

11230
2/2/1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

APLICACION CLINICA DE LA CICLOSPORINA EN EL TRASPLANTE RENAL

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el título de
Especialista en Nefrología

p r e s e n t a

Dr. Manuel Cerdas Calderón



Director de Tesis: Dr. Javier Bordes Aznar

México, D. F.

Mayo de 1986

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

- I. INTRODUCCION.
- II. FARMACOLOGIA Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CICLOSPORINA
MECANISMOS DE ACCION DE LA CICLOSPORINA.
ESTUDIOS EXPERIMENTALES.
EXPERIENCIA CLINICA.
NEFROTOXICIDAD.
COMPLICACIONES NO RELACIONADOS CON NEFROTOXICIDAD.
- III. MATERIAL Y METODOS.
- IV. RESULTADOS.
- V. DISCUSION.
- VI. BIBLIOGRAFIA.

I.- INTRODUCCION.

Siempre ha existido una separación entre los estudios experimentales de trasplante de órganos y el trasplante clínico, éste se debe a que en los modelos de experimentación se puede estudiar la evolución natural del trasplante sin modificaciones, o con modificaciones controladas, para conocer, cuales son los factores que alteran la respuesta inmune. Sin embargo, en el caso del trasplante clínico el estudio de la evolución natural no ha podido ser estudiado, debido a que en estos casos siempre se utiliza inmunosupresión, con lo cual se modifica la respuesta de huésped hacia el injerto. En los primeros años del trasplante clínico los tratamientos utilizados para obtener efectos terapéuticos fueron totalmente empíricos, éstos se modificaron en el momento de la introducción - del régimen de inmunosupresión a base de azatioprina y corticosteroides. Schwartz y Damasher (1) demostraron que al tratar conejos con 6-mercaptopurina por un período de dos semanas, se evitaba la producción de anticuerpos en contra de la albumina humana inyectada al inicio del tratamiento y dicho efecto persistía por un período mayor, siendo la respuesta específica para el antígeno introducido, al momento de la administración de la droga. La mercaptopurina también mostró un efecto inmunosupresor al evitar el rechazo de riñón trasplantado entre perros no relacionados (2). Posteriormente se investigaron gran cantidad de tiopurinas, encontrándose - que la azatioprina era la más efectiva en el modelo del trasplante renal en perros (2). Goodwin y cols., reportaron aumento de la sobrevivencia del trasplante renal en pacientes tratados con esteroides.

La combinación de azatioprina y esteroides fue entonces adoptada en la práctica clínica del trasplante renal (3) y de hecho fue el esquema clínico más usado en los primeros 25 años.

Actualmente se estima que se han practicado aproximadamente - 84,000 trasplantes de riñón en todo el mundo y a pesar de las numerosas medidas auxiliares al esquema básico de inmunosupresión antes mencionado los resultados de la sobrevida del trasplante permanecieron relativamente estáticos hasta la introducción de la ciclosporina en el año de 1979 (4).

Los cambios importantes que se lograron durante los primeros - 25 años de la historia del trasplante renal fueron los siguientes: en primer lugar se estableció que en el trasplante de donador vivo relacionado cuando éste es de gemelos idénticos homocigotos, la sobrevida es de 90% a largo plazo (5). La sofisticación de los conocimientos de los antígenos HLA, A, B, C, y DR permitió identificar a sujetos compatibles de tal forma que cuando existe igualdad en los antígenos de histocompatibilidad la sobrevida a largo plazo también es excelente. Sin embargo en estos casos se presenta habitualmente un rechazo agudo en los primeros meses, el cual generalmente es resuelto con tratamiento antirechazo. El significado pronóstico que tiene la tipificación de antígenos de histocompatibilidad A, B y C en los sujetos sometidos a trasplantes de donador cadavérico no es tan importante como lo observamos para los trasplantes de donador vivo relacionado. En el trasplante de cadaver la determinación del HLA-DR, parece jugar el papel más importante, de acuerdo a algunos

autores. Por otro lado la determinación de anticuerpos preformados en el receptor utilizando la técnica de microlinfocitotoxicidad para linfocitos totales, linfocitos B, linfocitos T, a diferentes temperaturas tiene un valor pronóstico pretrasplante, puesto que se ha demostrado que la presencia de aloantígenos en contra de determinantes HLA, A, B y C se relaciona directamente con la producción de un rechazo hiperagudo por lo que en presencia de pruebas cruzadas positivas en contra de linfocitos T, que son los que expresan los antígenos antes mencionados, se contraíndica en forma absoluta el trasplante (7).

Los diferentes métodos utilizados como coadyuvante en el esquema básico para inmunosupresión, con azatioprina y prednisona, como son el drenaje del conducto torácico (4), la utilización de globulina antilinfocítica (8), o la utilización de otras drogas citotóxicas como la ciclofosfamida no pudieran popularizarse, puesto - que son de difícil manejo o las variaciones en la preparación de la globulina antilinfocítica no permite uniformidad en el producto. De tal suerte que en la década de los 70's existió una etapa estacionaria en lo que se refiere a la sobrevida del injerto renal y los estudios conjuntos de diferentes centros en cuando a la sobrevida del trasplante de donador cadavérico mostraba poco avance con el paso - de los años, pues la sobrevida a un año era de 45 a 60% en el mejor de los centros (9).

Los mecanismos de reconocimiento de antígenos, así como la ex tensión y control de la respuesta inmune había sido ampliamente es-

tudiada en el laboratorio, quedando en claro que dicho sistema inmunológico es sumamente complejo y describiéndose los linfocitos T, - así como los subtipos de linfocitos entre los que están los Tc. citotóxicos, Th. cooperadores, y los Ts. supresores, los cuales amplían o suprimen la respuesta inmune respectivamente (10). Así mismo, se demostró que los linfocitos B pueden producir anticuerpos en contra del injerto y probablemente existan otros anticuerpos que -- produzcan aumento de sobrevida del mismo, siendo estos anticuerpos dependientes de células B.

A pesar del amplio conocimiento de los factores involucrados - en la respuesta inmune en los animales de experimentación, hacia fi- nales de la década de los 70's se estableció en forma clara que los sujetos que recibían un riñón vivo relacionado y compartían dos haplotipos con su donador, su sobrevida era del 90% a un año, aque- llos que no compartían ningún haplotipo rechazaban el injerto con - mayor frecuencia y la sobrevida del mismo era del 45% a un año, - - mientras que en los que se compartía un haplotipo con su donador, - la sobrevida del injerto variaba entre 65% y 75% a un año. Finalmen- te en aquellos trasplantes de donador de cadáver la sobrevida de un año era aproximadamente de 45% a 50% a un año (11).

Ante este espectro, el clínico se mantenía en un estado insa- tisfactorio de poco progreso, sin embargo, existía la esperanza de que los avances de inmunología básica pudieran ser aplicados algún día en el área clínica. Se establecieron perfectamente los efectos tóxicos de la azatioprina como la anemia y leucopenia que general-

mente requieren la suspensión del tratamiento, con la consecuencia pérdida del riñón por rechazo y las complicaciones secundarias al uso de los esteroides como la: osteoporosis, el síndrome de cushing y en especial, en niños la detención del crecimiento, lo cual hizo que en algunos centros se suspendieran los trasplantes en niños. Es en este momento (1978), cuando surge la ciclosporina como potente inmunosupresor en el trasplante de órganos.

El objetivo de este trabajo es el describir las utilidades y acciones de esta droga, así como la experiencia inicial del paciente trasplantado en nuestro servicio.

II.- FARMACOLOGIA Y ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CICLOSPORINA.

La ciclosporina es un endecapéptido neutro altamente lipofílico derivado del hongo *Tolypocladium inflatum*, cuya estructura fue inicialmente descrita por Regger (12) y cols., quienes por degradación química demostraron la estructura de la droga. Posteriormente Petcher y cols (13) utilizando la cristografía de rayos X confirmaron la estructura antes descrita. Finalmente Wenger y cols (14) sintetizaron la molécula con la cual se rectificaron las observaciones previas. Después de que la ciclosporina es extraída del hongo, se purifica cromatográficamente y queda como un polvo cristalino blanco que es insoluble en agua, pero se disuelve rápidamente en etanol y en forma más lenta en otros líquidos. Dentro de las características químicas vale la pena resaltar la naturaleza alifática, de los 11 aminoácidos se encuentran n-metilados y la conformación -

estérica que mantiene un anillo con una unión de hidrógeno y un aminoácido no saturado con un beta-hidróxi en el carbon 9, que esta localizado en la posición 1 y contiene un puente de etileno. Las modificaciones a la química de la molécula sugieren que el sitio activo de la misma es la región hidrofílica que contiene los aminoácidos 11, 1, 2 y 3.

