

Estudio comparativo randomizado de los antagonistas del calcio (verapamil) versus inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (enalapril) en el tratamiento de la hipertensión arterial postrasplante renal bajo inmunosupresión con ciclosporina

A. M. Castelao, J. M. Griñó, J. M. Galcerán, E. Andrés, S. Gil Vernet, D. Serón, A. Martínez Amenós, J. Alsina
Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge Princesps d'Espanya. Universidad de Barcelona.

SUMMARY

Hypertension is one of the most frequent events after renal transplantation (RT), attributed in many cases to cyclosporin (CsA) and prednisone (PNS) immunosuppression. We have studied 48 patients presenting Hy after RT, all of them treated with CsA and PNS. The patients were randomly allocated to receive oral SR verapamil (initial dose 240 mg/day, G-I, 24 patients) or enalapril (initial dose 5 mg/d, G-II, 24 patients) therapy. There were no differences comparing age, gender, plasma, creatinine, glomerular filtration rate and renal plasma flow between the groups. Both verapamil and enalapril were able to control blood pressure. Proteinuria decreased under enalapril therapy but the difference when comparing with verapamil was not significant.

Verapamil was withdrawn in 5 patients due to tachycardia(2), heart failure(1) and hypotension(2). In 16 patients CsA blood level rose, allowing CsA dosage to decrease. Enalapril was stopped in 1 patient due to cough, inducing mild K increase and hematocrit decrease.

In conclusion both protocols were efficient to control hypertension, side effects being relatively more frequent in verapamil group, but allowing us to reduce CsA dosage. The possible renoprotective effect of both verapamil and enalapril requires controlled long-term studies, due to the many different factors involved in hypertension after RT.

Introducción

La prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en la población española se ha cifrado en alrededor del 20 %¹. La HTA se asocia muy frecuentemente a las nefropatías, bien sea como causa o como consecuencia de las mismas, estando presente incluso a lo largo del período en el que el paciente está sometido a tratamiento sustitutivo con diálisis².

Después del trasplante renal (TR), la HTA se mantiene en un alto porcentaje de pacientes^{3,4}, bien sea en los primeros meses post-TR³ o a más largo plazo⁵, oscilando entre el 30 y 66 % de los mismos^{6,7}.

La presencia de HTA asociada al TR puede ser secundaria a múltiples causas: HTA preexistente⁸, tratamiento mantenido con esteroides⁹, rechazo⁹, inapropiada secreción de renina por los propios riñones del paciente¹⁰, nefrotoxicidad de la ciclosporina A (CsA)¹¹, estenosis en la arteria renal del injerto¹² o incluso a la recidiva de la enfermedad original en el injerto o a la producción de una nefropatía *de novo* en el riñón trasplantado^{13,14}.

El objetivo del presente estudio es comparar el grado de control de la HTA en una población de pacientes que

Correspondencia: Dr. Alberto Martínez Castelao
Servicio de Nefrología
Hospital de Bellvitge Princesps d'Espanya
c/Feixa Llarga, s/n.
08907 Hospitalet de Llobregat

recibieron un TR y que presentaban HTA después del mismo, tratados bien con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina —IECA— (enalapril) o con calcioantagonistas —CA— (verapamil). Asimismo nos proponíamos comparar el posible efecto renoprotector de ambos agentes farmacológicos, así como la evolución de la proteinuria en esta misma población.

Material y métodos

Hemos incluido en el estudio 48 pacientes, 29 varones y 19 hembras, con edad media de 41 ± 8 años, que presentaban HTA dentro de los 24 primeros meses post-TR.

La HTA se ha definido, según los criterios de la OMS, como TA sistólica superior a 140 mmHg y diastólica superior a 95 mmHg.

