

# Monitorización de ciclosporina (Sandimmun®). Implicaciones clínicas y farmacológicas

M. Bernabeu

Sandoz, SAE. Barcelona.

## Introducción

Sandimmun® (Ciclosporina Sandoz) es un fármaco inmunosupresor utilizado ampliamente en trasplantes de órganos sólidos y médula ósea<sup>1-4</sup>. Aunque su uso clínico más frecuente se produce en los trasplantes de riñón, corazón, corazón-pulmón, hígado, páncreas y médula ósea, su utilización en patologías autoinmunes ya ha sido establecido, como en la uveítis y enfermedad de Behçet<sup>5,6</sup>, o se está investigando con resultados muy prometedores en diferentes entidades clínicas<sup>7-9</sup>.

Sandimmun® se extrae de un hongo, el *tolyplocadium inflatum gams*, que fue aislado originalmente de muestras de suelo recogidas en Hardanger Vidda (Noruega). Es un péptido cíclico neutro, de un peso molecular de 1.203 y que contiene 11 aminoácidos (fig. 1). Uno de éstos, el situado en la posición 1, era desconocido previamente y ha sido designado como (4R)-4-[(E)-Bute-nil]-4, N-dimetil-L-treonina (MeBmt). Una propiedad extraordinariamente relevante para comprender las características farmacodinámicas de Sandimmun® es la alta lipofilabilidad de la molécula. Sandimmun® es metabolizado en el hígado y hasta la fecha se han identificado 11 metabolitos<sup>10-13</sup>. Todos conservan intacta la estructura del oligopéptido; las modificaciones metabólicas producidas están expuestas en la figura 2.

Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de acción de Sandimmun®, su actividad inmunosupresora puede ser atribuida a, al menos, dos de sus propiedades: su capacidad de inhibir la producción de interleuquina-2 y otras linfoquinas, y la inhibición de la respuesta a la interleuquina-2 de precursores de linfocitos citotóxicos efectores<sup>14</sup>.

En el presente artículo se analizarán las diferentes razones que aconsejan la monitorización del producto, las técnicas disponibles de monitorización y la metodología más aconsejable.

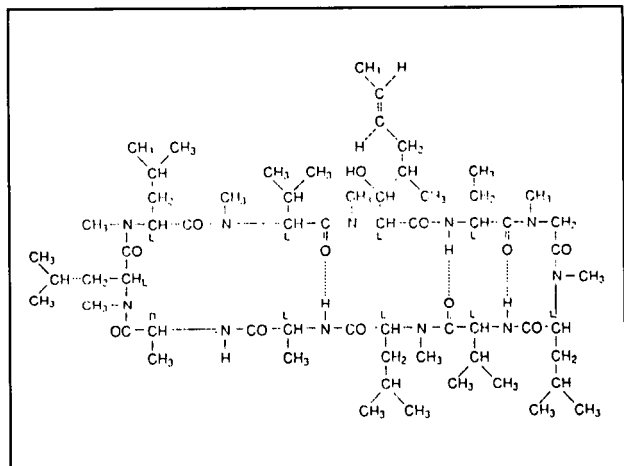


Fig. 1.—Estructura molecular de Sandimmun®.

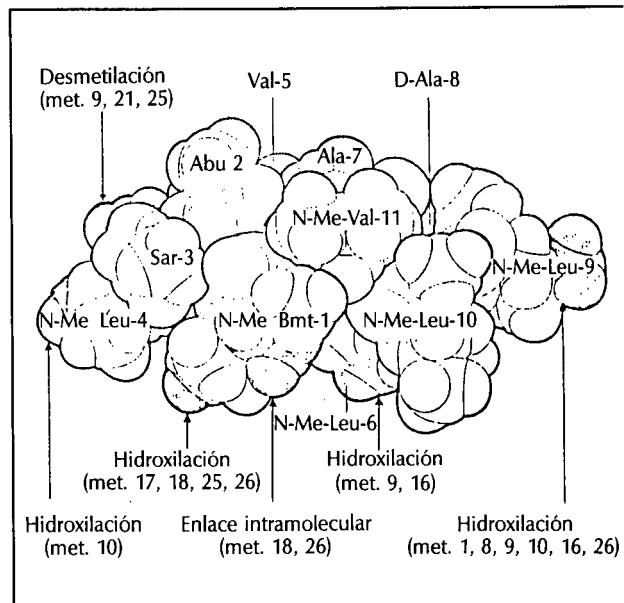


Fig. 2.—Representación espacial de la molécula de Sandimmun®, mostrando sus 11 aminoácidos y los puntos principales donde se produce su metabolismo.

Correspondencia: Dr. Miguel Bernabeu.  
Sandoz, SAE.  
Gran Via Corts Catalanes, 764.  
08013 Barcelona.

### Razones para la monitorización de Sandimmun®

Cuatro son los objetivos perseguidos en la monitorización de Sandimmun®: asegurar la eficacia reduciendo al mínimo los efectos adversos; adaptar la dosificación a la variabilidad farmacocinética; detectar interacciones farmacológicas, y comprobar el correcto cumplimiento.