Desde el punto de vista comercial la ciclosporina se encuentra en dos presentaciones, una que es en forma líquida de apariencia -- oleosa y que contiene 100 mg/ml, esta presentación es para la administración oral y la ciclosporina se encuentra disuelta en aceite de oliva y oleato de peglicol 5 como vehiculo, conteniendo 12.5% de alcohol. Esta solución oral debe ser almacenada en el frasco original y mantenerse a una temperatura menor de 30°C, así mismo debe -- evitarse la refrigeración. Una forma alternativa de presentación de la droga para vía oral, es la que contiene la ciclosporina suspendida con aceite de oliva en cápsulas de gelatina, a razón de 25 y 100 mg por cápsula. Sin embargo dicha presentación aún no ha sido comercializada pero se piensa que con ésta se lograría disminuir los -- efectos colaterales gastrointestinales que producen con la forma líquida, en los cuales se incluye la diarrea, náusea, vómito, molestias abdominales, gastritis, hipo y úlcera péptica. La dosis letal media descrita para la ciclosporina en ratones, rata y conejo es de 2.3, 1.5 y 1 gramo por kilogramo de peso respectivamente. En el hombre cuando se ingiere 10 veces la dosis oral habitual (120 mg/kg de peso), no se han encontrado alteraciones, aunque esta dosis sólo -- fue administrada durante dos días. Existe una forma de presentación

inyectada, la cual es una solución clara que contiene la droga a razón de 250 mg en 5 mililitros y viene disuelta en aceite de castor, con alcohol al 32.9%. Esta forma de presentación puede ser diluida en solución salina o en solución glucosada al 5% y se mantiene estable por 12 a 24 horas a una temperatura a 25°C. Se recomienda la administración endovenosa puesto que la absorción de la droga después de la administración intramuscular es lenta y poco predecible. La equivalencia biológica de la droga después de la administración -- oral: endovenosa, con el fin de producir concentraciones similares en suero o plasma es de 3:1 respectivamente.

Se han descrito algunos efectos colaterales después de la administración de la droga por vía endovenosa, como son la presencia de dolor torácico, broncoespasmo y disnea así como hipotensión, lo cual no ocurre después de la administración oral. En algunos casos también se han descrito reacciones anafilactoides, especialmente cuando se hicieron estudios en sujetos sanos que no recibían esteroides (15). Así mismo los niveles elevados producidos por la administración endovenosa pueden exacerbar la disfunción renal, causando oliguria tanto del riñón trasplantado como de los riñones nativos. En 2/12 receptores de trasplante de hígado se ha encontrado el síndrome de fuga capilar pulmonar o síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, cuando la droga ha sido administrada por vía central, así mismo también se han reportado convulsiones en pacientes sometidos a trasplante de medula ósea después de la administración endovenosa de la droga (16). Todas estas reacciones probablemente son atribuibles al solvente y no se ha podido implicar a

la ciclosporina como causante de las mismas.

Una forma de aplicación tópica de la ciclosporina ha sido estudiada en el caso del alotrasplante de cornea en conejo con buenos resultados. La administración de menos del 10% de la dosis sistémica por 8 días reduce tanto la generación como la expresión de la hipersensibilidad retardada producida por el 1-fluoro-2,4 dinitrobenzeno, la cual fue valorada tanto macroscópica como microscópicamente. Cuando la ciclosporina es administrada en forma tópica no puede ser detectada en el suero del Hamster.

En sujetos normales el pico máximo de concentración de la ciclosporina detectado por radioinmunoensayo o por comatografía líquida de alta presión es de 4 horas, pero éste varió de 1 a 8 horas y la absorción intestinal esta condicionada por varios factores como son la proximidad de la droga con las comidas, el número de dosis por día y la función hepatobiliar del enfermo (17). La bioavilidad de la ciclosporina varía de 1 a 67% con un promedio del 29%, al parecer la ciclosporina es absorbida en los linfáticos y transportada hacia el conducto torácico que posteriormente pasa al árbol vascular. Varios factores afectan el proceso de absorción gastrointestinal como son la presencia de ileo paralítico, diarrea o enfermedades hepáticas, así como incompatibilidad intestinal con el aceite de oliva y diluentes como sería la leche, aunque este aspecto no ha sido totalmente confirmado (18).

DISTRIBUCION.

Después de la ciclosporina llega la circulación, ésta es cap-

tada por el hígado en su más alto nivel, con las consecuentes implicaciones del metabolismo y excreción de la droga. El páncreas, representa el segundo sitio de gran captación de ciclosporina en el organismo y probablemente ésto tenga relación al mecanismo de extracción de el peptido cíclico pequeño que es la somatostatina. Estos dos niveles elevados de ciclosporina en los tejidos pueden explicar el aumento de frecuencia de adenoma hepatocelular en las ratas o del adenoma de células de los islotes pancreáticos (19). Finalmente debido a su naturaleza lipofílica la grasa es el tercer depósito más importante de ciclosporina en el organismo. Los órganos vascularizados como el corazón, pulmón, cerebro y riñones tienen una concentración tisular media y los que más baja concentración tienen son el músculo y la médula espinal. Los estudios de autopsia han mostrado que la droga permanece en los tejidos por varios meses después de suspender la misma.

El concepto de depósito tisular extenso que tiene la ciclosporina ha llevado a que probablemente, la carga preoperatoria de ciclosporina, sea de beneficio debido a que en el período postoperatorio disminuye la bioavilidad oral de la droga, con lo cual ésta disminuiría de los depósitos a la sangre y mantendría niveles terapéuticos adecuados (19).

En la práctica en un estudio de 72 recipientes de trasplante renal a los cuales se les administró 4 a 6 mg de ciclosporina por Kg de peso endovenoso o 12 mg de ciclosporina por Kg en peso por vía oral durante cinco días antes del trasplante, se encontró que la fr

cuencia de rechazo en los pacientes que habían sido saturados con la droga por vía endovenosa fue de 11%, comparado con un 36% en los que se había saturado por vía oral (20).

METABOLISMO.

Nueve metabolitos han sido aislados en orina humana y de perro así como en la bilis de rata después de administrar ciclosporina marcada. El hígado parece ser el sitio primordial del metabolismo de la ciclosporina a través del citocromo P-450 y la razón por la cual se piensa esto, es que las enzimas incluidas en este sistema son las que tienen a su cargo la hidroxilación-dimetilación de las sustancias. En segundo lugar algunas drogas que interaccionan con este sistema han demostrado que alteran la disposición de la ciclosporina. Así las drogas que inducen la actividad del citocromo P-450 aceleran la eliminación de la misma, como son: la rifampicina, el dilatin y el fenobarbital que disminuyen la concentración de ciclosporina en plasma (19). Por otro lado las sustancias que compiten por el citocromo P-450 disminuyen la eliminación de la ciclosporina, tal es el caso de ketoconazol y la eritromicina (20) y el furosemide a dosis elevadas.

La concentración óptima de la ciclosporina aún no se conoce -- con exactitud, sin embargo, el rango terapéutico cuando se determina la droga por radioinmunoensayo varía de los 100 a 250 nanogramos por mililitro (19). Vale la pena mencionar que en algunos enfermos se pueden presentar episodios de rechazo a pesar de tener niveles adecuados de la droga y en otros se presenta nefrotoxicidad aún en pre-

sencia de niveles sanguíneos bajos. Además del metabolismo a nivel del hígado se ha demostrado la presencia de una circulación entero hepática de la droga y sólo 10% de la misma es eliminada por vía renal (21).

MECANISMOS DE ACCION DE LA CICLOSPORINA.

La ciclosporina tiene un espectro de acción pobre en cuanto a su actividad antifúngica, sin embargo, su efecto más importante es como inmunosupresor potente. Se sabe que actúa básicamente inhibiendo la actividad del linfocito T aunque hay reportes aislados que pueden también actuar a nivel de linfocitos B. El efecto habitualmente es reversible, de tal suerte que la ciclosporina no actúa por delección de clonas aloreactivas así como tampoco afecta la función de las células que presentan el antígeno. La ciclosporina causa pobre inhibición en las células de B o T maduras y probablemente su efecto más importante es que altera la balanza de los elementos inmunoreguladores. De hecho los linfocitos T cooperadores activados son relativamente resistentes a la ciclosporina de tal forma que las respuestas secundarias no pueden ser suprimidas.

La ciclosporina inhibe el proceso de síntesis de anticuerpos dependientes del linfocito T cooperador que incluye la respuesta a los eritrocitos de carnero, antígenos de histocompatibilidad y mitógenos que inducen la secreción de inmunoglobulina, sin tener efecto sobre los antígenos que actúan en forma independiente de la célula T como es el lipopolisacárido. La ciclosporina inhibe la -

respuesta inmunocelular primaria dependiente de células T cooperadoras que incluyen la generación y expresión de los fenómenos de hipersensibilidad retardada (22), la respuesta a la tuberculina, el rechazo de tejidos vascularizados (23) y el infiltrado producido por la encefalomiелitis alérgica experimental (23), así como la artritis coadyuvante de Freund (23), la uveítis auto inmune (24), la diabetes espontánea (25) y en menor grado la enfermedad de hueso contra injerto (26).

Dentro de los mecanismos de acción un grupo de hipótesis sugieren que la ciclosporina actúa directamente en las células T cooperadoras para producir su efecto inmunosupresor (27). Cuando la ciclosporina se agrega en el cultivo mixto de linfocitos al parecer inhibe en forma selectiva la actividad de las células T cooperadoras y ésto es evidenciado por la disminución de la proliferación así como por generación de células T citotóxicas funcionando de tal forma, como inhibidor del antígeno mitogénico que activa la respuesta inmune. La ciclosporina también inhibe la generación de linfoquina producidas por las células T cooperadoras que incluyen a la interleuquina 2 (IL-2), el factor inhibidor de la migración de macrófagos, el factor activante de macrófagos, la actividad procoagulante de macrófagos inducida por linfoquinas, el gama interferon y el factor quimiotáctico derivado de los linfocitos (28).