Todos los pacientes recibían tratamiento inmunosupresor con CsA y prednisona (PNS) según tres diferentes protocolos de inducción^{15,16}: 1) CsA, 5 mg IV pre-TR, seguido de 5 mg IV repartidos en dos dosis cada 12 horas, hasta iniciar la vía oral, pasando entonces a 14 mg/kg/día, para seguir dosis en función de los niveles de CsA en sangre. PNS, 1 mg/kg en la intervención y después 0,25 mg/kg/día, reduciendo la dosis hasta 0,10 mg/kg/d a los seis meses post-TR. 2) ALC, 15 mg/kg pre-TR, 12 mg/kg a las 24 horas y un máximo de cuatro dosis más de 10 mg/kg a días alternos. CsA, 2,5 mg/kg pre-TR, 2,5 mg/kg/día hasta iniciar la vía oral, pasando entonces a 8 mg/kg/día, para seguir en función de los niveles de CsA en sangre. PNS según el mismo esquema del protocolo 1. 3) OKT-3 (5 mg IV antes del TR y 5 mg/día durante cuatro días), CsA y PNS según el mismo esquema de los otros dos grupos.

Los pacientes fueron asignados randomizadamente, según tabla de números aleatorios, a dos grupos de tratamiento: En el grupo I, los pacientes recibieron verapamil SR (*slow release*), en dosis única oral de 240 mg/día. En el grupo II, los pacientes fueron tratados con enalapril oral, a dosis inicial de 5 mg/día. Cuando la dosis inicial no lograba controlar adecuadamente la TA, se aumentaba la dosis de verapamil hasta un máximo de 240 mg/12 horas o de enalapril hasta 20 mg/24 h. Si a pesar de ello la HTA no era bien controlada (TA diastólica < 110 mmHg), se añadía al tratamiento prazosina, 0,5 mg/12 horas. En caso de requerir diurético, se añadía furosemida a dosis de 20 a 40 mg/día.

Ni el grado de función renal ni la intensidad de la proteinuria han sido criterios excluyentes de tratamiento.

Previamente al inicio del mismo se ha practicado angiografía por sustracción digital (DIVAS) si existía sospecha de estenosis de arteria renal —criterio excluyente de inclusión en el estudio—. Antes del inicio del tratamiento se ha practicado filtrado glomerular (FG) por método isotópico (Cr-51-EDTA). Previo al inicio del estudio y posteriormente con periodicidad como mínimo trimestral se han determinado en sangre y orina los parámetros bioquímicos habituales en el seguimiento del TR.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes mantenían niveles de CsA en sangre total (RIA monoclonal específico, n = 100-250 ng/ml) inferiores a 250 ng/ml. Dada la conocida interacción de la CsA con verapamil¹⁷, se ha practicado seguimiento estricto de niveles de CsA en sangre total, para ajustar los mismos y evitar posible nefrotoxicidad de la CsA en el grupo I.

El tratamiento estadístico de los datos se ha efectuado mediante la aplicación del test de la t de Student para datos no pareados para la comparación intergrupos, y ANOVA para la comparación de variables dentro del mismo grupo.

Resultados

Veinticuatro pacientes han sido incluidos en cada grupo. La etiología de la insuficiencia renal crónica era similar en ambos grupos (tabla I).

Sus características en cuanto a edad y sexo, dosis de hipotensor a los seis meses y tiempo de seguimiento se muestran en la tabla II. La tabla III refleja la evolución de la tensión arterial. Podemos apreciar cómo ambos hipotensores reducen la TA sistólica y diastólica de forma significativa, estando la TA sistólica y diastólica antes de iniciar el tratamiento más elevadas en el grupo verapamil (p = 0,05 y 0,01, respectivamente).

No hemos encontrado diferencias significativas a seis y 12 meses cuando comparamos la evolución de creatinina, FG y proteinuria (tabla IV). La proteinuria, inicialmente más elevada en el grupo II, se redujo bajo tratamiento

Tabla I. Etiología de la insuficiencia renal crónica

	Verapamil	Enalapril
GN Cr (HFS, IgA, GNMP)	12	8
NTICr	3	4
PQR	2	5
Otras	7	7

GN Cr = Glomerulonefritis crónica. HFS = Hialinosis focal segmentaria. GNMP = GN membranoproliferativa. NTICr = Nefritis tubulointerstitial crónica. PQR = Poliquistosis renal.