#### 1. Potenciar la eficacia reduciendo efectos adversos

El objetivo principal de monitorizar fármacos en sangre, plasma o suero estriba en optimizar la terapéutica. El uso de estas mediciones como guía permite ajustar las dosis del fármaco, para alcanzar concentraciones con eficacia clínica y con los mínimos efectos indeseables.

El efecto adverso más relevante de Sandimmun® consiste en sus acciones a nivel renal. Estas posibles alteraciones han sido observadas en estudios animales<sup>15-17</sup> y confirmadas en el hombre en el transcurso de tratamientos con Sandimmun®<sup>18-21</sup>. Pueden ser clasificados como cambios funcionales de los túbulos y vasos<sup>17, 20, 21</sup> o como cambios estructurales del sistema tubular o vascular<sup>19, 22-27</sup> (tabla I).

Mientras que los cambios funcionales en el sistema tubular y vascular son reversibles<sup>18, 20</sup>, así como los cambios estructurales del sistema tubular<sup>28</sup>, los cambios estructurales del sistema vascular son permanentes<sup>19</sup> y, por tanto, más a tener en cuenta.

Los cambios funcionales de los túbulos incluyen una reducción de la reabsorción de magnesio, que conduce a un incremento de la concentración de magnesio en ori-

na y a una disminución en suero<sup>29, 32</sup>. También puede producirse una reducción en la secreción de potasio y ácido úrico, que disminuye su concentración en orina y la aumenta ligeramente en suero<sup>30, 32</sup>.

Los cambios funcionales de los vasos se deben a vasoconstricción, fundamentalmente de la arteriola aferente, pero también a nivel de la eferente. Como consecuencia disminuye el flujo renal y la tasa de filtración glomerular y aumentan los niveles séricos de creatinina y urea<sup>19, 33-35</sup>.

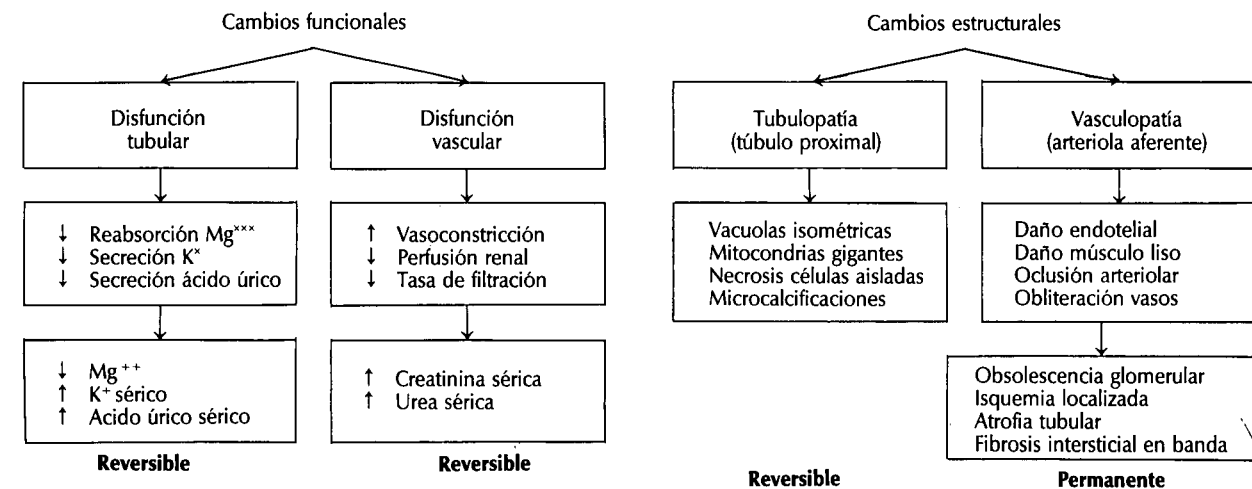
Los cambios estructurales de los túbulos se encuentran fundamentalmente a nivel de los túbulos proximales<sup>23, 24, 30</sup>. Incluyen vacuolas isométricas, balonización de las células tubulares, cuerpos de inclusión —que son fundamentalmente mitocondrias gigantes—, necrosis de células aisladas y algunas microcalcificaciones. Los cambios estructurales del sistema vascular se desarrollan tan sólo en la arteriola aferente; los daños en el endotelio y en la capa muscular lisa pueden ocasionar una oclusión de los vasos que conduce a colapso y obsolescencia glomerular, degeneración tubular y atrofia, y a fibrosis intersticial en banda<sup>23</sup>.

El significado clínico de estos cambios es diferente. Los cambios funcionales tienen escasas repercusiones. Aparecen frecuentemente con dosis/niveles terapéuticos y son reversibles con la reducción de la dosis<sup>20, 23</sup>. Los cambios estructurales de los túbulos se asocian a dosis altas de Sandimmun®<sup>24</sup>, no son progresivos y sí son reversibles cuando se suspende la medicación<sup>23, 28</sup>. Los cambios estructurales del sistema vascular no son reversibles y aparecen cuando se emplean dosis altas<sup>19, 25</sup> o los niveles sanguíneos son altos<sup>23</sup>. Dado que llevan aparejadas alteraciones funcionales severas, deben ser evitados con una monitorización cuidadosa.