Después el punto de vista farmacológico la intensidad y duración del efecto biológico de la droga depende de la extensión del sitio de acción en los tejidos que da lugar a la alteración del pro

ceso funcional específico. Se requiere por lo tanto determinar en forma más precisa cual es el sitio de acción de la ciclosporina en la generación de linfocinas. La sugerencia inicial de que los linfocitos tienen un sitio específico de receptor para la ciclosporina ha sido muy cuestionada debido a que la ciclosporina tiene una capacidad extensa de disolverse en lípidos así como en membranas artificiales. Russell y cols (29), sugieren que la ciclosporina -- ocupa el sitio de la unión de la prolactina y evita la captación de prolactina marcada en el receptor de linfocitos T y B humanos y como consecuencia inhibe la inducción de β ornitina decarboxilasa que es una enzima limitante de la biosíntesis de poliamina que regula el desarrollo y crecimiento. A pesar de que los efectos de la ciclosporina pueden ser abolidos con grandes cantidades de interleuquina 2 exógena, la incapacidad de los anestésicos locales de inhibir la acción de la ciclosporina sugieren que ésta -- actué en un sitio diferente de fenobarbital o la clorpromazina, inhibiendo el mensaje de transducción mediado por la ruptura y resíntesis de fosfatidilinositol - 4 - 5 bifosfato generando trifosfato de inositol, el cual libera calcio de los almacenes celulares y diacilglicerol, con lo cual se activa la proteinquinasa C -- (30). Dado que la ciclosporina penetra rápidamente pero en forma reversible a través de la membrana, los sitios de unión dependientes del calcio conocidos como calmodulina, pueden representar en realidad los receptores tisulares a la droga. Sin embargo Metcalf (33) encontró que la ciclosporina no previene la transducción del flujo de calcio interno en la activación de linfocitos y que la -

droga puede afectar la liberación de calcio intracelular antes que el flujo de calcio interno, de tal suerte que inhibe la cascada de procesos intracelulares necesarios para la activación de los linfocitos. La ciclosporina puede afectar la activación mediada por calcio sin alterar el influjo de éste a la célula, sin embargo, la interacción de la ciclosporina con la calmodulina puede sólo reflejar la capacidad de la droga para competir con las ligandinas endógenas en la misma forma en que los anestésicos compiten con el sustrato de luceferina por la unión de la enzima luceferasa (34). De tal manera que es poco probable que el sitio de unión de la calmodulina represente el sitio específico de acción de la ciclosporina.

Un segundo grupo de hipótesis sugieren que la ciclosporina estimula otro grupo celular para liberar o inhibir la acción de la célula T cooperadora, al parecer la ciclosporina inhibe al inductor celular T dependiente de interleuquina 1 en su secreción en respuesta a la concanavalina-A. sin embargo, éste efecto no parece explicar en forma completa la inhibición de célula T cooperadora. Las ratas alotrasplantadas (35) o los linfocitos humanos normales cuando se hacen reaccionar "in vitro" en el cultivo mixto de linfocitos muestran una modesta estimulación de células T supresoras que pueden inhibir a la célula T cooperadora. También hay evidencia que durante ciertas circunstancias la ciclosporina inhibe a las células supresoras, así mismo, se han mostrado incremento de la hipersensibilidad retardada 10 días después de suspender la ciclosporina.

Un tercer mecanismo de acción sugiere que la inhibición de las células T cooperadoras ocurre como resultado de la prostaglandina - monoquina E_2 (PGE_2) (36), la cual activa un inhibidor radiosensible (probablemente supresor de células T), de tal suerte que la PGE_2 - representaría en una forma reguladora negativa de la célula T coope- radora balanceada por la parte positiva de la producción de inter- leuquina 1. Goodwin y cols (37), encontraron que al incrementar la concentración del PGE_2 inducida por la ciclosporina, era capaz de in hibir la respuesta proliferativa a mitógenos.

No cabe duda que los mecanismos de acción de la ciclosporina - aún no son conocidos en su totalidad, sin embargo, este agente es - un potente inmunosupresor único y fascinante y aún falta mucho por conocer de su mecanismo específico de acción.

NEFROTOXICIDAD.

La presencia clínica de nefrotoxicidad en ocasiones resulta dí fícil distinguir de la reacción de rechazo, pues ambas disminuyen - la función renal. Habitualmente se manifiesta por disminución de - la filtración glomerular, disfunción tubular y en los casos más gra- ves por disfunción renal. El sitio específico y el mecanismo de ne- frotoxicidad son poco claros, una hipótesis (38) sugiere que la ci- closporina causa daño renal por obstrucción tubular de las nefronas dañadas. Estructuralmente el daño que ocurre tanto en el segmento recto del túbulo proximal en la rata, como en el segmento contornea- do del túbulo próximoal en el hombre, es vacuolización isométrica pro- ducida por el edema del retículo endoplasmático y aumento en el nú- mero de lisosomas, con daño celular mínimo. Weinberg (39) sugiere -

que los cambios morfológicos más importantes se localizan en el segmento S3 corticomedular del tubo proximal; así mismo Willebren y Hayry (40) demostraron depósitos de ciclosporina en las células tubulares cuando se efectuó citología por aspiración.

En el riñón, particularmente en el segmento S3 del tubo proximal se encuentra al sistema de citocromo P-450 de tal forma que el metabólico citotóxico puede ser generado "in situ" causando este efecto nefrotóxico celular. Sin embargo no existe ningún modelo adecuado para probar las propiedades nefrotóxicas de la ciclosporina o sus metabolitos. La nefrotoxicidad por ciclosporina está altamente influenciada por la interacción farmacodinámica a nivel del riñón de nefrotóxicos conocidos en los cuales se incluyen: la anfotericina B (41), la gentamicina (42), el melfalan (43) y el trimetoprim (44). Ringer (45) notó una susceptibilidad particular del riñón trasplantado comparado con los riñones nativos en pacientes en que se utilizaba la combinación de ciclosporina y cotrimaxasole, produciendo lo anterior mayor daño tubular.

Un segundo grupo de hipótesis sugiere que la ciclosporina produce daño inmunológico que incluye una nefritis intersticial alérgica aguda y/o glomerulopatía. Sin embargo, el infiltrado mononuclear intersticial común en las biopsias del alotrasplante humano no se ha observado a corto plazo o largo plazo en estudios de animales. De hecho, se sugiere cada vez más que la fibrosis o el infiltrado intersticial no es específico del tratamiento con ciclosporina.

Una tercera hipótesis propuesta por Baxter (46) y cols sugieren

heterotópico y utilizando la transferencia celular se ha demostrado la emergencia de linfocitos T supresores (53). Los linfocitos extraídos del timo y del bazo de animales receptores de alotrasplante cardíaco tratado con ciclosporina, producen un aumento de la supervivencia del injerto prueba, cuando estos linfocitos son transferidos a animales vírgenes que reciben un corazón histoincompatible 24 horas después, utilizando este modelo fue como se pudo demostrar que la ciclosporina produce la expresión de células T supresoras "in vivo" y probablemente éste sea uno de los mecanismos de acción más importante.

En estudios de trasplante de médula ósea también se ha podido demostrar que la ciclosporina facilita en forma selectiva la reaparición de los linfocitos T supresores y deprime en forma simultánea otros subgrupos de linfocitos T. Vale la pena señalar que la aparición de los linfocitos T supresores en el trasplante experimental existe, no obstante que la ciclosporina sea administrada por un período corto de tiempo después de la cirugía siendo el efecto dinámico, ya que la aparición de dichos linfocitos se hace evidente a partir de la tercera semana. Con estos datos se puede mencionar que la ciclosporina genera un estado semejante al de tolerancia inmunológica y que este efecto beneficioso es más importante conforme pasa el tiempo.

EXPERIENCIA CLÍNICA.

Trasplante Renal:

El estudio clínico inicial efectuado por Calne (54) y cols.

utilizando la ciclosporina en combinación con un derivado de la ciclofosfamida demostró resultados uniformes y satisfactorios en los casos trasplantados que no se complicaron con nefrotoxicidad y sobreinmunosupresión, ésta última caracterizada por la mayor frecuencia de infecciones y linfomas. Posteriormente Starzl y cols (55) -- condujeron al primer estudio norteamericano demostrando que la terapia con doble droga a base de ciclosporina y prednisona producía un aumento de la sobrevida del injerto en comparación a pacientes tratados con esquema clásico de inmunosupresión a base de azatioprina y esteroides.

En la Universidad de Texas en Houston (56) 350 pacientes recibieron alotrasplante renal utilizando como inmunosupresor la ciclosporina. La sobrevida actuarial del injerto fue significativamente superior en el segundo y tercer año de los pacientes que recibieron ciclosporina, siendo las cifras de éstas, sobrevida 76, 76% y 71% - al primero, segundo y tercer año respectivamente en comparación - con las cifras que se lograban con el esquema inmunosupresor convencional que fueron de 68%, 58% y 53% en los mismos períodos de estudio. Estos datos concuerdan con los estudios a largo plazo multicéntricos aleatorios del grupo canadiense (57) y europeos (58) que mostraron un aumento de la sobrevida del injerto de 80% y 72% al primer año, significativamente superior al encontrado en los pacientes tratados con esquema convencional. En contraste con lo previamente mencionado, los estudios practicados en la Universidad de Minnesota (59) no pudieron documentar un aumento de la sobrevida del injerto, cuando éste fue manejado con ciclosporina y prednisona, sin embargo,

vale la pena mencionar que en este estudio además de la inmunosupresión clásica en el grupo control se utilizó la globulina antilinfocítica la cual no había sido utilizada en otros grupos. En términos generales se acepta que la ciclosporina produce un incremento de un 20 a un 30% en la sobrevida del injerto de donador cadavérico al ser comparado con el esquema de inmunosupresión convencional.