Tabla II. Características de los pacientes*

	Verapamil	Enalapril
N.º pacientes	24	24
Edad (años)	43 ± 8,6	41 ± 9,7
Sexo	14 V, 10 H	15 V, 9 H
Dosis media 6 meses (mg/d) ...	280 ± 91	5,6 ± 2,9
Período seguimiento (meses) ...	16 ± 4	17 ± 3

* No diferencia en cuanto a histocompatibilidad, tiempo de isquemia fría ni caliente.

Tabla III. Evolución de la tensión arterial sistólica (mmHg)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	173 ± 16	163 ± 16	0,05
6 meses post.	160 ± 33	139 ± 18	0,018
12 meses post.	160 ± 14	159 ± 18	NS

Tensión arterial diastólica (mmHg)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	104 ± 7	99 ± 9	0,03
6 meses post.	91 ± 13	86 ± 12	NS
12 meses post.	92 ± 8	89 ± 12	NS

Tabla IV. Evolución de creatinina PL (µmol/l)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	202 ± 91	167 ± 48	NS
6 meses post.	195 ± 100	167 ± 45	NS
12 meses post.	195 ± 99	170 ± 55	NS

Filtrado glomerular (Cr-51-EDTA) (ML/M/1,73 m²)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	41 ± 23	47 ± 15	NS
6 meses post.	48 ± 29	46 ± 16	NS
12 meses post.	47 ± 30	50 ± 20	NS

Proteinuria (g/24 horas)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	0,9 ± 0,8	2,02 ± 2,4	0,03
6 meses post.	1,26 ± 1,29	1,4 ± 1,8	NS
12 meses post.	1,5 ± 1,7	1,4 ± 1,3	NS

con enalapril, pero sin que la diferencia llegara a alcanzar significación estadística respecto al verapamil.

Tampoco existieron diferencias en la evolución de glucosa, colesterol ni ácido úrico (tabla V). Verapamil indujo una interacción farmacológica con CsA, elevando los niveles de la misma en sangre, lo que nos permitió reducir significativamente la dosis de CsA en este grupo (tabla VI).

Enalapril provocó un ascenso significativo de K plasmático (p < 0,009) y descenso del hematócrito (p < 0,02) (tabla VII).

En cuanto a los efectos secundarios, se suspendió el tratamiento con verapamil SR por taquicardia en dos pacientes y por insuficiencia cardíaca en un paciente. En otros dos pacientes, el tratamiento se interrumpió por hipotensión arterial. El tratamiento con enalapril fue interrumpido en un paciente por presentar tos pertinaz.

Tabla V. Evolución de glucosa PL. (mmol/l)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	5,2 ± 0,5	4,9 ± 0,4	NS
6 meses post.	5,1 ± 0,5	5 ± 0,4	NS
12 meses post.	5,1 ± 0,5	5,1 ± 0,5	NS

Colesterol total PL (mmol/l)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	6,74 ± 1,1	6,42 ± 1,2	NS
6 meses post.	6,47 ± 1,2	6,19 ± 1,1	NS
12 meses post.	6,02 ± 1,07	6,58 ± 0,97	NS

Acido úrico PL. (mmol/l)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	530 ± 95	551 ± 127	NS
6 meses post.	519 ± 99	519 ± 95	NS
12 meses post.	528 ± 151	490 ± 105	NS

Tabla VI. Niveles de ciclosporina A* (NG/ML)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	181 ± 81	143 ± 36	0,05
1 mes post.	214 ± 111	132 ± 59	0,0001
3 meses post.	122 ± 41	132 ± 54	NS

* RIA monoclonal específico en sangre total, n = 100-250 ng/ml.

Tabla VII. Evolución del potasio PL (mEq/l)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	4,4 ± 0,9	4,4 ± 0,4	NS
6 meses post.	4,4 ± 0,4	4,7 ± 0,3	0,009
12 meses post.	4,5 ± 0,3	4,7 ± 0,3 (0,009)*	NS

* Comparación antes y 12 meses postratamiento, ANOVA.