Tabla I

#### Cambios funcionales asociados al tratamiento con Sandimmun®

#### Cambios estructurales asociados al tratamiento con Sandimmun®



Es importante hacer notar que los cambios estructurales fueron descritos originalmente cuando se empleaban, de forma habitual y mantenida, dosis muy altas de inducción (17 mg/kg/día)<sup>36</sup>. A medida que las dosis de inducción fueron siendo más bajas, las comunicaciones sobre este tipo de cambios disminuyeron de forma paralela. De hecho, en pacientes que reciben de forma prolongada dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día, los cambios vasculares estructurales aparecen de forma muy ocasional<sup>37</sup>.

Las diferentes características de las alteraciones producidas y sus diferentes implicaciones pronósticas hacen aconsejable no utilizar un término como el de nefrotoxicidad. El término toxicidad es usado generalmente por farmacólogos y toxicólogos para describir cualquier acción no deseada de un fármaco. Como tal, no pretende distinguir entre efectos secundarios severos y triviales. En este caso, el término nefrotoxicidad es bastante inespecífico y desinformativo ya que no describe ni cuál es el efecto indeseado ni su causa; sólo indica el órgano afectado.

La función renal ha sido analizada en un amplio número de pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>38, 39</sup>. En el transcurso de las dos primeras semanas después de comenzar el tratamiento con Sandimmun®, la disfunción renal aparece y alcanza su punto máximo alrededor del sexto mes. En ese momento, el descenso medio de aclaramiento de creatinina era un 17 % del valor basal. No hubo un descenso posterior; los datos indican que los cambios funcionales no son progresivos durante los dos primeros años de tratamiento continuado<sup>38</sup>. La alteración de la función renal depende de la dosis y de los niveles sanguíneos<sup>38-40</sup>. Otros aspectos que contribuyen son edad avanzada<sup>41</sup> y la administración concomitante de otras drogas con efectos secundarios a nivel renal<sup>42</sup>.

La experiencia indica que la creatinina sérica disminuye en una o dos semanas después de suspendida la medicación. En la mayoría de pacientes las cifras se recuperan completamente a las doce semanas<sup>39</sup>, pero en un pequeño porcentaje de casos los valores basales no se recuperan completamente. Estos casos están en relación con las cifras de creatinina alcanzadas, por lo que deben evitarse los grandes incrementos. Ello puede conseguirse no sobrepasando los 5 mg/kg/día y reduciendo las dosis progresivamente en un 25 % cuando los niveles aumenten un 30 % sobre el valor basal. Es preciso subrayar que esta pauta es válida para enfermedades autoinmunes, no para trasplantes. Existen comunicaciones en pacientes trasplantados<sup>43</sup> que sugieren que dosis de mantenimiento inferiores a 5 mg/kg/día aumentan la incidencia de pérdida del injerto debido a rechazos. Por otro lado, los resultados del Collaborative Transplant Study<sup>44</sup> indican que los pacientes mantenidos con Sandimmun® a dosis superiores a 5 mg/kg/día no muestran un grado mayor de disfunción renal que aquellos mantenidos con dosis bajas (menores que 3 mg/kg/día).

No obstante, en enfermedades autoinmunes, donde la amenaza de rechazo no compromete la salud del enfermo, sería conveniente seguir una pauta conservadora: niveles sanguíneos entre 100 y 200 mg/ml (sangre completa, anticuerpo monoclonal); dosis iniciales que no sobrepasen los 5 mg/kg/día y reducir dosis si la creatinina asciende un 30 % sobre los niveles basales. La experiencia acumulada hasta la fecha indica que diversas patologías autoinmunes pueden ser tratadas eficazmente siguiendo esta pauta.

## 2. Variaciones farmacocinéticas inter e intraindividuales

Las importantes variaciones inter e intrapacientes en la farmacocinética de Sandimmun® han sido estudiadas en diferentes indicaciones. Dependen fundamentalmente de las variaciones en absorción y metabolismo. A la hora de ajustar la dosis deben tenerse en cuenta las características farmacocinéticas del producto.

**Absorción.** Sandimmun® se absorbe en el tracto superior del intestino delgado. Se han descrito variaciones de la biodisponibilidad oral que oscilan entre el 5 y 60 %, tanto en la solución oral como con las cápsulas de gelatina blanda de uso clínico en diferentes países. Hay que recalcar que estudios farmacocinéticos han establecido una equivalencia en la absorción y biodisponibilidad de ambas formas galénicas<sup>47, 48</sup>.

Los siguientes factores pueden afectar a la absorción:

- **Secreción biliar:** La lipofiliabilidad de la molécula requiere una correcta secreción biliar; por ello, los pacientes con enfermedad hepática que curse con colestasis presentan alteraciones.
- **Función gastrointestinal** que puede estar alterada por vómitos, diarreas<sup>50</sup> o fármacos como la metoclopramida.
- **Tiempo de tratamiento:** En la mayoría de los pacientes la biodisponibilidad aumenta con el tiempo<sup>51</sup>; el mecanismo subyacente es desconocido, pero se atribuye a un aumento de su absorción gastrointestinal.
- El efecto de la **administración concomitante de alimentos** todavía es controvertido; posiblemente depende de la composición de la dieta; sí se sabe, por contra, que el vehículo con que se administra Sandimmun® (leche, leche con chocolate, zumos) no afecta su absorción<sup>52</sup>, ni tampoco la ingestión aguda de alcohol.