En relación a la utilización de ciclosporina en el donador vivo relacionado, en el momento actual se acepta que en individuos con HLA idénticos no se justifica utilizar la droga puesto que los resultados del esquema clásico de inmunosupresión son excelentes. Cuando el receptor es diabético se justifica el uso de la ciclosporina para disminuir o incluso suprimir el uso de esteroides y con ésto las complicaciones de la diabetes. Cuando se comparte solamente un haplotipo entre el donador y el receptor y existe una baja reactividad en el cultivo mixto de linfocitos queda a discusión la utilización de ciclosporina. En la mayoría de los centros en la actualidad se utiliza la droga en forma rutinaria, obteniéndose una sobrevida semejante a la que se logra con la terapia convencional. En aquellos casos en el que el donador y el receptor comparten sólo un haplotipo en el complejo mayor de histocompatibilidad, pero presentan una elevada reactividad en el cultivo mixto de linfocitos, el trasplante de órganos previos a la utilización de ciclosporina con el régimen convencional de azatioprina y prednisona daba sobrevidas a uno y dos años de 64 y 57% respectivamente, la cual es muy semejante a la obtenida con trasplante de donador cadavérico y no se justificaba utilizar entonces un donador vivo. Sin embargo, al utilizar la ciclosporina jun

to con prednisona se ha demostrado que en estos sujetos se puede aumentar la sobrevida del injerto a 91 y 90% en el primero y segundo respectivamente (60).

Finalmente, en la actualidad algunos grupos han propuesto la utilización de donador vivo no relacionado, en el cual la utilización de la ciclosporina produce excelentes resultados y se obtiene una sobrevida del injerto semejante a la de donador vivo relacionado con un haplotipo de diferencia en el complejo mayor de histocompatibilidad. Otra de las grandes ventajas de la utilización de la ciclosporina en relación al esquema clásico de inmunosupresión es que dicha droga permite el uso de dosis bajas de esteroides e incluso algunos grupos como los europeos no utilizan esteroides durante el curso del tratamiento, lo cual ofrece beneficios especialmente tratándose de diabéticos y niños. Sin embargo, no todo es fácil -- cuando aparece una nueva droga y en especial los problemas de nefrotoxicidad que produce la misma hacen que en algunas circunstancias sea discutible utilizar la ciclosporina.

TRASPLANTE DE CORAZÓN.

La inmunosupresión con ciclosporina ha sido superior a la terapia convencional o a las terapias previas utilizadas en el caso de trasplante de corazón, así mismo se evitan los efectos secundarios de la terapia convencional que incluyen sobre inmunosupresión y -- efectos secundarios por esteroides. A partir de la utilización de la ciclosporina aumentaron en forma importante el número de pacientes trasplantados, así como el número de centros que efectúan dichos

trasplantes en todo el mundo (61).

TRASPLANTE DE HIGADO Y PANCREAS.

La ciclosporina vino a modificar en forma dramática la evolución de los pacientes sometidos a trasplantes hepáticos. La sobrevida a un año en la actualidad de los pacientes que reciben alo-trasplante hepático y son manejados con ciclosporina es el doble - en relación a los controles históricos tratados con esquema de inmunosupresión convencional en los datos reportados por Starzl y cols (62). (Estudios de Colorado y Pittsburg). Los centros de Inglaterra también reportan mejoría importante de los resultados en este tipo de trasplantes y de hecho en la actualidad hay un mayor número de pacientes trasplantados de hígado en los centros internacionales, debido al incremento de la sobrevida que es aproximadamente de un 30 a un 40% a un año.

En cuanto al trasplante pancreático existe un registro coordinado por el Dr. Sutherland en Minesota (63) y en este informa de 264 trasplantes realizados en todo el mundo entre los años 1966 a 1982. El éxito del trasplante de páncreas aún es bajo y esto se debe fundamentalmente a las dificultades técnicas que presenta el -- trasplante de dicho órgano, lo cual no ha permitido analizar en -- forma satisfactoria las diferencias del esquema de inmunosupresión convencional con ciclosporina. Sin embargo, cuando se ha efectuado trasplante de páncreas en donador vivo relacionado la sobrevida en los enfermos tratados con ciclosporina es superior a la encontrada

con tratamiento convencional.

TRASPLANTE DE MEDULA OSEA.

El efecto de la ciclosporina fundamentalmente consiste en prevenir la respuesta del injerto contra huésped, lo cual se logra en un número importante de casos (64). Sin embargo, una vez establecida dicha respuesta, la ciclosporina no ha demostrado tener resultados satisfactorios en pacientes que se complican con este problema.

COMPLICACIONES NO RELACIONADAS CON NEFROTOXICIDAD.

La ciclosporina produce trastornos gastrointestinales caracterizados por náusea, vómito, diarrea, hipo y úlcera péptica y en estos casos, muchas veces es necesario cambiar a la administración endovenosa de la droga o suspender la misma. Por otra parte está descrita la presencia de temblor de manos, hipertrofia gingival, estos efectos generalmente no son importantes como para suspender la droga, pero se conoce bien que al momento de suspender la misma desaparecen dichos efectos.

La hepatotoxicidad, es uno de los problemas que también puede presentar la ciclosporina, generalmente está relacionada a la dosis de la misma y es reversible en cuanto se suspende la droga.

III. MATERIAL Y METODOS.

El estudio incluye 6 receptores de trasplante renal, practicados en el período entre Noviembre de 1984 y Julio de 1985, los cua-

les fueron inmunosuprimidos con ciclosporina A y esteroides a dosis bajas. Se revisó el curso clínico del trasplante de cada paciente - en un período de tiempo que vario entre 3 semanas y 15 meses. Los - datos fueron obtenidos de su historia clínica, expedientes y gráficas de la evolución del trasplante. Se realizaron 4 trasplantes de donador vivo relacionado (DVR) que compartian un haplotipo, con cul tivo mixto de linfocitos positivo y 2 trasplantes fueron de donador cadáverico.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES.

Las características de cada receptor de trasplante se resumen en la tabla 1. De los tipos de enfermedad renal que condujeron a in suficiencia renal crónica terminal (IRCT), cabe señalar que no había ningún paciente diabético, un paciente tenía nefropatía lúpica terminal, un paciente tenía enfermedad de Takayasu con IRCT por nefrosclerosis, un paciente tenía nefrectomía bilateral y los 3 restantes probable glomerulopatía primaria. Las pacientes receptoras - de donador cadavérico, tenían 14 y 15 años en hemodiálisis, razón - por la cual habían sido transfundidas en múltiples ocasiones. Todos los pacientes tenían función hepática normal previo al trasplante.

Se descartan para entrar en el estudio pacientes con evidencia de enfermedad hepática aguda o crónica, pacientes con historia de - neoplasia, que hubieran recibido mielotóxicos (azatioprina o ciclofosfamida) 3 meses antes del trasplante, lo mismo que pacientes con procesos infecciosos activos. Una incompatibilidad para grupo ABO

con el donador y una prueba cruzada positiva Terasaki de células T, entre el suero de prueba y los linfocitos del donador se consideró contraindicación absoluta para efectuar el trasplante.

ESTUDIOS PREOPERATORIOS.

El donador fue estudiado según el protocolo de servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Cardiología en el cual se incluyen historia clínica completa, exámenes de laboratorio y en caso de donador vivo relacionado las características del árbol vascular renal mediante panarteriografía aórtica y selectiva de arteria renal, función renal con urografía y en caso necesario gamagrama. En el caso de trasplante de cadáver, los donadores deben de tener una buena función renal, ausencia de enfermedades neoplásicas o infecciosas y la presencia de muerte cerebral diagnosticadas por grupos no relacionados con el trasplante.

ESTUDIOS INMUNOLOGICOS.

En caso de donador vivo relacionado se efectuó la tipificación del donador y receptor con el método clásico de microlinfocitotoxicidad que determina antígenos de histocompatibilidad A, B y C, para lo cual se utilizaron sueros del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. El cultivo mixto de linfocitos se efectuó en un sólo sentido utilizando las combinaciones de receptor-donador, receptor-receptor y receptor-control no relacionado, dichos estudios se efectúan en placas con fondo en U, inactivando las células con mitomicina C y manteniéndose en cultivo durante 6 días, 18 horas previos a -

la cosecha se administra timidina marcada para su conteo en el contador Beta. Con las combinaciones antes mencionadas se pudo determinar tanto el índice de estimulación y la respuesta relativa. Se considero positivo cuando el índice de estimulación era mayor de 6.5 y la respuesta relativa mayor al 20%. En caso de existir diferencia - en los resultados se le dió más valor a la respuesta relativa.

TRATAMIENTO.

1.- ESTEROIDES.