Hematócrito (%)

	Verapamil	Enalapril	p
Antes del trat.	41 ± 7,5	43 ± 7,9	NS
6 meses post.	43 ± 6	38 ± 8	0,02
12 meses post.	42 ± 5,5	39 ± 7,9 (0,02)*	NS

* Comparación antes y 12 meses postratamiento, ANOVA.

Discusión

En el presente estudio comparativo entre verapamil y enalapril, ambos fármacos se han mostrado eficaces para disminuir la TA sistólica y diastólica, si bien el efecto hi-

potensor ha sido más acentuado bajo tratamiento con enalapril y la reducción de la proteinuria ha sido mayor en este grupo, aunque sin existir diferencias significativas entre ambos hipotensores en cuanto a evolución del filtrado glomerular ni reducción de la proteinuria.

Hemos constatado incremento significativo en la cifra de K plasmático, así como efecto anemizante en los pacientes tratados con enalapril, con descenso significativo del hematócrito, hechos, por lo demás, ya conocidos y que han sido aplicados incluso como tratamiento —en el caso del efecto anemizante— de la eritrocitosis post-TR¹⁸.

Los efectos secundarios han sido más frecuentes con verapamil que con enalapril, obligando a la suspensión del tratamiento en tres pacientes en el primer caso y uno en el segundo y siendo el efecto reversible en todos los pacientes.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona ha sido implicado en la génesis de la HTA postrasplante renal, a través de un aumento de la actividad simpática, estimulando el sistema R-A-A e inhibiendo la síntesis de prostaglandinas renales, provocando una sobrecarga cardíaca y produciendo cambios en la circulación renal y trastornos de la autorregulación. Estos mismos cambios han sido invocados en la génesis de la HTA en pacientes tratados con CsA¹⁹.

El tratamiento de la HTA con inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ha supuesto un gran avance en la terapéutica del paciente hipertenso. El tratamiento adecuado de la HTA puede reducir la proteinuria e incluso frenar el deterioro de la función renal en pacientes con nefropatía diabética o con otras nefropatías glomerulares a través de la reducción en la presión intraglomerular²⁰⁻²².

Más de 30.000 pacientes desarrollan cada año insuficiencia renal terminal (IRT), que requerirá tratamiento sustitutivo. El tratamiento de estos pacientes con IECA podría retrasar la evolución inexorable de esa IRC hacia la IRT^{21,22}.

Los antagonistas del calcio (CA), vasodilatadores introducidos por Fleckenstein²³ en el tratamiento del angor pectoris y de las arritmias cardíacas, han sido posteriormente utilizados como hipotensores de probada eficacia en el tratamiento de la HTA.

El calcio intracelular se une a una proteína, calmodulina, formando un complejo que permite la unión actina-miosina, provocando la contracción celular²⁴. Los CA bloquean la liberación del calcio en los canales lentos, reduciendo el calcio intracelular y la contracción celular.

Los representantes de los tres grupos farmacológicos más empleados en el tratamiento de la HTA son nifedipina (dihidropiridina), diltiazem (benzodiazepina) y verapamil (difenilalkilamina). Más recientemente se han introducido nitrendipina, felodipina y amlodipina. Sus efectos cardiovasculares son bien conocidos: vasodilatación periférica, activación simpática, efecto cronotrópico (no en el caso de nifedipina) e inotrópico.

Numerosos trabajos demuestran los efectos beneficiosos de los CA sobre la función renal, aumentando el FG,

FPR y la natriuresis, especialmente diltiazem y verapamil²⁵, además de prevenir el posible daño renal causado por nefrotoxicidad de los contrastes yodados^{26,27} o reduciendo la nefrotoxicidad de la CsA en el trasplante renal^{26,28}. No obstante, el consenso no es unánime²⁹, encontrando otros autores buen control de la HTA en estudios a largo plazo con CA, sin cambios en la función renal, en pacientes con IRC tratados con nifedipina³⁰.