**Distribución.** Ciclosporina se distribuye ampliamente por los diferentes tejidos. El volumen de distribución varía desde una media de 3,5 l/kg hasta 13 l/kg de peso corporal. El hígado, el páncreas y la grasa contienen concentraciones de ciclosporina más altas que las encontradas en plasma.

De un 50 a un 70 % de la concentración de ciclosporina en sangre se halla unida a la fracción celular. De esta fracción, los eritrocitos son responsables de la unión del 80 % de la ciclosporina y los linfocitos del resto. El

restante 30 a 50 % de la fracción encontrada en plasma se une mayoritariamente a la fracción plasmática (85 al 95 %), fundamentalmente a las lipoproteínas. Parece que la unión a las proteínas plasmáticas y eritrocitos es lineal, mientras que a los leucocitos se une de forma no lineal<sup>53</sup>. Dos importantes consecuencias se derivan de estos aspectos. En primer lugar, la conveniencia de monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre completa, y en segundo, tener en cuenta que una disminución de las lipoproteínas plasmáticas podría dar lugar a un aumento de la fracción libre de ciclosporina y, en consecuencia, aumentar su aclaramiento. No obstante, no se ha establecido todavía el valor de las mediciones de la fracción libre. Los datos actuales indican que la metodología disponible es insuficiente para su uso rutinario.

**Metabolismo.** El metabolismo de Sandimmun® es fundamentalmente hepático. Las variaciones observadas en el aclaramiento de ciclosporina se deben más a cambios en las enzimas responsables de su metabolismo que a alteraciones del flujo sanguíneo hepático<sup>54</sup>. Los factores que afectan el aclaramiento de Sandimmun® incluyen la disminución de la función hepática y la edad del paciente. Un estudio reciente demostró una correlación entre la actividad de la alanino-aminotransferasa, una enzima que refleja lesión en los hepatocitos, y el aclaramiento de ciclosporina.

Diferentes estudios han demostrado un aclaramiento más rápido de ciclosporina en pacientes pediátricos. Por ello, las dosis utilizadas deben ser mayores. El mayor aclaramiento en niños da como resultado una concentración de metabolitos en sangre más elevada, lo que queda reflejado en un estudio en el que se observa una mayor diferencia entre los resultados obtenidos con un anticuerpo monoclonal específico —que se une sólo a la molécula original— y un anticuerpo policlonal no específico —que se une a la molécula original y a sus metabolitos— (fig. 3)<sup>56</sup>. Por otro lado, citar que la mayoría de las interacciones farmacológicas se dan a nivel del metabolismo hepático.

**Excreción.** La excreción de la ciclosporina es, fundamentalmente, biliar en forma de metabolitos. Menos del 1 % es excretada por la orina en forma inalterada. Por ello, la insuficiencia renal no afecta el aclaramiento de ciclosporina. La hemodiálisis afecta muy poco a las concentraciones de ciclosporina. No obstante, los pacientes con insuficiencia renal pueden tener una absorción gastrointestinal reducida.

### 3. Interacciones farmacológicas

El tercer gran pilar que aboga la monitorización son las interacciones farmacológicas. Mientras que inicialmente se pensaba que la mayoría de las interacciones se debían a interferencias con el metabolismo y excreción de Sandimmun®, actualmente se han propuesto

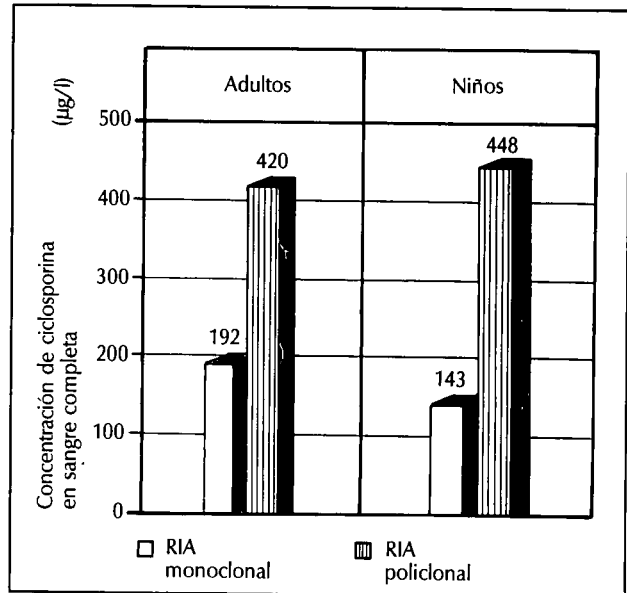


Fig. 3.—Concentración de ciclosporina en muestras de sangre completa de pacientes con trasplante renal, adultos (n = 684) y pediátricos (n = 130), medido con el kit de Sandimmun® específico y el kit de policlonal de Sandimmun®.

otros mecanismos, incluyendo efectos sobre la absorción<sup>57</sup>, función renal e inmunomodulación. No obstante, debido a que la ciclosporina es metabolizada por el sistema enzimático citocromo P-450 monooxigenasa, cualquier fármaco que actúe sobre este sistema interferirá la eliminación de Sandimmun®. Asimismo, existe otra posibilidad de interacción ya que existen fármacos con una acción deletérea sobre el riñón que pueden aumentar la disfunción renal causada por Sandimmun®. En la tabla II se exponen las interacciones farmacológicas adecuadamente documentadas. Muchas de estas interacciones han sido identificadas con la monitorización rutinaria de Sandimmun®.

