

Nefrotoxicidad crónica por ciclosporina A en el trasplante cardíaco

E. Gallego, S. García de Vinuesa, J. Luño, F. Fernández Avilés *, P. Domínguez **, M. L. Martínez Pueyo **, F. Ahijado, F. Valderrábano y R. Arcas ***

Servicios de Nefrología, Cardiología*, Medicina Nuclear** y Cirugía Cardiovascular***. Hospital General Gregorio Marañón.

RESUMEN

Estudiamos la nefrotoxicidad de la ciclosporina A (CyA) en 19 pacientes estables con trasplantes de corazón o corazón y pulmón durante un tiempo medio de seguimiento de quince meses (entre cuatro y veintiséis meses). Todos presentaron una función cardíaca normal y ninguno tuvo evidencia clínica ni histológica de rechazo. Ningún enfermo tenía historia de patología renal previa. Las dosis medias de CyA fueron, a los tres y doce meses, de $5,1 \pm 0,3$ mg/kg/día y $3,8 \pm 0,28$ mg/kg/día, con niveles plasmáticos de 137 ± 26 ng/ml y 85 ± 16 ng/ml, respectivamente.

De forma prospectiva se midió periódicamente: creatinina plasmática (Crp), aclaramiento de creatinina (CCr), la actividad de renina plasmática (ARP), la aldosterona (A) y la microalbuminuria. Se determinó por técnicas isotópicas el filtrado glomerular (FG), flujo plasmático renal (FPR), y se calculó la fracción de filtración (FF).

No se evidenciaron modificaciones significativas de la Crp ni del CCr a lo largo del estudio. Sí se objetivó un marcado descenso de FG y del FPR medidos isotópicamente entre los tres y doce meses de evolución: $102,5 \pm 9,8$ vs $60,5 \pm 10,5$ ml/min y $411,7 \pm 40,3$ vs $320,5 \pm 49$ ml/min, respectivamente, sin posteriores descensos. La FF estuvo elevada en los primeros meses, para luego bajar a un 20% al año de evolución. Ningún paciente presentó proteinuria. La microalbuminuria media a los dieciocho meses fue de $10,4 \pm 6,04$ µg/ml. A los nueve meses, el 57,8% de los pacientes habían desarrollado hipertensión arterial (HTA), a pesar de una progresiva disminución de los niveles de ARP y A.

Cinco pacientes que recibieron captopril presentaron un claro descenso del FG y de la FF comparados con los que no lo recibieron.

Nuestros datos sugieren que la nefrotoxicidad por ciclosporina A no es un factor limitante de la evolución a medio plazo del trasplante cardíaco cuando se usan dosis entre 3 y 5 mg/kg/día. Pero el CCr sobreestima en más de un 30% el verdadero FG, por lo que ni la Crp ni el CCr son en estos enfermos buenos parámetros para evaluar la función renal. El descenso del FPR condiciona una caída del FG y una hipertensión intraglomerular que trata de compensarla durante los primeros meses. El uso de captopril puede hacer que se pierda ese mecanismo de compensación. La HTA es frecuente y parece independiente del sistema renina-aldosterona.

Palabras clave: **Ciclosporina A. Nefrotoxicidad. Trasplante cardíaco.**

Recibido: 20-II-1991.
En versión definitiva: 25-VI-1991.
Aceptado: 25-VI-1991.

Correspondencia: E. Gallego Valcarce.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

CHRONIC CYCLOSPORINE A NEPHROTOXICITY IN HEART TRANSPLANTATION

SUMMARY

We studied Cyclosporine-A (CyA)-induced nephrotoxicity in 19 stable heart transplant or heart and lung transplant patients, for a mean follow-up time of 15 months (between 4 and 26 months). All of them had normal cardiac function, and none of them presented clinical or histological rejection symptoms. Mean CyA doses were, at 3 and 12 months, 5.1 ± 0.3 mg/kg/day and 3.8 ± 0.28 mg/kg/day, with plasma levels of 137 ± 26 ng/ml vs with 85 ± 16 ng/ml respectively.

The following were measured prospectively: plasma creatinine (pCr), creatinine clearance (CrCl), plasma renin activity (PRA), aldosterone (A) and microalbuminuria. The glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF) filtration fraction (FF) were determined using isotopic methods.

No meaningful changes in pCr or CrCl were noticed during the study, but there was a marked decrease in GFR and RPF, isotopically measured, between 3 and 12 months of evolution: 102.5 ± 9.8 vs 60.5 ± 10.5 ml/min and 411.7 ± 40.3 vs 320.5 ± 49 ml/min respectively, with no further decrease. The FF was high during the first months, subsequently decreasing to 20% after a year of evolution. No patient showed proteinuria; microalbuminuria at 18 months was 10.4 ± 6 µg/ml. After 9 months, 57.8% of patients showed hypertension in spite of a progressive decrease in PRA and A levels.

Five patients who received captopril showed a clear decrease in the GFR and the FF, compared to those who did not receive it.

Our data suggest that CyA-induced nephrotoxicity is not a limiting factor in middle-term heart transplant evolution when doses between 3 and 5 mg/kg/day are used. However, CrCl overestimates by more than 30% the true GFR, so neither pCr nor CrCl are good parameters for renal function evaluation in these patients. The decrease in RPF conditions a fall in GFR and glomerular hypertension, which partially compensates it during the first months. Captopril may lead to a loss in this compensation mechanism. Hypertension is frequent and seems independent of the renin-aldosterone system.