Algunos CA tienen diferentes efectos según sean utilizados por vía intravenosa u oral. Así, en un estudio de Schmieder y cols.³¹, verapamil IV redujo la presión arterial, pero provocando taquicardia refleja, aumento del gasto cardíaco y vasoconstricción periférica en 10 pacientes con HTA esencial, mientras que su administración oral disminuyó eficazmente la TA, preservando el flujo sistemático y renal, reduciendo ligeramente la masa cardíaca, la resistencia vascular renal y no afectando la contracción miocárdica o la función ventricular izquierda en estos mismos pacientes.

En una experiencia previa propia hemos tratado a dos grupos de pacientes con nefropatía diabética y HTA con CA (nifedipina) o con IECA (captopril), con buen resultado en cuanto al control de la HTA, aunque sin diferencias significativas en cuanto a la reducción de la proteinuria o al retraso en el deterioro de la función renal en ambos grupos³².

La interacción farmacológica entre verapamil y CsA es ya conocida¹⁷. La elevación en el nivel de CsA cuando se añade verapamil al tratamiento del paciente permite una reducción en la dosis de mantenimiento de CsA, con la consiguiente posibilidad de disminuir la nefrotoxicidad de la misma, además de la reducción en el coste de la inmunosupresión de mantenimiento en el paciente trasplantado renal.

El sinergismo en el efecto inmunosupresor entre CsA y los agentes que, como el verapamil, pueden inducir proliferación linfocitaria calcio-dependiente ha sido sugerido por Colombani y cols.³³ para explicar una posible potenciación en la inmunosupresión cuando se asocian ambas drogas, CsA y verapamil. En el grupo de pacientes objeto de nuestro estudio no hemos constatado aumento en la incidencia de infecciones, así como tampoco la aparición de neoplasias, aunque el tiempo de seguimiento no es suficientemente largo como para argumentar a favor o en contra de este último hecho.

Como conclusión, creemos que ambos hipotensores pueden contribuir a controlar eficazmente la HTA postrasplante renal bajo inmunosupresión mantenida con CsA, aunque son necesarios estudios controlados a más largo plazo para valorar el posible efecto renoprotector de IECA y CA sobre la evolución de la HTA que acompaña al trasplante renal, dados los numerosos factores implicados.

Bibliografía

1. Abellán J: *La HTA ante la década de los noventa*. Liga Española de la Lucha contra la HTA. Madrid, 1989.
2. Eliahou HE, Igina A, Reisin E, Shapira J: Probability of survival in