### 4. Cumplimiento

Por último, reseñar que otra indicación importante para la monitorización viene dada por el control del cumplimiento por parte del paciente. Los tratamientos con Sandimmun® se suelen prolongar en el tiempo, por lo que un control mensual de los niveles en sangre puede ayudar a mantener la observación del paciente.

### Métodos de monitorización

Actualmente se dispone de tres técnicas diferentes para medir las concentraciones de ciclosporina en líquidos biológicos: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), radioinmunoensayo (RIA) e inmunoensayo por polarización fluorescente (FPIA).

**Tabla II**

Fármacos que aumentan la concentración de Sandimmun®	Fármacos que reducen la concentración de Sandimmun®	Fármacos que causan disfunción renal de forma activa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algunos antagonistas del calcio</li> <li>• Corticosteroides</li> <li>• Doxiciclina</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Antibióticos macrólidos</li> <li>• Metoclopramida</li> <li>• Anticonceptivos orales</li> <li>• Esteroides androgénicos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Barbitúricos y derivados (incluyendo fenitoína y fenobarbital)</li> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Metamizol</li> <li>• Nafcilina</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Trimetoprim</li> <li>• Sulfametoxazol (i.v.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglucósidos (incluyendo gentamicina y tobramicina)</li> <li>• Anfotericina B</li> <li>• Melfalán</li> <li>• Trimetoprim (inc. cotrimoxazol)</li> </ul>

**HPLC**

La aplicación rutinaria de la cromatografía líquida de alta resolución presenta una serie de problemas debidos a las propiedades fisicoquímicas de la molécula de ciclosporina<sup>58</sup>. Además, la cantidad de muestra requerida es considerable (0,5-1 ml), la preparación de la muestra es tediosa y los tiempos de retención en la columna de cromatografía son largos. Debido a estos factores, la utilización de esta técnica para el análisis de rutina con volúmenes importantes de muestras es poco práctica. No obstante, el método es específico y permite determinar concentraciones de metabolitos.

**RIA**

El radioinmunoanálisis se basa en la unión competitiva de ciclosporina radiomarcada y no radiomarcada a un número fijo de anticuerpos. La mayoría de centros ha adoptado el RIA debido a una serie de ventajas de índole práctica: el uso de muestras de pequeño volu-

men, una mínima preparación de las muestras, la adaptabilidad de la técnica para el análisis de lotes y el corto tiempo requerido para la realización del análisis. Actualmente, los métodos disponibles en el mercado incorporan anticuerpos monoclonales específicos que reaccionan únicamente con la molécula original. Los anticuerpos no específicos se unen tanto a la molécula original como a los metabolitos. Debido a que el significado farmacológico y clínico de los metabolitos todavía es un tema controvertido, las determinaciones deben efectuarse con un anticuerpo monoclonal específico<sup>56</sup>. En el mercado español existe un kit de RIA (Cyclo-Trac, INCSTAR Corp.) para la determinación de niveles sanguíneos de Sandimmun®, que incorpora un anticuerpo monoclonal específico desarrollado por Sandoz.

**FPIA**

El inmunoensayo por polarización fluorescente, desarrollado por Abbott (sistema TDx), incorpora un equipamiento automatizado que proporciona resultados con un

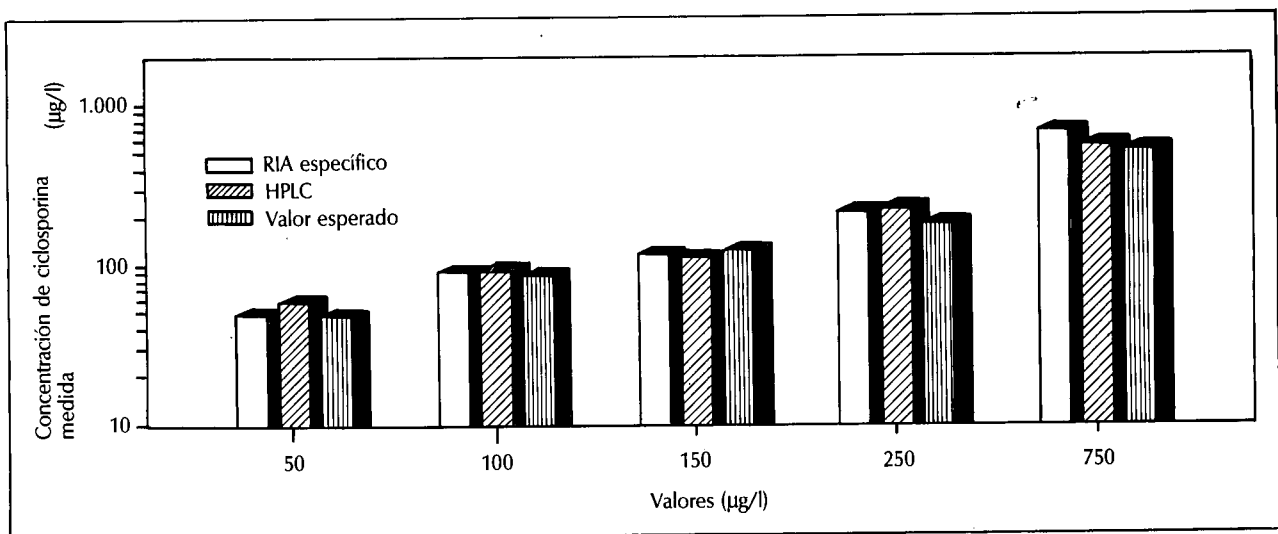


Fig. 4.—Equivalencia entre anticuerpo monoclonal específico y HPLC. (Fuente: UK Cyclosporin Quality Assessment Scheme.)