Se administró el primer día del trasplante en sala de operaciones un gramo de metilprednisolona, posteriormente el primer día postoperatorio se administra prednisona a razón de 3 mg/kg/de peso, reduciendo su dosis 40 mg diarios hasta alcanzar una dosis de 20 mg al día. Posteriormente se disminuyó la misma a razón de 2.5 mg dos veces por semana, para dejar una dosis de mantenimiento - de 10 a 15 mg diarios durante el periodo postrasplante.

2.- CICLOSPORINA A.

En caso de donador vivo relacionado 48 hrs previo al trasplante se inició el uso de ciclosporina a razón de 15 mg/kg de peso. El día de la cirugía se administró una tercera parte de esta dosis en forma endovenosa y posteriormente 15 mg/kg en peso por vía oral durante el primer mes, al segundo mes se disminuyó a 13 mg/kg en peso y en el tercer mes a 11 mg/kg en peso.

En caso de intolerancia a la vía oral, la droga se administró un tercio de la dosis por vía endovenosa.

La presencia de hirsutismo, hipertrofia gingival y temblor fino de manos no fueron contraindicaciones para disminuir o suspender la droga.

DETERMINACION DE LA CICLOSPORINA.

Se determinó la ciclosporina por medio de radioinmunoensayo - utilizando el estuche Kid de la Casa Sandoz de México. Las muestras se tomaron previas a la ingesta de la dosis y se mantuvieron en - equilibrio a temperatura ambiente por dos horas antes de la separación del suero. Posteriormente se guardaron en refrigeración a 4°C hasta la realización del ensayo. Las determinaciones se realizaron dos veces por semana durante el estudio.

3.- CAMBIO DE TERAPIA CON CICLOSPORINA A TERAPIA CONVENCIONAL.

Al inicio del cuarto mes se efectuó el cambio de inmunosupresión de ciclosporina a azatioprina y prednisona, iniciando la azatioprina 24 horas antes del cambio (1.5 mg/kg en peso), posteriormente se inició el descenso de ciclosporina a razón de 2 mg/kg en peso por día manteniendo la dosis de azatioprina. Durante el cambio se determinó la cuenta de leucocitos cada 24 hrs y cuando existieran cifras menores de 4 500 leucocitos, se disminuyó la dosis de -- azatioprina o bien se suspendió hasta obtener mejoría de la leucopenia.

MANEJO DE RECHAZO.

En los enfermos que se sospecho la presencia de rechazo en base a los datos clínicos y de laboratorio así como gamagráficos, se -

efectuó biopsia renal percutánea para confirmar el diagnóstico y se empleó como tratamiento metilprednisolona 1 gramo por día durante - 3 días.

MEDIDAS GENERALES DE MANEJO.

Los enfermos se manejarón con soluciones parenterales hasta la tolerancia de la vía oral. Los pacientes que presentaron anuria o oliganuria continuaron en hemodiálisis 3 veces por semana (12 hs). Todos los pacientes recibieron ampicilina 1 gramo cada 6 horas durante los primeros cinco días del postoperatorio.

En todos los enfermos se efectuó gamagrama renal al cuarto día del trasplante y en caso necesario se utilizó ultrasonido con el fin de determinar anomalías urológicas o colecciones perinefríticas. Durante el primer mes postoperatorio se revisó al enfermo diariamente y se tomaron los siguientes análisis: biometría hemática completa, creatinina plasmática, creatinina urinaria, electrolíticos séricos y urinarios. Cada cuatro días se efectuaran pruebas de función hepática y posteriormente el enfermo fue visto dos veces por semana en el segundo mes y una vez por semana en el tercer mes.

En caso de sospecha de sepsis se efectuó examen físico completo, telerradiografía de tórax y se tomaron los cultivos necesarios que incluyen urocultivo, hemocultivo y cultivo de secreción, - si ésta existe.

BIOPSIA RENAL.

Se tomaron 13 especímenes de tejido renal por punción percutánea con aguja. Seis de las biopsias se efectuaron a los 3 meses de recibir CyA y cinco posterior a la suspensión de la misma. Dos -- biopsias se realizaron cuando clínicamente los pacientes cursaban con necrosis tubular aguda a los 15 y 20 días postrasplante. De cada biopsia se envió un fragmento para microscopia de luz y otro para microscopia electrónica. El material fue fijado en formaldehído al 10% e incluido en parafina. Se efectuaron 12 cortes seriados de cada muestra, de 3 a 4 micras de espesor que fueron teñidos con hematoxilina eosina, PAS y tricrómico de Masson. Se efectuó una valoración por microscopia de luz en forma semi-cuantitativa de + a +++ incluyendo los siguientes parámetros: glomerulitis (presencia de un aumento de células linfoides dentro del capilar glomerular), cambios glomerulares, (proliferación, aumento de la matriz mesangial), tubulitis (presencia o ausencia de células infiltrativas mononucleares dentro del epitelio tubular), necrosis tubular aguda, regeneración y atrofia tubular, infiltrado inflamatorio intersticial, la relación de células inflamatorias mononucleares dentro -- del tejido intersticial comparado con los capilares peritubulares (relación I/C), fibrosis intersticial, vasculitis y arteriopatía (edema o hiperplasia de la íntima y de la media).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS 6 PACIENTES TRATADOS CON CyA Y PREDNISONA

PACIENTE	EDAD (años)	SEXO	DONADOR	CREATININA SERICA (mgs/dl)		TAM (mm Hg)	EPISODIOS DE RECHAZO
				3 meses	actual		
GV	35	F	Cádaver	2.91	1.6	100	1
MCS	24	F	Cádaver	2.61	2.25	113	1
FL	21	M	Hermano	1.4	12.0*	97	2
JJH	33	M	Hermano	1.51	1.06	110	-
EH	29	M	Hermana	1.30	1.30	100	-
JH	28	M	Padre	1.90	1.4	110	-

*En hemodiálisis crónica.

IV. RESULTADOS.

TIPIFICACION DE HLA Y SENSIBILIZACION.

En los 4 pacientes que recibieron trasplante de donador vivo relacionado - compartían un haplotipo con el donador y la reactividad del cultivo mixto de linfocitos fue positiva con una respuesta mayor del 20%.

Tanto los pacientes que recibieron riñón de donador vivo relacionado como los de trasplante de cadáver, presentaron una prueba - cruzada pre-trasplante negativa y en caso de trasplante de cadáver los sueros históricos también fueron negativos. Cuando existía una prueba positiva a linfocitos totales se hizo la separación en TyB; y se consideró contraindicación absoluta para el trasplante si existía una prueba cruzada positiva en contra de linfocitos T.

TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA E INICIO DE LA FUNCION RENAL.

El tiempo de isquemia fría en el grupo de donador vivo relacionado fue en promedio de 36 ± 3.50 min y la diuresis fue inmediata - después de la revascularización. En los dos casos de donador de cadáver el tiempo de isquemia fría fue mayor, 4 y 6 hs y después de - la revascularización del injerto presentaron oliguria y necrosis tubular la cual duró 60 y 70 días en cada uno de los casos. Al momento del estudio, 5 de los 6 enfermos se encuentran con función renal normal.

EVOLUCION INTRAHOSPITALARIA.

Debido a la presencia de necrosis tubular aguda en los enfermos con trasplante de donador cadavérico el tiempo de permanencia hospitalaria fue más prolongado. Posteriormente hubo necesidad de mantenerlos en hemodiálisis durante 60 y 70 días en ambos casos. En el caso de donador vivo relacionado los enfermos permanecieron sólo de 8 a 10 días en el hospital. Se readmitieron a los enfermos en caso de disfunción del injerto o para efectuar biopsia renal. Todos los enfermos fueron readmitidos al hospital al momento del cambio de ciclosporina a inmunosupresión convencional con el fin de efectuar biopsias y observarlos los primeros 5 días post-conversión.

SOBREVIDA Y COMPLICACIONES.

De los 6 pacientes estudiados todos se encuentran vivos al momento de la presentación. Las complicaciones infecciosas se circunscribieron a la presencia de infección urinaria en dos casos. De las complicaciones no infecciosas, en dos enfermos se presentó fístula urinaria que fue manejada en forma conservadora con buen resultado. Otro enfermo presentó obstrucción parcial del uretero y hematuria severa después de efectuarsele biopsia renal, la cual se resolvió con tratamiento conservador sin problemas.

FUNCION DEL ALO-TRASPLANTE.

Cinco de los 6 enfermos continúan con función renal adecuada - siendo la sobrevida de injerto del 83% y la sobrevida del paciente - del 3%. La pérdida de la función del injerto en el único de los 6-

pacientes fue debida a un cuadro de rechazo a los 45 días posteriores al trasplante.

NIVELES DE CICLOSPORINA.

El valor medio de la ciclosporina durante los 3 meses fue de -- 173 ± 89 ng/ml. No encontramos ninguna correlación entre los niveles plásmaticos y la creatinina sérica.

RECHAZO.