- hypertensive and non-hypertensive patients on maintenance haemodialysis. *Isr J Med Sci*, 13:33, 1977.
3. Bachy C, Alexandre GPJ, De Strihou C van Y: Hypertension after renal transplantation. *Br Med J*, 2:1287, 1987.
 4. Jacquot C, Idatte JN, Bedrossian J, Weiss Y, Safar M, Bariety J: Long-term blood pressure changes in renal transplantation. *Arch Intern Med*, 138:233, 1978.
 5. Kirkman RL, Strom TB, Weir MR, Tilney NL: Late mortality and morbidity in recipients of long-term renal allografts. *Transplantation*, 34:347, 1982.
 6. The Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporin in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med*, 309:809, 1983.
 7. European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation. *Lancet*, 2:986, 1983.
 8. McHugh MI, Tanboga H, Marcén R, Liaño F, Robson V, Wilkinson R: Hypertension following renal transplantation: the role of host's kidneys. *Q J Med*, 49:395, 1980.
 9. Popovtzer MM, Pimmggera W, Katz FH y cols.: Variations in arterial blood pressure after kidney transplantation. Relation to renal function, plasma renin activity and the dose of prednisolona. *Circulation*, 47:1297, 1973.
 10. Llnas SL, Miller PD, McDonald KM y cols.: Role of the renin-angiotensin system in post-transplant hypertension in patients with multiple kidneys. *N Engl J Med*, 298:1140, 1978.
 11. Chapman JR, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ: Hypertension after renal transplantation. Comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation*, 43:860-864, 1987.
 12. Lacombe M: Arterial stenosis complicating renal allotransplantation in man: a study of 38 cases. *Ann Surg*, 181:283, 1975.
 13. Cameron JS: Glomerulonephritis in renal transplants. *Transplantation*, 34:237-245, 1982.
 14. First MR, Vaidya PN, Maryniak RK, Weiss MA, Munda R, Fidler JP, Penn I, Alexander JW: *Transplantation*, 38:607-612, 1984.
 15. Griño JM, Alsina J, Sabater R, Castela AM, Gil Vernet S, Andrés E, Sabaté I, Mestre M, Serón D, Díaz C: Antilymphoblast globulin, cyclosporine and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transplantation*, 49:1114-1117, 1990.
 16. Griño JM, Castela AM, Serón D, González C, Galcerán JM, Gil Vernet S, Andrés E, Bover J, Torras J, Alsina J: Prophylactic OKT3, CyA and steroids versus antilymphoblast globulin, CyA and steroids in cadaveric kidney transplantation. *Transplant Proc*, 24:39-41, 1992.
 17. Castela AM: Cyclosporin A drug interactions. En Sunshine I. *Recent developments in therapeutic drug monitoring*. Marcel Dekker, Nueva York, 203-209, 1992.
 18. Gaston R, Julian B, Curtis J, Diethelman AG: Enalapril: safe and effective therapy for posttransplant erythrocytosis (PTE). XIVth International Congress of the Transplantation Society. Abstracts book, 43, Paris, 1992.
 19. Siegl H, Ryffel B, Petric R, Shoemaker P, Muller A, Donatsch P, Mi-hatsch M: Cyclosporine, the renin-angiotensin-aldosterone system and renal adverse reactions. *Transplant Proceed*, 15:2783-2785, 1983.
 20. Taguna Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Tahahashi H, Sekino H, Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Engl J Med*, 313:1617-1620, 1985.
 21. Keane VW, Anderson S, Aurell M, De Zeeuw D, Narins RG, Povar G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and progressive renal insufficiency. Current experience and future directions. *Ann Int Med*, 111:503-516, 1989.
 22. Feig PU, Rutan GH: Angiotensin converting enzyme inhibitors: the end of end-stage renal disease? *Ann Int Med*, 111:451-452, 1989.
 23. Fleckenstein A: History of calcium antagonists live. *Circ Res*, 52:3-16, 1983.
 24. Braunwald E: Mechanism of action of calcium channel blocking agents. *N Engl J Med*, 307:1618-1627, 1982.
 25. Ruilope LM, Miranda B, García Robles R y cols.: Effects of nisoldipine on renal function in normal volunteers and essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*, 13:90-93, 1989.
 26. Rodicio JL, Morales JM, Ruilope LM: Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 5:81-86, 1990.
 27. Bakris GL, Bumett JC: A role for calcium in radiocontrast induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int*, 27:464-468, 1985.
 28. Morales JM, Andrés A, Prieto C y cols.: Calcium antagonist treatment minimizes early cyclosporin nephrotoxicity in renal transplantation. A prospective randomized trial. *Transplant Proceed*, 21:1537-1539, 1989.
 29. Romero JC, Raij L, Granger JP, Ruilope LM: Multiple effects of calcium entry blockers on renal in hypertension. *Hypertension*, 10:140-151, 1987.
 30. Diamond JR, Cheung JY, Fang LST: Nifedipine induced renal dysfunction. Alterations in renal hemodynamics. *Am J Med*, 77:905-909, 1984.
 31. Schmieder RE, Meserli FH, Garavaglio GE, Núñez BD: Cardiovascular effects of verapamil SR in patients with essential hypertension. *Circulation*, 75:1030-1036, 1987.
 32. González MT, Castela AM, Bover J, Virgili N, Fernández-Real JM, Martínez Amenós A, Alsina J: Nifedipine versus captopril in the treatment of severe hypertension of diabetic patients. En Andreucci V and Dal Canton A: *New therapeutic strategies in Nephrology*. Kluwer Academic Publishers, 223-225, Boston, 1991.
 33. Colombani PM, Bright E, Wells M, Hess AD: Drug-drug interactions between cyclosporin and agents affecting calcium-dependent lymphocyte proliferation. Proc of the XII International Congress Transplantatin Society, Book II, pp. 129, Sydney, 1988.