Key words: **Cyclosporine A. Nephrotoxicity. Heart transplantation.**

Introducción

La ciclosporina A (CyA) es un potente inmunosupresor que inhibe de forma selectiva la respuesta inmune al impedir tanto la producción de interleukina II¹ como la expresión de sus receptores², con lo que se bloquea la activación de las células T citotóxicas.

Las CyA se ha demostrado útil en el tratamiento de algunas enfermedades de base inmunológica: uveítis, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome nefrótico, diabetes mellitus tipo I³. Pero donde se ha empleado más extensamente ha sido en el campo de los trasplantes: ha permitido el espectacular desarrollo de los trasplantes de corazón⁴ e hígado⁵ en la pasada década y ha reducido la incidencia de la reacción injerto contra huésped en el trasplante de médula ósea⁶. En el trasplante renal ha mejorado significativamente la supervivencia inicial del injerto⁷ y ha reducido la morbilidad: disminución del número de rechazos, de los días de hospitalización y de la frecuencia de reingresos⁸.

Sin embargo, sus efectos secundarios condicionan en

cierta medida su uso. Se ha descrito toxicidad cutánea, neurológica, gastrointestinal y hepática, vascular, endocrina y, sobre todo, renal⁹. Esta última no sólo ha aparecido en el trasplante renal¹⁰, sino también en los trasplantes cardíaco¹¹, hepático¹² y de médula ósea¹³, así como en las enfermedades de base autoinmune^{14, 15}.

La nefrotoxicidad por CyA puede ser aguda (funcional y reversible) o crónica (orgánica e irreversible). Presentamos aquí nuestra experiencia en la toxicidad renal de la CyA en el trasplante cardíaco en un estudio prospectivo de dos años de evolución.

Material y métodos

Pacientes

Hemos estudiado 18 pacientes con trasplante cardíaco y uno con trasplante cardiopulmonar. Eran 17 hombres y dos mujeres, con edades comprendidas entre veinte y sesenta y cuatro años, media de $50,6 \pm 10,5$ años. La car-

diopatía que motivó el trasplante fue: isquémica en siete casos, miocardiopatía dilatada en 10 pacientes, polivalvular en uno y por hipertensión pulmonar primaria en otro. El tiempo medio de seguimiento fue de quince meses (entre cuatro y veintiséis meses).

Ningún paciente tenía historia previa de enfermedad renal orgánica. A pesar de que seis enfermos desarrollaron insuficiencia renal aguda en el postoperatorio inmediato, a los tres meses postrasplante, la creatinina plasmática (Crp) era en todos los casos inferior a 1,5 mg/dl, con una Crp media de $1,00 \pm 0,07$ mg/dl. Durante el seguimiento, ningún paciente presentó evidencias clínicas ni histológicas de rechazo, permaneciendo con una función cardíaca normal (clase funcional I de la NYHA).

El tratamiento inmunosupresor varió a lo largo del estudio: desde julio de 1988 se empleó una triple asociación de azatioprina, CyA y prednisona; desde septiembre de 1989 se asociaron a la pauta previa anticuerpos monoclonales (OKT3) o gammaglobulina antilinfocítica durante los primeros días posteriores al trasplante. A los tres meses, las dosis medias fueron: azatioprina = $1,8 \pm 0,6$ mg/kg/día; prednisona = $16,25 \pm 6,5$ mg/día, y CyA = $5,1 \pm 0,37$ mg/kg/día, manteniendo unos niveles séricos de 137 ± 26 ng/ml medidos mediante RIA con anticuerpos policlonales (Sandoz). A los doce meses, las dosis medias eran: azatioprina = $1,6 \pm 0,4$ mg/kg/día; prednisona = $10,2 \pm 3,05$ mg/día, y CyA = $3,8 \pm 0,28$ mg/kg/día, con niveles séricos medios de 85 ± 18 ng/ml.

Protocolo de estudio

Cada tres meses durante el primer año y luego semestralmente, los pacientes son ingresados para evaluar la función cardíaca y el estado general. Se realiza cateterismo cardíaco con toma de biopsia endomiocárdica, ecografía bidimensional con doppler, electrocardiograma y radiografía simple de tórax.

Desde el punto de vista nefrológico, se evalúa la función renal midiendo la Crp, el aclaramiento de creatinina (CCr) y, por técnicas isotópicas, tanto el filtrado glomerular (FG) como el flujo plasmático renal (FPR) según técnica descrita por otros autores¹⁶⁻¹⁸. Se administra una sola dosis intravenosa (i.v.) de 500 mCm de ^{99m}Tc-DTPA y 30-35

mCm de Hipuran-¹³¹I (orto-yodo-hipurato sódico marcado con ¹³¹I) para determinar el FG y el FPR, respectivamente. Se realizan extracciones sanguíneas a los cuarenta y cuatro y ciento ochenta minutos. Se efectúan contajes *in vitro*; en un contador de pozo de muestras múltiples, en ambos fotopicos, determinando los contajes de los estándares y de las muestras sanguíneas a partir de los cuales se calculan los volúmenes de dilución y, consecuentemente, el FG y el FPR.