Es muy difícil establecer el diagnóstico diferencial entre rechazo agudo y nefrotoxicidad en los pacientes tratados con ciclosporina, especialmente aquellos que cursan con necrosis tubular aguda. El rechazo agudo que clásicamente se manifiesta con fiebre, disminución de la función renal, aumento en el tamaño del riñón el cual habitualmente es doloroso y con cambios gamagráficos que consisten en disminución de la perfusión-concentración-eliminación del material radioactivo, no son observados habitualmente en los pacientes tratados con ciclosporina, en los que el único cambio es la elevación de creatinina siendo ésta la clave diagnóstica. Las biopsias renales no fueron en términos prácticos capaces de diferencias entre nefrotóxicidad, rechazo y necrosis tubular aguda, debiendo siempre recurrirse a los datos clínicos del enfermo para establecer un diagnóstico diferencial. Durante los tres primeros meses de tratamiento se presentaron 3 crisis de rechazo en 3 enfermos diferentes. En todos los casos hubo una respuesta adecuada a la utilización de metilprednisolona a razón de 1 g por día durante 3 días. Un caso presentó rechazo después de la transición

de ciclosporina a azatioprina. El paciente tuvo manifestaciones clínicas e histológicas, sin embargo, no hubo respuesta al tratamiento con metilprednisolona el cual fue repetido en dos ocasiones y en la actualidad este enfermo se encuentra en hemodiálisis crónica.

TOXICIDAD POR CICLOSPORINA.

Las manifestaciones de toxicidad en nuestros enfermos fueron hirsutismo, temblor fino de manos y en dos ocasiones los pacientes manifestaron parestesia durante la administración de la droga. No encontramos aumento en la frecuencia de infecciones, desarrollo de tumores, ni hepatotoxicidad.

Aunque la nefrotoxicidad es una complicación frecuente en el uso de ciclosporina no fue posible demostrar en ninguno de nuestros enfermos la presencia de dicha complicación. La biopsia renal en la mayoría de los pacientes sugirió la presencia de rechazo y en ningún caso fue necesario suspender la droga por problemas tóxicos. Sin embargo vale la pena mencionar que la función renal mejoró después del cambio a terapia convencional. La creatinina descendió de 2.05 ± 0.69 mgs/dl a 1.52 ± 0.45 mgs/dl ($p < 0.05$).

HISTOPATOLOGIA.

En la tabla 2 se resumen las características de las 13 biopsias renales practicadas, ordenadas en 3 grupos. Un primer grupo comprende el de necrosis tubular aguda (15-20 días), el segundo a los 90 días de recibir CyA y el tercero es posterior a la suspensión de la

CyA (120-210 días). De las características analizadas presentaron variaciones importantes en la frecuencia: el infiltrado intersticial severo 2/6 con CyA, 4/5 post CyA, la fibrosis intersticial - 4/6 con CyA, 5/5 post CyA y la tubulitis 3/6 con CyA, 5/5 post - CyA. El resto de las características presentó una frecuencia similar en los 3 grupos.

PROBLEMAS EN EL CAMBIO DE INMUNOSUPRESION CON CICLOSPORINA A INMUNOSUPRESION CONVENCIONAL.

En un enfermo que había presentado una crisis de rechazo en la segunda semana post-trasplante, presentó nuevamente una crisis de rechazo quince días después de haber suspendido la ciclosporina e iniciado la azatioprina. En este enfermo la segunda crisis de rechazo se presentaron sin los datos clásicos habituales. Los cinco enfermos restantes se encuentran con buena función del injerto posterior a la conversión.

HIPERTENSION ARTERIAL POST-TRASPLANTE.

Tres de los cinco pacientes que muestran una función adecuada de su injerto renal presentan hipertensión arterial que ha ameritado manejo farmacológico. En un caso al ser estudiado el enfermo se encontró hiperreninemia de los riñones nativos por lo cual fue sometido a nefrectomía bilateral con lo que las cifras de tensión arterial mejoraron hasta valores normales. En los otros dos casos el tratamiento que se ha utilizado es médico.

TABLA 2. CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS DE LAS 13 BIOPSIAS RENALES

PARAMETRO HISTOLOGICO	NTA(15-20 días) n = 2	CON CyA (90 días) n = 6	POST CyA (120 a 210 días) n = 5
INFILTRADO INFLAMATORIO			
Intersticial	2/2	5/6	5/5
Focal	2/2	3/6	2/5
Difuso	0	2/6	3/5
Moderado	2/2	3/6	1/5
Severo	0	2/6	4/5
FIBROSIS INTERSTICIAL	1/2	4/6	5/5
GLOMERULITIS	1/2	5/6	3/5
CAMBIOS GLOMERULARES	1/2	5/6	4/5
NECROSIS TUBULAR	2/2	4/6	4/5
TUBULITIS	1/2	3/6	5/5
ATROFIA TUBULAR	0	1/6	1/5
RELACION I/C \geq 3:1	2/2	5/6	5/5
ARTERIOLOPATIA	1/2	4/6	5/5
VASCULITIS	0/2	3/6	2/5

V. DISCUSION.

En la actualidad en la mayoría de los centros que efectúan trasplante renal se ha establecido la efectividad de la ciclosporina como agente inmunosupresor primario. Existen varios estudios prospectivos (57,58) en que la sobrevida del injerto en caso de donador cadavérico aumenta de un 20 a un 30% en comparación con los pacientes tratados con terapia convencional, ésto es cierto cuando se efectúa un primer trasplante de cadáver y el resultado no es tan espectacular en segundo o tercer trasplante. Sin embargo, hay grupos como Minesota (59) o de Australia en que no han demostrado mejoría en la sobrevida del injerto al tratar al enfermo con ciclosporina en comparación con los tratamientos convencionales, pero vale la pena mencionar, que ambos grupos tienen una sobrevida de 80 y 76% a un año y en el grupo de Minesota en el tratamiento convencional se incluye la utilización de globulina antilinfocítica.

Si bien la mejoría en la sobrevida del injerto es evidente, el manejo de la ciclosporina no es fácil, su costo es elevado y produce efectos secundarios indeseables en algunos casos. La mayoría de grupos utilizan la droga con protocolos relativamente similares, las diferencias importantes en algunos grupos son la combinación con esteroides básicamente por parte del grupo norteamericano y uno de los puntos importantes que han modificado básicamente, es la dosis del medicamento con la determinación de niveles de ciclosporina en sangre. La experiencia con la utilización de ciclosporina en el trasplante de donador vivo relacionado no es tan importante como en el de donador cadáver, aunque su eficacia en pacientes que comparten un haplotipo con el donador y cuyo cultivo mixto de linfocitos es elevado como ha sido demostrada en varios centros (65) y también en nuestro estudio. Un método alternativo en el manejo de este tipo de

enfermos es la utilización de transfusiones de sangre del donador con lo cual la sobrevida del injerto a un año es alrededor del 90%, sin embargo, en estos casos se ha establecido que existe un grado de sensibilización de alrededor del 30% antes del trasplante con lo cual se pierde un grupo importante de enfermos por este problema (66). En el caso del uso de la ciclosporina una de sus grandes ventajas que tiene en el manejo de estos enfermos es que no se pierde un número importante de sujetos antes del trasplante puesto que no existe sensibilización.

Otras de las cualidades importantes de la ciclosporina ha sido la poca frecuencia de episodios de rechazo después de la utilización de la misma, cuando se compara con tratamientos convencionales. Najarian y cols. (59) solo reportan 17% de crisis de rechazo comparado, con un 54% con terapia convencional. Así mismo Kahan (60) y cols. diagnosticaron solo una tercera parte de rechazo en los enfermos tratados con ciclosporina, sin embargo, Starzl (67) reporta que solo el 33% de los pacientes que recibieron ciclosporina se recuperaron totalmente sin cursar con episodios de alteración de la función renal entre dos y ocho meses después del trasplante. Vale la pena mencionar que en este estudio no se efectuó una diferencia entre nefrotoxicidad y rechazo como causa de alteración en la función del injerto. En los estudios prospectivos multicéntricos europeos (57, 58) y canadienses la frecuencia de rechazo no fue diferente entre el grupo tratado con ciclosporina y el grupo control pero, los rechazos ocurridos en pacientes tratados con ciclosporina fueron clínicamente menos severos y habitualmente su tratamiento fue más fácil con mejor respuesta al mismo. En nuestro estudio el rechazo apareció en el período de postoperatorio inmediato con relativa frecuencia, en el 50% de los casos se estableció el diagnóstico de rechazo tanto por criterios clínicos como histológicos, así mismo es importante que la respuesta al tratamiento a nuestros enfermos fue satisfactoria.

En el grupo estudiado si bien la dosis de ciclosporina fue ligeramente mayor que el utilizado en la actualidad, pero de acuerdo con la recomendación de los estudios iniciales la presencia de nefrotoxicidad no fue importante y no hubo necesidad de suspender la ciclosporina en ningún enfermo por sospecha de la misma.

Al momento de la conversión la función renal mejoró en la mayoría de los enfermos lo cual sugiere que existía un grado de nefrotoxicidad que no obligó a una suspensión del tratamiento con la droga.

En relación al uso de esteroides en nuestros enfermos al igual, que en los grupos norteamericanos utilizamos esteroides en combinación con ciclosporina, pero es importante señalar que en estos enfermos la dosis de esteroides se disminuye en forma rápida alcanzando entre el 5º y 7º día la dosis del mantenimiento que varía entre 10 y 20 mg al día. En algunos enfermos sobre todo en pacientes diabéticos o en pacientes de edad avanzada la utilización de ciclosporina sin esteroides ofrece una ventaja que previamente no existía y con ésto se disminuye en forma importante las complicaciones de la terapia esteroidea.