lapso de tiempo muy breve. No obstante, utiliza un anticuerpo policlonal no específico que experimenta una reacción cruzada con los metabolitos de la ciclosporina. Por ello se correlaciona poco con los demás métodos, que sí tienen una buena correlación entre sí (fig. 4).

### Elección de la muestra

Independientemente de la técnica utilizada para la monitorización del fármaco, el resultado es afectado en gran medida por la elección de la muestra: sangre, suero o plasma. La molécula de ciclosporina se une en gran parte a los constituyentes de la sangre y la unión a los eritrocitos es tiempo —y temperatura— dependiente. Las concentraciones en plasma o suero son siempre inferiores a las medidas en sangre completa.

Esta diferencia está en relación con la temperatura de separación y el tiempo transcurrido entre la extracción de la muestra y su separación. Desde que estos hechos fueron conocidos, muchos centros de trasplante adoptaron preferentemente la sangre completa como muestra. Aquellos que utilizan plasma o suero han adoptado un protocolo de separación estandarizado para minimizar la influencia de la temperatura o el tiempo transcurrido postseparación. El uso de estos protocolos permite la comparación de datos intraservicio hospitalario, pero dificulta la comparación con datos de otros centros que utilizan protocolos de separación diferentes.

### Conclusiones de la American Task Force

En 1985, la Academia Nacional de Bioquímica Clínica y la División de Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology de la Asociación Americana de Química Clínica instituyeron una *task force* sobre monitorización de Sandimmun®. El resultado fue una serie de recomendaciones sobre puntos críticos relevantes en trasplantes de órganos<sup>59</sup>. Algunos de estos puntos son de aplicación práctica en enfermedades autoinmunes; no obstante, la experiencia clínica acumulada y las menores dosis administradas de Sandimmun® parecen indicar que la necesidad de monitorización en enfermedades autoinmunes podría ser menor. Las recomendaciones son las siguientes:

- La sangre completa es la muestra de preferencia en la monitorización de Sandimmun®.
- Es inapropiado multiplicar la concentración de ciclosporina hallada en una muestra por un factor de corrección para intentar estimar los valores en otro tipo de muestra.
- El método de monitorización debería ser específico.
- Es recomendable que los laboratorios que efectúan determinaciones de Sandimmun® participen en un programa de control de calidad que proporcione información sobre la reproducibilidad de sus métodos.

- En el caso de pacientes trasplantados se recomienda la monitorización de la concentración de ciclosporina en sangre en el período postoperatorio. Los controles periódicos en el período posterior tienen como finalidad evaluar el cumplimiento y posibles interacciones farmacológicas.

### Bibliografía

1. Merion RM, White DJG, Thiru S, Evans DB y Calne RY: Cyclosporine: Five years experience in cadaveric renal transplantation. *New Engl J Med*, 310:148-154, 1984.
2. McGregor CGA, Oyer PE y Shumway NE: Heart and heartlung transplantation. *Prog Allergy*, 38:346-365, 1986.
3. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, MacMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S y Lewis P: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases and 2 livers. *Lancet*, II:1033-1036, 1979.
4. Ringden O: Cyclosporine in allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*, 42:445-452, 1986.
5. Nusseblatt RB, Rook AH, Palestine AG, Scher I, Wacker WB y Gery I: Treatment of intraocular inflammatory disease with Cyclosporin A. *Lancet*, II:235-238, 1983.
6. Masuda K, Nakajima A, Urayama A, Nakae K, Kogure M e Inaba G: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of Cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet*, I:1093-1096, 1989.
7. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A, Chiappino G y Pigatto PD: Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: A clinical and immunology study. *J Amer Acad Dermatol*, 21, 1:91-97, 1989.
8. Tugwell P, Bombardier C, Gent M, Bennet KJ, Bensen WG, Carette S, Chalmers A, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Kraag GR, Ludwin D y Roberts RS: Low-dose cyclosporin versus placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet*, 335:1051-1055, 1990.
9. Van Joost T, Bos JD, Heule F y Meinardi MMHM: Low-dose cyclosporin A in severe psoriasis. A double-blind study. *Br J Dermatol*, 118:184-190, 1988.
10. Maurer G y Lemaire M: Biotransformation and distribution in blood of cyclosporine and its metabolites. *Transplant Proc*, 18 (6, suppl 5):25-34, 1986.
11. Wenger R: Cyclosporine and analogues: Structural requirements for immunosuppressive activity. *Transplant Proc*, 18 (6, suppl 5):213-218, 1986.
12. Rosano TG, Freed BM, Cerilli J y Lempert N: Immunosuppressive metabolites of cyclosporine in the blood of renal allograft recipients. *Transplantation*, 42:262-267, 1986.
13. Schlitt HJ, Christians U, Wonigeit K, Seving K y Pichlmayr R: Immunosuppressive activity of cyclosporin metabolites in vitro. *Transplant Proc*, 19:4248-4251, 1987.
14. Hess AD y Colombani PM: Mechanism of action: in vitro studies. *Prog Allergy*, 38:198-221, 1986.
15. Thomson SC, Tucker BJ, Gabbai F y Blantz RC: Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporine in male rats. *J Clin Invest*, 83:960-969, 1989.
16. Kaskel FJ, Devarajan P, Arbeit LA y Moore LC: Effects of cyclosporine on renal hemodynamics and autoregulation in rats. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 3):603-609, 1988.
17. Whiting PH, Propper DJ, Simpson JG, McKay J, Jones MC y Catto GRD: The use of lithium clearance measurements to assess renal tubular function in experimental and clinical cyclosporin nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 3):675-680, 1988.
18. Chapman JR, Griffiths D, Harding NGL y Morris PJ: Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment. *Lancet*, I:128-130, 1985.
19. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich SJ, Boshkos C, Stin-