Además se realizan analíticas sistemáticas de sangre y orina, determinando, entre otros parámetros, la proteinuria y microalbuminuria en orina de veinticuatro horas; ácido úrico, actividad de renina plasmática (ARP) y aldosterona con los pacientes en decúbito supino tras ocho horas, como mínimo, de reposo.

Resultados

Los resultados de la evaluación de la función renal usando diferentes técnicas para estimar el filtrado glomerular a los tres, seis, nueve, doce y veinticuatro meses se presentan en la tabla I. La Crp y el CCr medios permanecen dentro de rangos normales entre los tres meses ($1,00 \pm 0,007$ mg/dl y $107 \pm 10,5$ ml/min, respectivamente) y los dieciocho meses ($1,02 \pm 0,07$ mg/día y $81,1 \pm 15,6$ ml/min) postrasplante usando dosis bajas de CyA. Sin embargo, el FG medido por técnicas isotópicas experimenta un descenso progresivo desde los tres meses postrasplante hasta los doce meses ($102,5 \pm 9,8$ ml/min vs $60,5 \pm 10,5$ ml/min; pero a partir de este momento, el descenso del FG se estabiliza sin variaciones importantes en los meses siguientes; asimismo, el FPR es anormalmente bajo ya a los tres meses de tratamiento, continuando su descenso hasta los doce meses de evolución, para permanecer también relativamente constante desde entonces (fig. 1). La fracción de filtración (FF) está elevada en los primeros meses, para ir descendiendo a lo largo del estudio.

Comparando el CCr y el FG medido con ^{99m}Tc-DTPA (fig. 2) se observa cómo, partiendo de cifras similares a los tres meses de tratamiento, existe *a posteriori* una clara diferencia entre ambos, de tal forma que el CCr sobrestima el verdadero FG medido por técnicas isotópi-

Tabla I. Resultados de la evaluación de la función renal por diferentes métodos en el total de enfermos durante diferentes períodos de evolución. CCr: Aclaramiento de creatinina (ml/min). Crp: Creatinina plasmática (mg/dl). FF: Fracción de filtración (%). FG: Filtrado glomerular (ml/min). FPR: Flujo plasmático renal (ml/min)

Tiempo de evolución	Crp	CCr	FG	FPR	FF
3 meses	$1,00 \pm 0,07$	$107,0 \pm 10,5$	$102,5 \pm 9,8$	$411,7 \pm 40,3$	$24,7 \pm 0,04$
6 meses	$1,23 \pm 0,12$	$80,1 \pm 12,3$	$91,2 \pm 12,6$	$387,4 \pm 25,5$	$23,5 \pm 0,2$
9 meses	$1,17 \pm 0,1$	$92,7 \pm 7,5$	$71,4 \pm 7,6$	$409,8 \pm 33,2$	$17,9 \pm 0,2$
12 meses	$1,12 \pm 0,07$	$86,6 \pm 16,5$	$60,5 \pm 10,5$	$320 \pm 49,0$	$20,1 \pm 0,03$
18 meses	$1,02 \pm 0,07$	$81,1 \pm 15,6$	$63 \pm 13,5$	301 ± 37	$20,1 \pm 0,1$
24 meses	$1,05 \pm 0,15$	$78,5 \pm 8,9$	$57,3 \pm 4,6$	$333,6 \pm 62,8$	$18,0 \pm 0,02$

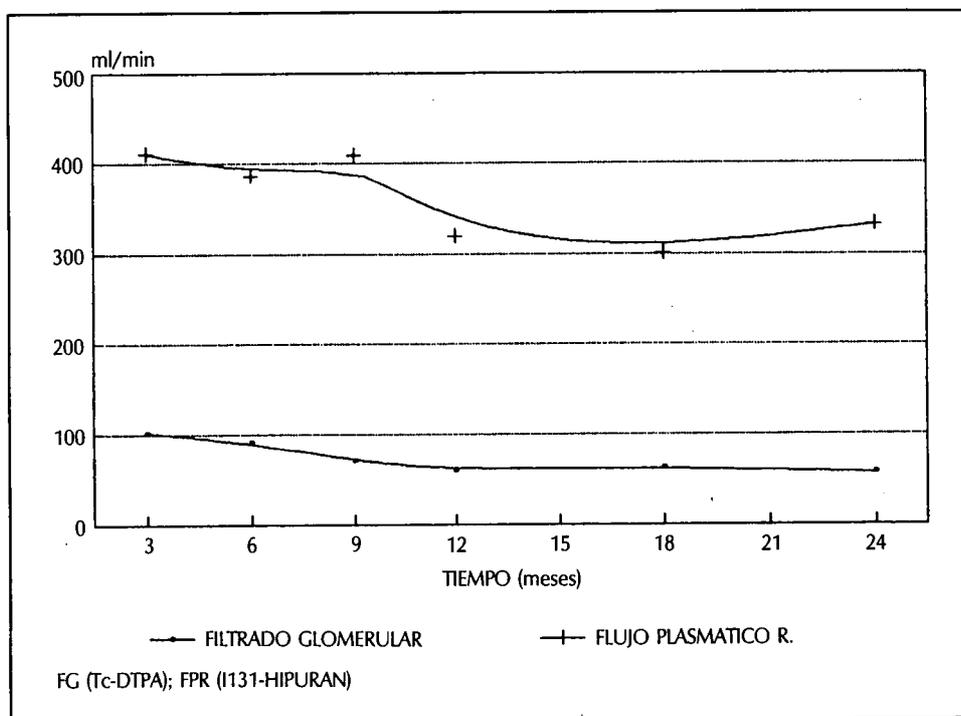


Fig. 1.—Evolución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal medidos por técnicas isotópicas. FG = Filtrado glomerular; FPR = Flujo plasmático renal.