En nuestra experiencia la utilización de ciclosporina ante la presencia de necrosis tubular no corroboró lo que se ha mencionado por otros casos en que sugieren que ante la presencia de necrosis tubular o de oliganuria post-trasplante no debe de ser utilizada la droga (65). En los dos enfermos de trasplante de donador cadavérico en que se presentó necrosis tubular aguda continuamos con la utilización de ciclosporina y al parecer no se agravó la necrosis, así mismo en estos dos enfermos no hubo necesidad de readmitir al paciente al hospital por presencia de rechazo. En estos sujetos lo único que llamó la atención pero que va de acuerdo con lo reportado con otros autores fue lo prolongado del período

de necrosis tubular aguda con soporte de hemodiálisis durante este tiempo. Sin embargo, este punto no lo podemos apoyar en forma total puesto que la experiencia en nuestros enfermos es pobre.

Un hecho observado en los pacientes tratados con ciclosporina es que los niveles de creatinina son ligeramente mayores a lo encontrado en los sujetos tratados con terapia convencional, en nuestra serie observamos el mismo fenómeno y después de la suspensión del tratamiento con ciclosporina la función renal mejoró. En la actualidad se acepta que la utilización de los niveles séricos de la ciclosporina permite disminuir la dosis de la droga a niveles mínimos, con lo cual es menos frecuente observar niveles elevados de creatinina. En cuanto a los niveles séricos de ciclosporina vale la pena mencionar que éstos no son útiles para detectar rechazo o nefrotoxicidad cuando los niveles séricos se encuentran dentro de límites normales y su utilidad quedaría reservada para cuando existen niveles muy elevados o niveles muy bajos de la droga en sangre (65). En los seis enfermos estudiados se llevó a cabo la conversión de ciclosporina a azatioprina a los tres meses después del trasplante, en todos hubo una mejoría de la función renal después de la transición como se ha descrito en reportes previos (68). La conversión en todos los casos fue efectuada una vez que el enfermo ya tenía una dosis normal de azatioprina y 24 a 48 horas después se inició en descenso gradual de la ciclosporina para evitar la aparición de rechazo súbito o fulminante que es un fenómeno ya conocido (65,68). A pesar de utilizar el esquema anterior en el cambio un paciente presentó rechazo del injerto en forma severa e irreversible después del cambio. En este caso uno de los problemas fue que en la biopsia al momento del cambio existían datos sugestivos de rechazo del injerto y el enfermo no pudo ser avisado oportunamente y cuando se localizó los niveles de creatinina eran muy elevados.

En cuanto a los múltiples efectos secundarios conocidos y producidos por la droga (68) en nuestros casos la presencia de hirsutismo y tremor se presentó en todos los enfermos pero fue completamente reversible al momento de suspender el medicamento y no hubo necesidad de suspender el mismo por esta complicación. En ninguno de nuestros casos encontramos la evidencia de hepatotoxicidad, se ha reportado también un aumento en la frecuencia de infecciones virales, protozoarios y en particular neumonía por *Neumocystis carini* (65) por el uso de la ciclosporina sin embargo en nuestros enfermos no observamos estos problemas y la frecuencia de complicaciones de infecciones fue semejante a lo que encontramos en pacientes tratados con terapia convencional, en los cuales las infecciones más frecuentes son infecciones urinarias.

Uno de los problemas que observamos en nuestra serie es la alta frecuencia de hipertensión arterial sistémica la cual puede atribuirse al uso de ciclosporina o ser un dato más de rechazo. La coexistencia de hipertensión arterial y ciclosporina se ha mencionado que puede ser secundaria a la retención de agua y sal, o por activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha postulado también un aumento en la actividad nerviosa simpática como consecuencia del uso de ciclosporina (69).

En el análisis de las biopsias renales el patrón morfológico de rechazo en los pacientes tratados con ciclosporina fue similar al observado en pacientes tratados con terapia convencional, no encontramos o no pudo ser determinada ninguna característica morfológica específica en los recientes tratados con ciclosporina. Algunos autores (70) han descrito lesiones que probablemente estén en relación con el uso de la droga como son fibrosis intersticial difusa, lesión tubular tóxica, congestión de capilares peritubulares, fibrosis intersticial en banda con atrofia tubular secundaria y un tipo especial de arteriopatía aso-

ciada al uso de ciclosporina en que destaca la presencia de depósitos masivos de protefínas en la pared vascular con necrosis de la misma y engrosamiento de la íntima con obliteración secundaria de la luz del vaso. En nuestros enfermos después de la suspensión de la droga lo único que se observó fue progresión de la fibrosis, y del infiltrado intersticial que es un dato más de rechazo crónico que de toxicidad. Si bien no hemos encontrado ningún patrón específico de lesión por ciclosporina es recomendable continuar la realización de biopsias renales en forma sistemática puesto que en algunos casos se puede detectar rechazos agudos sin expresión clínica, como fue en el caso del enfermo que presentó rechazo al momento de la conversión, y que pudo ser tratado tempranamente.

Pensamos en la actualidad que en pacientes de alto riesgo inmune como serían aquellos que presentan un haplotipo, con cultivo mixto de linfocitos (+) es imperativo utilizar ciclosporina por los mejores resultados que existen en este grupo. Una alternativa de tratamiento es la utilización de transfusión específica de donador pero debido a la alta frecuencia de sensibilización en estos sujetos pensamos que la ciclosporina tiene mejor pronóstico a largo plazo. En cuanto a la utilización de ciclosporina en sujetos con un haplotipo y cultivo mixto de linfocitos negativos, si bien en la actualidad en la mayoría de centros de trasplantes se utiliza, pensamos que en estos casos debe de intentarse primero tratamiento con transfusiones y posteriormente si persiste la frecuencia de sensibilización semejante a lo descrito, la ciclosporina debería de ser el tratamiento de elección.

Es indudable que en el caso del trasplante de cadáver el manejo ideal de inmunosupresión es con ciclosporina y que en forma alternativa, pero con más problema de perder sujetos candidatos a trasplante por sensibilización, estarían las transfusiones inespecíficas de banco. En nuestro medio es un punto

que debe ser analizado cuidadosamente puesto que la frecuencia de trasplante de cadáver es muy baja y estos enfermos deben de ser manejados con el mejor método inmunosupresor existente.

Finalmente, es necesario mencionar que en el éxito del trasplante no está involucrado única y exclusivamente el tipo de inmunosupresión que se da al enfermo o el acondicionamiento pre-trasplante con transfusiones como el que se está utilizando en la actualidad. El grado de histocompatibilidad entre el donador y el receptor sigue siendo uno de los factores más importantes para el éxito del trasplante puesto que se sabe que entre más incompatible sea un donador con su receptor el desencadenamiento de la respuesta inmune es más severo y ésto queda ampliamente demostrado en la excelente sobrevida que tienen los enfermos cuando comparten dos haplotipos en el complejo mayor de histocompatibilidad. También es importante mencionar que un factor de éxito en el trasplante está dado por las características del centro que efectúa este procedimiento.

Pensamos que en un futuro próximo el tratamiento del enfermo con trasplante renal debe de ser individualizado dependiendo de múltiples factores y que la ciclosporina ofrece una ventaja terapéutica indudable dentro del arsenal terapéutico para poder manejar a estos enfermos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Schwartz R, Damashek W: Drug induced immunologic tolerance. *Nature*, 183: 1682, 1959.
2. Calne RY: The rejection of renal homografts inhibition in dogs by 6 mercaptopurina. *Lancet*, 1:417, 1960.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH y col: Prolonged survival of human kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *New Engl J Med*, 268:1315, 1963.
4. Calne RY: Immunosupresion for organ grafting. Observations on Cyclosporin A. *Immunological Rev*, 46:113, 1979.
5. Persijn GG, Ean Leeuwen A, Hooigeboond, et al: Matching for HLA antigens A, B, C and DR loci in renal transplantation by Eurotransplant. *Lancet* 1: 1278, 1978.
6. Ting A, Morris PJ: Powerful effect of HLA matching on survival of cadaveric renal allografts. *Lancet* 2:282, 1980.
7. Stron TB: Immunosuppressive agents in renal transplantation. *Kidney Int* 26: 353, 1984.
8. Najarian JS, Simmons RL, Condie RM et al: Seven years experience with anti-lymphoblast globulin for renal transplantation from cadaver donors. *Ann Surg* 184:352. 1976.
9. Terasaki PI et al: Renal Transplantation Update. *Ann Inter Med* 100:246, 1984.
10. Engelman EG, Benike CJ, Grumet FC, Evans RL: Activation of human T lymphocyte subsets: helper and supresor cytotoxic T cells recognize and respond to