- son E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplon NS y Perloth MG: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int*, 33:590-600, 1988.
20. Morales JM, Andrés A, Alcázar JM, Prieto C, Díaz de Tueste I, Rulope LM y Rodicio JL: Usefulness of fractional excretion of sodium as index of cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 3):691-699, 1988.
  21. Dieperink H, Leyssac PP, Kemp E, Starklint H, Frandsen NE, Tvede N, Moller J, Buchler Frederiksen P y Rossing N: Nephrotoxicity of cyclosporin A in humans: Effects on glomerular filtration and tubular reabsorption rates. *Eur J Clin Invest*, 17:493-496, 1987.
  22. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J y Perloth M: Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*, 311:699-705, 1984.
  23. Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, Von Overbeck J y Zollinger HU: Morphological patterns in ciclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 17 (n.º 4, suppl 1):101-116, 1985.
  24. Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP, Oberholzer M, Brunner FP, Harder F, Olivieri V, Bremer R, Ryffel B, Stoeklin E, Torhorst J, Gudat F, Zollinger HU y Loertscher R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transplant Proc*, 15 (n.º 4, suppl 1):2821-2835, 1983.
  25. Nizze H, Mihatsch MJ, Zollinger HU, Brocheriou C, Gokel JM, Henry K, Sloane JP y Stovin PG: Cyclosporine-associated nephropathy in patients with heart and bone marrow transplant. *Clin Nephrol*, 30:248-260, 1988.
  26. Mihatsch MJ, Bach JF, Coovadia HM, Forre O, Moutsopoulos HM, Drosos AA, Siampoulos KC, Noel LH, Ramsaroor R, Haellgren R, Svenson K y Bohman SO: Cyclosporin-associated nephropathy in patients with autoimmune diseases. *Klin Wochenschr*, 66:43-47, 1988.
  27. Svenson K, Bohmans SO y Hällgren R: Renal interstitial fibrosis and vascular changes: Occurrence in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine. *Arch Inter Med*, 146:2007-2010, 1986.
  28. Farnsworth A, Horvath JS, Hall BM, Duggin GG, Sheil AGR y Tiller DJ: Renal biopsy morphology in renal transplantation. *Am J Surg Pathol*, 8:243-252, 1984.
  29. Barton CH, Vaziri ND, Martin DC, Choi S y Alikhani S: Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in renal transplant recipients receiving cyclosporine. *Am J Med*, 83:693-699, 1987.
  30. Palestine AG, Austin HA y Nussenglatt RB: Renal tubular function in cyclosporine-treated patients. *Am J Med*, 81:419-424, 1986.
  31. European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: One-year follow-up of a multicentre trial. *Lancet*, II:986-989, 1983.
  32. Cohen SL, Boner G, Rosenfeld JB, Shmueli D, Sperling O, Yusim A, Todd Pokropek A y Shapira Z: The mechanism of hiperuricaemia in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc*, 19 (n.º 1):1829-1830, 1987.
  33. Bantle JP, Boudreau RJ y Ferris TF: Suppression of plasma renin activity by cyclosporine. *Am J Med*, 83:59-64, 1987.
  34. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, Bernstein RL, Hastillo A, Hess ML y Puschett J: Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: Studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 9:12-22, 1987.
  35. Laskow DA, Curtis J, Luke R, Jones P, Barber H, Deierhoi M y Diethelm A: Cyclosporine impairs the renal response to volume depletion. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 3):568-571, 1988.
  36. Myers BD, Newton L, Boshkos C, Macoviar JA, Frist WH, Derby GC, Perloth MG y Sibley RK: Chronic injury of human renal microvessels with low-dose cyclosporine therapy. *Transplantation*, 46:694-703, 1988.
  37. Moyer TP, Post GR, Sterioff S y Anderson CF: Cyclosporine nephrotoxicity in minimized by adjusting dosage on the basis of drug concentration in blood. *Mayo Clin Proc*, 63:241-247, 1988.
  38. Dieterle A, Abeywickrama D y Von Graffenried B: Nephrotoxicity and hypertension in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 4):349-355, 1988.
  39. Von Graffenried B y Harrison WB: Renal function in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine. *Transplant Proc*, 18 (n.º 4, suppl 1):215-231, 1985.