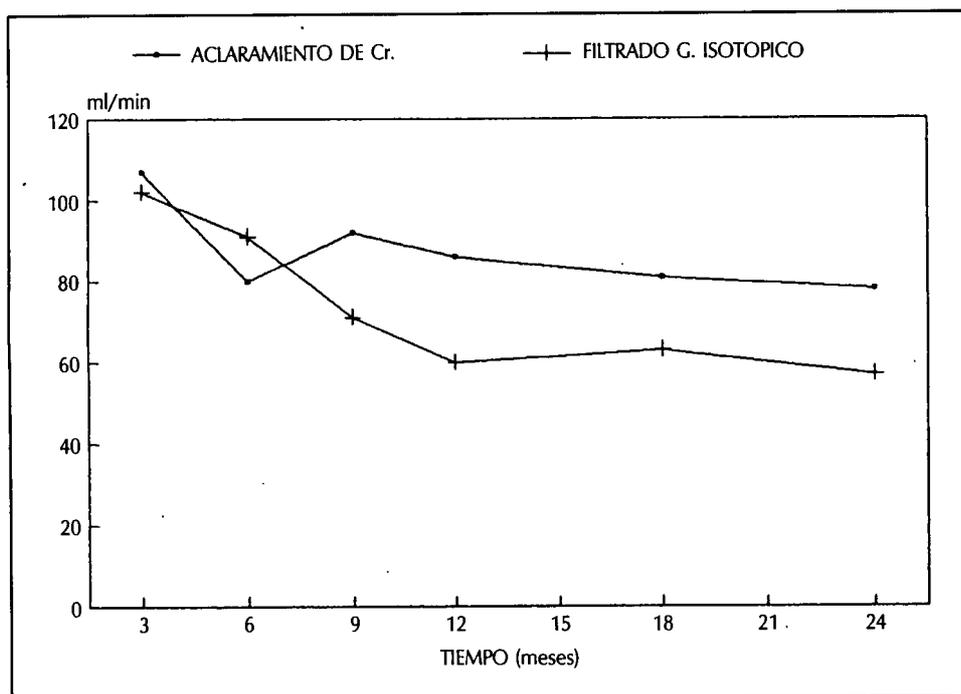


Fig. 2.—Comparación entre el filtrado glomerular evaluado por aclaramiento de creatinina y por determinaciones isotópicas a lo largo del estudio.

cas en un 43 % a los doce meses y en un 37 % a los veinticuatro.

Cinco pacientes fueron tratados con captopril de forma simultánea por hipertensión arterial (HTA); todos ellos presentaban tensiones arteriales superiores a 140/90 mm de Hg. Uno llevaba tres meses de evolución; dos, seis meses, y los otros dos, nueve. Las dosis de captopril utilizadas oscilaron entre 75 y 100 mg al día; todos los pacientes fueron tratados durante tres meses con dicho fármaco, excepto el paciente que llevaba tres meses trasplantado, que lo recibió durante dos meses. Los resultados de los estudios de función renal de estos enfermos y los de los que no fueron tratados con captopril en esos mismos períodos se presentan en la tabla II. El corto número de pacientes tratados con captopril no permite determinar correlaciones estadísticas; sin embargo, en todo momento el grupo tratado con captopril presenta FG, FPR y FF menores que los pacientes que no lo recibieron.

Ningún paciente presentó proteinuria; las microalbuminurias medias a los seis, nueve y dieciocho meses fueron $15,87 \pm 4,79$, $13,9 \pm 2,5$, $10,47 \pm 6,04$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Los niveles de ácido úrico experimentaron un claro ascenso, desde $6,61 \pm 1,74$ mg/dl a los tres meses del trasplante hasta $8,15 \pm 1,6$ mg/dl a los veinticuatro meses. Un paciente sin antecedentes previos de nefrolitiasis expulsó un cálculo de ácido úrico; otro paciente desarrolló a la vez una litiasis cálcica con hiperuricosuria y una monoartritis gotosa. Ninguno de estos dos enfermos estaba en tratamiento con diuréticos.

El 57,8 % de los pacientes desarrolló HTA, que precisó tratamiento hipotensor a los nueve meses del trasplante; sin embargo, las cifras de ARP y aldosterona fueron descendiendo a lo largo del estudio: la ARP fue a los tres y dieciocho meses de $6,6 \pm 4,1$ y $2,3 \pm 0,19$ ng/ml/hora, respectivamente. La aldosterona en las mismas fechas fue de $239,66 \pm 68,31$ y $164 \pm 33,07$ pg/ml. Valores normales en decúbito: ARP = 0,15-2,4 ng/ml/hora, y aldosterona = 10-130 pg/ml.