- distinct histocompatibility antigens. *J Immunol* 127:2124, 1981.
11. Terasaki PI, Opelz G, Mickey MR: Summary of kidney transplant data, 1977: factors affecting graft outcome. *Transplant Proc* 10:417, 1978.
 12. Ruegger A, Kuhn M, Lichti H et al: Cyclosporin A ein immunsuppressiv wirksamer Peptidmetabolit aus *Trichoderma polysporum*. *Rivista Helv Chim Acta* 59:1075, 1976.
 13. Petcher TJ, Weber HP, Ruegger A: Crystal and molecular structure of an iodo-derivate of the cyclic undecapeptide Cyclosporin A. *Helv Chim Acta* 59:1480, 1976.
 14. Wenger RM: Synthesis of Cyclosporine and analogues: structure, activity, relationships of new cyclosporine derivatives. *Transplant Proc* 15:2230, 1983.
 15. Ptacehinski RJ, Gray J, Venkataraman R, Burckhart GJ et al: Anaphylactic reaction to intravenous Cyclosporin. *Lancet* 1:636, 1985.
 16. Powell-Jackson PR, Carmichael FJL, Calne RY, Williams R: Adult respiratory distress syndrome and convulsions associated with administration of cyclosporine in liver transplant recipients. *Transplantation* 38:341, 1984.
 17. Kahan BD et al: Immunopharmacological monitoring of Cyclosporin A treated recipients of cadaver kidney allografts. *Transplantation* 34:36, 1982.
 18. Kahan BD, Ried M, Newburger J: Pharmacokinetics of Cyclosporine in human renal transplantation. *Transplant Proc* 15:2242, 1983.
 19. Kahan BD: Individualization of Cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 40:457, 1985.
 20. Beveridge T et al: Cyclosporin A: Pharmacokinetics in man after a single dose in man serum levels after multiple dose in recipients allogeneic

- bone marrow grafts. *Therapeutic Res* 30:5, 1981.
21. Kahan BD, Wideman C, Ried M y col: The value of serial serum trough cyclosporine levels in human renal transplantation. *Transplant Proc* 16:1195, 1984.
 22. Borel JF, Fever C, Magnee C, Stahelin H: Effects of the new antilymphocytic peptide Cyclosporin A in animals. *Immunology*, 32:1017, 1977.
 23. Borel JF, Feurer C, Gubler HU y col: Biological effects of Cyclosporin A: A new antilymphocytic agent. *Agents Actions* 6:468, 1976.
 24. Nussenblatt RB, Palestine AG, Rook AH, Scher I, Wacker WB, Gerry I: Treatment of intraocular inflammatory disease with Cyclosporin A. *Lancet* 2: 235, 1983.
 25. Laupacis A, Stiller CR, Gardell C et al: Cyclosporin prevents diabetes in BB Wistar rats. *Lancet* 1:10, 1983.
 26. Doog HJ, Storb R, Weiden PL, Graham T, Atkinson K, Thomas ED: Cyclosporin A: effect on narrow engraftment and graft versus host disease in dogs. *Transplant Proc* 13:402, 1981.
 27. Hess AD, Tutschka PJ: Effect of Cyclosporin A on human lymphocyte responses in vitro. *J Immunol* 124:2601, 1980.
 28. Thomson AH, Moon DK, Inque Y, Geczy CL, Nelson DS: Modification of dealyed type hypersensitivity reactions to oval albumin in Cyclosporin A treated guinea pigs. *Immunology* 48:301, 1983.
 29. Russell DH, Larson DF: Prolactin induced polyamine biosynthesis in spleen and thymus: specific inhibition: by cyclosporine. *Immunopharmacology* 9:165, 1985.
 30. Taylor MV, Metcalfe JC, Hesketh TR, Smith GA, Moore JP: Mitogens increases

- phosphorylation of phosphoinositides in thymocytes. *Nature* 312:462, 1984.
31. Merker MM, Handshumacher RE: Update and nature of the intracellular binding of cyclosporin in a murine thymoma cell line BW 5147. *J Immunol* 132:3064, 1984.
 32. Hess A, Colombani PM, Robb A, Hess AD: Cyclosporin binding to calmodulin: a possible site of action on T lymphocytes. *Science* 228:337, 1985.
 33. Metcalfe S: Cyclosporine does not prevent cytoplasmic calcium changes associated with lymphocyte activation. *Transplantation* 38:161, 1984.
 34. Franks NP, Lieb WR: do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors?. *Nature* 295:68, 1982.
 35. Hutchinson IF, Shadur CA, Duarte JSA, Strom TB, Tilney NL: Cyclosporine A spares selectively lymphocytes with donor specific suppressor characteristics. *Transplantation* 32:210, 1981.
 36. Chouaib S, Fradelizi D: The mechanism of inhibition of human IL-2 production. *J Immunol* 129:2463, 1982.
 37. Goodwin JS, Bankhurst AE, Messner RP: Suppression of human T cell mitogenesis by prostaglandin. *J Exp Med* 146:1719, 1977.
 38. Whiting PH, Thomson AW, Blair JT, Simpson JG: Experimental cyclosporine A nephrotoxicity. *Br J Exp Pathol* 63:88, 1982.
 39. Weinberg JM: Issues in the pathophysiology of nephrotoxic renal tubular cell injury pertinent to understanding cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17 (suppl 1) 81, 1985.
 40. Von Willebrand E, Hayry P: Cyclosporin A deposits in renal allografts. *Lancet* 2: 189, 1983.

41. Kennedy MS, Deeg HS, Siegel H, Growley JS, Storb R, Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporine after narrow transplant.
42. Whiting PH, Thomson AM, Simpson JG: Renal and hepatic function in rats treated with cyclosporin A in combination with gentamicin or cephalosporin antibiotics. *Br J Exp Pathol* 64:693, 1983.
43. Morganstern GR, Powles R, Robinson B, McElwain TJ: Cyclosporin interaction with ketoconazole and melphalan. *Lancet* 2:1342, 1982.
44. Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnisett ABW, Wood RF, Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 36:204, 1983.
45. Ringden O, Myrenfors P, Klintmalm G, Tyden G, Ost L: Nephrotoxicity by cotrimoxazole and cyclosporin in transplanted patients. *Lancet* 1:1016, 1984.
46. Baxter CR, Duggin GG, Willis NS, Hall BM, Horvath JS, Tiller DJ: Cyclosporin A induced increase in renin storage and release. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 37:305, 1982.
47. Humes HD, Jackson RW, O'Connor RP, Hunt DA, White MP: Pathogenic mechanisms of nephrotoxicity: insights into cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17 (suppl 1): 51, 1985.
48. Kostakis AJ, White DJG, Caine RY: Prolongation of rat heart allograft survival by cyclosporin A. *IRCSJ Med Sci* 5:280, 1979.
49. Caine RY, White DJG: Cyclosporin A: A powerful immunosuppressant in dogs with renal allografts. *IRCS Med Sci Immunol Allergy* 5:595, 1977.

50. Calne RY, White DJG, Rolles K, et al: Prolonged survival of pig orthotopic heart grafts treated with Cyclosporin A. Lancet 1:1183, 1978.
51. Green CJ, Allison AC: Extensive prolongation of rabbit kidney allograft survival after short term cyclosporin A treatment. Lancet 1:1182, 1978.
52. Reitz BA, Bieber CP, Roney AA, et al: Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin A immune suppression. Transplant Proc 13:393, 1981.
53. Bordes Aznar J et al: Function and migration of suppressor lymphocytes from cyclosporine treated heart graft recipients. Transplantation 35:185, 1983.
54. Calne RY, White DJG, Thiru S y col: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 2:1323, 1978.
55. Starz TE, Weil R III, Iwalsuki S y col: The use of Cyclosporine A and prednisone in cadaver kidney transplantation. Surg Gynecol Obstet 151:17, 1980.
56. Kahan BD: Cyclosporine: The agent and its actions. Transplant Proc 17:5, 1985 (Suppl 1).
57. Canadian Multicenter Transplant Study Group. A randomized trial of cyclosporin in cadaver renal transplantation. New Engl J Med 309:809, 1983.
58. European Multicenter Trial Group: Cyclosporine in cadaver renal transplantation: one year follow up of a multicenter trial. Lancet 2:986, 1983.
59. Najarian JS, Ferguson RM, Sutherland DER y col: A prospective trial of the efficacy of Cyclosporin in renal transplantation at the University of Minnesota. Transplant Proc 15:438, 1983.
60. Kahan BD, Van Buren CT, Flechner SM, Payne WD, Kerman RH: Cyclosporine immunosuppression mitigates immunologic risk factors in renal

- allotransplantation. *Transplant Proc* 15 (Suppl 1):2469, 1983.
61. Jamieson JW et al: Cardiac transplantation at Starford. *Heart Transpl* 2: 243, 1983.
 62. Starzl TE, et al: Report of Colorado-Pittsburg liver transplantation studies *Transpl Proc* 15:2582, 1983.
 63. Sutherland DER: Pancreas transplantation: Overview and current status of cases reported to the registry through 1982. *Transplant Proc* 15:2597, 1983.
 64. Barret et al: Cyclosporin as prophylaxis against GVH disease in 36 patients. *Br Med J* 285:162, 1982.
 65. Tilney HL, Milford EL, Araujo JL, Strom TB, Kirkman RL: Experience with Cyclosporine and steroids in clinical renal transplantation. *Ann Surg* 200: 605, 1984.
 66. Salvatierra O et al: Four years experience with donor specific blood transfusions. *Transplant Proc* 15:924, 1983.
 67. Starzl TE, Hakala TR, Rosenthal TJ, et al: Variable convalescence and therapy after cadaveric renal transplantation under cyclosporin A and steroids. *Surg Gynecol Obstet* 154:819, 1982.
 68. Morris PJ, French ME, Dunnill MS y col: A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion of azathioprine and prednisolone after three months. *Transplantation* 36:273, 1983.
 69. Murray BM, Paller MS, Ferris IF: Effect of Cyclosporin administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767, 1985.
 70. Wallace AC: Histopathology of Cyclosporine. *Transplant Proc* 17:117, 1985 (Suppl 1).