  40. Berg KJ, Forre O, Mikkelsen M, Navrerud J, Djoseland O y Rugsstad H: Side effects of high and low cyclosporine doses in patients with rheumatoid arthritis. *Kidney Int*, 33:761, 1988.
  41. Ludwin D, Bennet KJ, Grau EM, Buchanan WW, Bensen W, Bombardier C y Tugwell PX: Nephrotoxicity in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclosporine. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 4):367-370, 1988.
  42. Deray G, Le hoang P, Aupetit B, Achour A, Rottembourg J y Baumelton A: Enhancement of cyclosporine A nephrotoxicity by diclofenac. *Clin Nephrol*, 27:213-214, 1987.
  43. Karmi SA, De Palma R, Bosch J, Dosa S y Michell A: An update on the use of low-dose maintenance cyclosporine A therapy after renal transplantation. *Transplant Proc*, 20 (n.º 3, suppl 13):110-113, 1988.
  44. Opelz G: Collaborative Transplant Study. *Newsletter*, 5:1-6, 1989.
  45. Plachcinski RJ, Burckart GJ y Venkataramanan R: Cyclosporine concentration determinations for monitoring and pharmacokinetic studies. *J Clin Pharmacol*, 26:358-366, 1986.
  46. Yee GC, Lennon TP, Gmur DG, Carlin J, Schaffer RL, Kennedy MS y Deeg HJ: Clinical pharmacology of cyclosporine in patients undergoing bone marrow transplantation. *Transplant Proc*, 18 (n.º 6, suppl 5):153-159, 1986.
  47. Burckart GJ, Venkataramanan R, Ptachcinski RJ, Starzl TE, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack J, Shaw BW, Iwatsuki S y Van Thiel DH: Cyclosporine absorption following orthotopic liver transplantation. *J Clin Pharmacol*, 26:647-651, 1986.
  48. Zehnder C, Beveridge T, Nüesch E, Abisch A y Thiel G: Cyclosporine A capsules: Bioavailability and clinical acceptance study in renal transplant patients. *Transplant Proc*, 20 (n.º 2, suppl 2):641-643, 1988.
  49. Nashan B, Blech J, Wonigeit K, Vogt P, Chrintians U, Sewing KF, Beveridge T y Pichlmayr R: Effect of the application form of cyclosporine on blood levels: Comparison of oral solution and capsules. *Transplant Proc*, 20 (n.º 2, suppl 2):641-643, 1988.
  50. Tredger JM, Naoumov NV, Steward CM, Ogrady CM, Grevel J, Niven AA, Kelman AW, Whiting B y Williams R: Influence of biliary T tube clamping cyclosporine pharmacokinetics in liver transplant recipients. *Transplant Proc*, 20 (n.º 2, suppl 2):512-515, 1988.
  51. Atkinson K, Biggs JC, Britton K, Short R, Mrongovius R, Concannon A y Dodds A: Oral administration of cyclosporin A for recipients of allogeneic marrow transplants: implications of clinical gut dysfunction. *Br J Haematol*, 56:223-231, 1984.
  52. Kahan BD, Ried M y Newburger J: Pharmacodynamic assay of the immunosuppressive action of cyclosporine therapy in transplant recipients. *Transplant Proc*, 19 (n.º 1):1695-1698, 1987.
  53. Johnston A, Marsden JT, Hla KK, Henry JA y Holt DW: The effect of vehicle on the oral absorption of cyclosporin. *Br J Clin Pharmacol*, 21:331-333, 1986.
  54. Lemaire M y Tillement JP: Role of lipoproteins and erythrocytes in the in vitro binding and distribution of cyclosporin A in the blood. *J Pharm Pharmacol*, 34:715-718, 1982.
  55. Grevel J: Significance of cyclosporine pharmacokinetics. *Transplant Proc*, 20 (n.º 2, suppl 2):428-434, 1988.
  56. Reynolds KL, Grevel J, Gibbons SY, Welsh MS, Rutzky LP y Kahan BD: Cyclosporine pharmacokinetics in uremic patients: influence of different assay methods. *Transplant Proc*, 20 (n.º 2, suppl 2):462-465, 1988.
  57. Holt W y Pitty MH: Sandimmun monitoring, practical guide II. Sandoz, 1989.
  58. Rowald M y Gupta SK: Cyclosporin-phenitoin interaction: reevaluation using metabolite data. *Br J Pharmacol*, 24:329-334, 1987.
  59. Deulofeu R y Roman S: Monitorización de la ciclosporina (Sandimmun). Consideraciones metodológicas. En *Symp Sandimmun en trasplante renal*. Ed. Sandoz, pp. 7-12, 1989.
  60. Shaw LM, Bowers L, Demers L, Freeman D, Moyer T, Sanghvi A, Seltman H y Venkataramanan R: Critical issues in cyclosporine monitoring: report of the task force on cyclosporine monitoring. *Clin Chem*, 33:1269-1288, 1987.