Discusión

El estudio de la nefrotoxicidad por CyA en un grupo de trasplantados cardíacos permite conocer cómo es la

evolución del daño renal por esta droga, sin que coincidan otros factores ajenos al fármaco que deterioren también la función renal, como en el caso del trasplante renal, en el cual es complejo deslindar qué efectos se deben a la CyA y cuáles se deben al rechazo agudo o crónico.

La existencia de insuficiencia renal crónica en los trasplantes cardíacos ya ha sido descrita por varios autores¹⁹⁻²¹; incluso algunos pacientes han llegado a precisar tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiálisis o trasplante renal²². El porcentaje de pacientes que desarrollan insuficiencia renal crónica parece alto y depende del tiempo de seguimiento. Así, Greenberg y cols.²² refieren que sólo el 15 % de sus pacientes a los dos años del trasplante tenían una función renal normal, considerando ésta como una Crp menor de 1,7 mg/dl, siendo la Crp media de todos sus pacientes en ese momento de $2,0 \pm 00$ mg/dl.

En los pacientes tratados con CyA, la determinación del grado de insuficiencia renal puede variar mucho según el marcador de función renal que se use. A los doce meses de tratamiento, todos nuestros pacientes, excepto uno, tenían Crp menores de 1,2 mg/dl, con un CCr medio de $86,6 \pm 16,5$ ml/min; sin embargo, cuando el FG se midió por técnicas isotópicas, en ese momento el aclaramiento era de $60,5 \pm 10,5$ ml/min, lo que representa un grado moderado de insuficiencia renal. Es decir, el CCr sobrestima en un 43 % el verdadero FG medido con ^{99m}Tc-DTPA, siendo la Crp un parámetro poco preciso para determinar grados relativamente severos de deterioro de la función renal. Este llamativo descenso del FG que encontramos en nuestros pacientes no es estadísticamente significativo, dado el pequeño número de datos disponibles en cada uno de los distintos períodos evolutivos. No obstante, estas variaciones son muy llamativas y confirman la clara tendencia a la insuficiencia renal encontrada por otros autores cuando se utilizan técnicas isotópicas para evaluar el FG en pacientes tratados con CyA²³⁻²⁵.

Tomlanovich y cols.²³ comunicaron que en sus pacientes con trasplante cardíaco, hasta que el FG medido por técnicas isotópicas con ^{99m}Tc-DTPA no descendía por debajo del 50 % de los valores normales, no se elevaba la Crp. Además, para que la Crp excediera los 2 mg/dl, el FG debía descender por debajo de los dos tercios o más de los valores normales.

Tabla II. Comparación de los estudios isotópicos entre el grupo de pacientes sin captopril y los cinco pacientes que recibieron captopril (uno a los tres meses, dos a los seis meses y dos a los nueve meses). FF: Fracción de filtración (%). FG: Filtrado glomerular (ml/min). FPR: Flujo plasmático renal (ml/min)

	Tiempo de evolución								
	3 meses			6 meses			9 meses		
	FG	FPR	FF	FG	FPR	FF	FG	FPR	FF
Sin captopril	$108,6 \pm 10,5$	$428,1 \pm 39,2$	$25,3 \pm 0,4$	$108,6 \pm 9,6$	$437 \pm 40,3$	$25,2 \pm 0,2$	$84,4 \pm 7,5$	$454,6 \pm 46,5$	$18,5 \pm 0,4$
Con captopril	66	313	21,8	65 ± 16	312 ± 80	$20,8 \pm 0,2$	52 ± 10	$342,5 \pm 91,5$	$17,1 \pm 0,7$

Tanto en el trasplante cardíaco²⁴ como en el hepático²⁵ se ha calculado que el CCr sobreestima el verdadero FG cuando éste se mide por ^{99m}Tc-DPTA o por inulina en un 38 y 37 %, respectivamente, cifra muy similar a la que nosotros encontramos en el trasplante cardíaco. La explicación lógica de esta discordancia sería el aumento de la creatinina urinaria, no por filtración glomerular, sino por secreción tubular que ocurriría en estos enfermos, con lo que el CCr y la Crp permanecerían relativamente estables hasta grados avanzados de insuficiencia renal.

En nuestros pacientes, el descenso del FG se acompaña de un descenso del FPR, con una FF elevada (en los seis primeros meses del tratamiento), sin que aparezca proteinuria o microalbuminuria, pero con un porcentaje importante de hipertensos a pesar de la reducción progresiva de las cifras de ARP y aldosterona.

Los mecanismos que condicionan la insuficiencia renal secundaria al tratamiento con CyA no están claramente establecidos. Los estudios experimentales con ratas no son concluyentes. Se han hecho generalmente tras tratamientos que, como mucho, han durado pocas semanas, con dosis que oscilan entre 20 y 50 mg/kg de peso y día, y por diferentes vías (muscular, intravenosa, oral, subcutánea y peritoneal). Cuando se comparan los diferentes estudios experimentales que han medido los parámetros que determinan el filtrado glomerular, se observan datos contradictorios en el comportamiento del coeficiente de ultrafiltración, flujo plasmático glomerular, resistencia vascular renal y resistencia de las arteriolas aferente y eferente²⁶⁻³¹.

