-A nephrotoxicity? *Nephrol Dial Transp* 1:141-142, 1986.
27. Neumayer HH, Albrecht S y Wagner K: Prevention of delayed graft function in cadaver kidney transplants by diltiazem: A randomized trial. *Nephrol Dial Transpl* 1:140-141, 1986.
28. Murray BM y Paller MS: Beneficial effects of renal denervation and prazosin on GFR and renal blood flow after cyclosporine in rats. *Clin Nephrol* 25 (suppl 1):S37-39, 1986.