Tampoco hay un acuerdo en qué mecanismos son los responsables de estos hechos; se ha implicado: exceso de actividad del sistema nervioso simpático^{27,30}, estímulo en la producción de tromboxano A₂³¹, del factor activador de las plaquetas³² o de la endotelina³³ y aumento de la concentración de calcio intracelular³⁴. Los datos publicados sobre el papel de la angiotensina II y el efecto del captopril son también contradictorios^{27,30,35}. Ante la carencia de un modelo experimental a largo plazo que explique los mecanismos implicados en la nefrotoxicidad de la CyA, la hipótesis más aceptada es la del grupo de Stanford^{36,37}, que se basa fundamentalmente en los resultados clínicos e histológicos de los pacientes con trasplante cardíaco. Según estos autores, la CyA genera un estado de hipoperfusión renal que es reversible si se suspende el fármaco durante los primeros meses de tratamiento; pero si se mantiene, genera una serie de lesiones renales que se harán irreversibles, perpetuándose entonces un estado de insuficiencia renal aunque se suspendiese la administración de la CyA.

Con nuestros datos podemos afirmar que la CyA condiciona un estado de hipoperfusión renal, como han apreciado otros autores³⁸. Independientemente de que exista o no un descenso del coeficiente de ultrafiltración, puede haber un aumento de la presión intraglomerular que trataría de elevar el FG; esta elevación de la presión intraglomerular, que algunos han medido en animales^{28,39} y que otros han supuesto en humanos⁴⁰ por una elevación

de la FF⁴¹, coincide con nuestros resultados. Este mecanismo de compensación de la hipoperfusión renal para elevar el FG durante los primeros meses postrasplante podría perderse al usar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, como lo demuestra el hecho de que desciendan el FG y la FF simultáneamente. Es posible que esta hipertensión intraglomerular sea la responsable de la esclerosis focal y segmentaria de algunos glomerulos, con hipertrofia de otros, que se observa en biopsias renales de los trasplantados cardíacos tras doce meses de tratamiento³⁸ y en ratas tras tan sólo cinco meses de tratamiento⁴². Sin embargo, con nuestros datos no podemos excluir que los pacientes tratados con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina no tengan un desarrollo más lento de estas lesiones y de su insuficiencia renal a largo plazo al evitarse en ellos la hipertensión intraglomerular.

La evolución de esta insuficiencia renal puede ser mala; algunos pacientes han llegado a la insuficiencia renal crónica terminal^{22,38}. Según el grupo de Pittsburgh²², ninguno de sus pacientes con más de cinco años de evolución tenía función renal normal. Sin embargo, nuestros datos entre los nueve y los veinticuatro meses de evolución demuestran una relativa estabilización del deterioro de la función renal cuando se usan dosis de CyA que oscilan entre 3 y 5 mg/kg/día. Datos similares se han encontrado en los trasplantes cardíaco³⁸, hepático⁴³ y renal⁴⁴ a los treinta y dos, treinta y seis y cuarenta y ocho meses de seguimiento, respectivamente. Es decir, durante el primer año hay un descenso importante del FG, que luego permanece estable durante meses; sin embargo, las severas lesiones histológicas que se describen^{38,45} y la mala evolución de algunos enfermos hacen dudar de una evolución tan benigna a largo plazo. Por el momento, la toxicidad renal a medio plazo no parece un factor limitante en la evolución del trasplante cardíaco cuando se usan dosis bajas de CyA.

La HTA fue frecuente entre nuestros pacientes y parece independiente de sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), puesto que a medida que los niveles de ARP y aldosterona descendían hasta valores normales, el número de pacientes hipertensos aumentaba. Este descenso de la ARP y de la aldosterona ha sido descrito otras veces^{38,40} y coincide con un aumento de la prorenina e hipertrofia del aparato yuxtglomerular, lo que supondría un estímulo crónico para la secreción de renina, que se vería bloqueada en su conversión desde prorenina. Se han invocado diferentes mecanismos responsables de la HTA provocada por la CyA: aumento del volumen plasmático con disminución de la secreción tubular de sodio⁴⁶, lo que indica una HTA volumen dependiente e independiente del SRAA⁴⁷. Asimismo, estaría asociada tanto a una inhibición de la relajación de la resistencia periférica⁴⁸ como a un exceso de la vasoconstricción, ya sea mediada por un aumento de la entrada de calcio intracelular⁴⁹ o por un aumento de la producción de tromboxano A₂³¹ o de endotelina⁵⁰.

La hipótesis de un exceso de actividad del SNS⁵¹ a pesar de los niveles normales de catecolaminas podría ser una atractiva explicación para el hecho de que la HTA sea más frecuente y más severa en los trasplantados cardíacos tratados con CyA, en los que existe una denervación cardíaca, que en otras patologías tratadas también con CyA.

Concluimos que la nefrotoxicidad por CyA no parece un factor limitante en la evolución del trasplante cardíaco a medio plazo cuando se usan dosis entre 3 y 5 mg/kg/día. Sin embargo, la Crp y CCr en estos pacientes no son buenos marcadores de la función renal, ya que cuando se mide el FG por técnicas isotópicas se observa que el CCr sobreestima en más de un 30 % el verdadero FG, que está disminuido llamativamente al año de evolución. El mecanismo inicial de la insuficiencia renal sería un descenso de FPR, que generaría un aumento de la presión intraglomerular para intentar compensar el descenso del FG. La HTA es frecuente y parece independiente del SRAA.

Bibliografía

- Hess AD, Tatschka PJ y Santos GW: Effects of Cyclosporine A on human lymphocyte responses in vitro. *J Immunol*, 128:355-358, 1982.
- Hess AD, Donnenburg AD, Tatschka PJ y Santos GW: Effect of Cyclosporine A on human response in vitro. *J Immunol*, 130:717-721, 1983.
- Bach JF: Cyclosporine in autoimmune diseases. *Transplant Proc*, 21 (Suppl. 1):97-113, 1989.
- Austen WG y Cosimi AB: Heart transplantation after 16 years. *N Engl J Med*, 311:1436-1438, 1984.
- Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel SD, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A, Klintmalm G y Husberg B: Experience in 1000 liver transplants under Cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transplant Proc*, 20 (Suppl. 1):498-504, 1988.
- Deeg HJ, Storb R, Thomas ED, Floumoy N, Kennedy MS, Banaje M, Appelbaum FR, Bensinger WI, Buckner CD, Clift RA, Doney K, Fefer A, Mc Guffin R, Sanders JE, Singer J, Steward P, Sullivan MK y Witherspoon RP: Cyclosporine as prophylaxis for graft versus host disease: A randomized study in patients undergoing marrow transplantation for acute non lymphoblastic leukemia. *Blood*, 65:1325-1334, 1985.
- European Multicentre Trial Group: Cyclosporine in cadaver renal transplantation: one year follow-up to a multicentre trial. *Lancet*, 2:986-989, 1983.
- Showstack J, Katz P, Amend W, Bernstein L, Lipton H, O'Leary M, Bindman A y Salvatierra O: The effect of cyclosporine on the use of hospital sources for kidney transplantation. *N Engl J Med*, 321:1086-1092, 1989.
- Kahn BD: Cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
- Kahan BD, Flechner SM, Lorber MI, Golden D, Conley S y Van Buren CT: Complication of Cyclosporine-Prednisone immunosuppression in 402 renal allograft recipients exclusively followed at a single centre for from one to five years. *Transplantation*, 43:197-204, 1987.
- Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE y Hatch FE: Long-term effects of Cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation*, 43:641-647, 1987.
- Moran M, Tomlanovich S y Myers BD: Cyclosporine induced chronic nephropathy in human recipients of cardiac allografts. *Transplant Proc*, 17 (Suppl. 1):185-190, 1985.
- Howes SM, Smith SM, Baughan A y Gordon-Smith EC: Nephrotoxicity in marrow graft recipients treated with Cyclosporine. *Transplant Proc*, 14 (Suppl. 1):2708-2711, 1983.
- Palestine AG, Nussenblatt RB y Chan CC: Side effects of systemic Cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med*, 77:652-656, 1984.
- Graffenried RV y Harrison WB: Renal function in patients with autoimmune diseases treated with Cyclosporine. *Transplant Proc*, 17 (Suppl. 1):215-231, 1985.
- Russel CD, Bischoff PG, Kartzen FN, Rowell KL, Yester MV, Lloyd LK, Tauxe WN y Dubosky EV: Measurement of glomerular filtration rate: simple injection plasma clearance method without urine collection. *J Nucl Med*, 26:1243-1247, 1985.
- Russell CD, Bischoff PG, Rowell KL, Kontzen F, Lloyd LK, Tauxe WN y Dubosky EV: Quality control of Tc-99m-DTPA for measurement of glomerular filtration. Concise communication. *J Nucl Med*, 24:722-727, 1983.
- Dubosky EV: Comprehensive renal function studies with iodine-OIH. En Tauxe WN, Dubosky EV (eds.). *Nuclear medicine in clinical urology and nephrology*. Appleton-Century-Crofts, Norwalk, Connecticut, pp. 157-169, 1985.
- Egel J, Greenberg A, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, Bernstein RL y Puschett JB: Renal failure in heart transplant patients receiving Cyclosporine. *Transplant Proc*, 15 (Suppl. 1):2706-2707, 1983.
- Oyer PE, Stinson EB, Jamieson SW, Hunt SA, Perlroth M, Billingham M y Shumway NE: Cyclosporine in cardiac transplantation. A two and a half year follow up. *Transplant Proc*, 15 (Suppl. 1):2546-2552, 1983.
- Greenberg A, Egel JW, Thompson ME, Hardesty RL, Griffith BP, Bahnson HT, Bernstein RL, Hastillo A, Hess ML y Puschett JB: Early and late forms of Cyclosporine nephrotoxicity. Studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 9:12-22, 1987.
- Greenberg A, Thompson ME, Griffith BP, Hardesty RL, Janosty JE y Puschett JB: Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac transplant. One to seven years follow up in 288 patients. *Kidney Int*, 37:482, 1990.
- Tomlanovich S, Golbetz H, Perlroth M, Stinson E y Myers BD: Limitations of creatinine in quantifying the severity of Cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 8:332-337, 1986.
- Ros EA, Wilkinson A, Hawkins RA y Danovich GD: The plasma creatinine concentration is not an accurate reflection of the glomerular filtration rate in stable renal transplant patients receiving Cyclosporine. *Am J Kidney Dis*, 10:113-117, 1987.
- Andrews A, Arant B, Fyock B, Gray S, Schlatter M y Conlin C: The effect of Cyclosporine A on long term renal function in pediatric liver transplant recipients. *Transplant Proc*, 23:1452-1453, 1991.
- Winston JA, Feingold R y Safirstein R: Glomerular hemodynamics in Cyclosporine nephrotoxicity following uninephrectomy. *Kidney Int*, 35:1175-1182, 1989.
- Thomson JC, Tucker BJ, Gabbai F y Blantz RC: Functional effects of glomerular hemodynamics of short-term chronic Cyclosporine in male rats. *J Clin Invest*, 83:960-969, 1989.
- Barros EJC, Bocin MA, Ajzen H, Ramos OL y Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation on Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 32:19-25, 1987.
- Siegl H, Ryfeel B, Petric R, Shoemaker P, Muller A, Donatsch P y Mihatsch M: Cyclosporine. The renin-angiotensin-aldosterone system, and renal adverse reactions. *Transplant Proc*, 15 (Suppl. 1):2719-2725, 1983.
- Murray BP, Paller MS y Ferris TF: Effect of Cyclosporine A administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767-774, 1985.
- Perico N, Benigni A, Zoja C, Delaini F y Remuzzi G: Functional significance of exaggerated renal thromboxane A₂ synthesis induced by cyclosporine. *Am J Physiol*, 251:F581-F587, 1986.
- Rodríguez Puyol D, Lamas S, Olivera A, López-Farré E, Ortega E, Hemando L y López Novoa JM: Actions of Cyclosporine A on culture rat mesangial cells. *Kidney Int*, 35:632-637, 1989.
- Dadam J, Perico N y Remuzzi G: Role of endothelin in Cyclosporine induced vaso-constriction. *Kidney Int*, 37:479 (A), 1990.
- Meyer-Lehnert H y Schrier RW: Cyclosporine A enhances vasopres-

- sin induced Ca^{++} mobilization and contraction in mesangial cells. *Kidney Int*, 34:89-97, 1988.
35. Baxter CR, Duggin GC, Hall BM, Harvath JS y Tiller DI: Stimulation of renin release from rat renal cortical slices by Cyclosporine A. *Res Com Chem Pathol Pharmacol*, 43:417-423, 1984.
 36. Myers BD, Ross J, Newton L, Leutscher J y Porlroth M: Cyclosporine associated chronic nephropathy. *N Engl J Med*, 311:699-705, 1984.
 37. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int*, 30:964-974, 1986.
 38. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovich ST, Boshkos C, Stinson E, Luetscher JA, Whitney DJ, Krasny D, Coplan NJ y Perlroth MG: The long term course of Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int*, 33:590-600, 1988.
 39. Bathe F, Mandin H y Paul LC: Cyclosporine A causes glomerular hypertension. *Kidney Int*, 37:594, 1990.
 40. Bantle JP, Boudreau RJ y Ferris TE: Suppression of plasma renin activity by Cyclosporine. *Am J Med*, 85:59-69, 1987.
 41. Tegzess AM, Doorembs BM, Minderhound JM y Donker AJ: Prospective serial renal function studies in patients with non renal disease treated with Cyclosporine A. *Transplant Proc*, 20 (Suppl. 2):390-393, 1986.
 42. Imberti O, Remuzzi A, Cavallotti D, Perico N, Bertani T y Remuzzi G: Distribution of glomerular capillary tuft volume in rats chronically treated with Cyclosporine. *Kidney Int*, 37:485, 1990.
 43. Sommerauer J, Havard J y Grant D: Renal function following liver transplantation in children. *Transplant Proc*, 23:1466-1468, 1991.
 44. Slomovitz LA, Wilkinson A, Hawkins R y Danovith G: Evaluation of kidney function in renal transplant recipients receiving long-term Cyclosporine. *Am J Kidney Dis*, 15:530-534, 1990.
 45. Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovych TT, Sabnis SG, Preuss HG y Nussenblatt RB: Renal histopathology in patients treated with Cyclosporine for uveitis. *N Engl J Med*, 314:1293-1298, 1986.
 46. Curtis JJ, Luke RG, Jones P y Diethelm GA: Hypertension in Cyclosporine treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med*, 85:134-138, 1988.
 47. Bellet M, Cabrol C, Sassano P, Leger P, Corvol P y Menard J: Systemic hypertension after cardiac transplantation: effects of Cyclosporine on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Cardiol*, 56:927-931, 1985.
 48. Richards NT, Posten L y Hilton PJ: Cyclosporine A inhibits relaxation but does not induce vasoconstriction in human subcutaneous resistance vessels. *J Hypertens*, 7:1-3, 1989.
 49. Meyer-Lehnert y Sehrier RW: Potential mechanism for Cyclosporine A induced vascular smooth muscle contraction. *Hypertension*, 13:352-360, 1989.
 50. Bunchman T y Brookshire C: Smooth muscle cell proliferation by cyclosporine induced endothelin synthesis of human vascular endothelial cells. *Transplant Proc*, 23:967-968, 1991.
 51. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, Rollins JA, Tindall RSA, Ring S, Hanson P, Mohanty PK y Victor RG: Cyclosporine induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *N Engl J Med*, 323:693-699, 1990.