

11227
201.48



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Sur de Concentración
Nacional de Pemex (Picacho)**

**TRIPLE ESQUEMA DE INMUNOSUPRESION EN
TRASPLANTE RENAL DE ALTO RIESGO INMUNOLOGICO**

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de Especialista en:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. CARLOS HERRERA MADRIGAL

MEXICO, D.F

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE :

	Página
I. Hoja frontal	1
II. Asesor de tesis	2
III. Dedicatorias personales	3
IV. Índice	4
V. Introducción y antecedentes	6
a) Breve historia del trasplante renal	
b) Perspectiva de vida en trasplante renal usando Ciclosporina A (CyA) y complicaciones más comúnmente encontradas.	
c) Diferentes esquemas de inmunosupresión/inmunorregulación.	
VI. Materiales y métodos	21
a) Características inmunológicas de los pacientes.	
b) Determinación de los niveles séricos de CyA y correlación con los niveles séricos de creatinina.	
VII. Resultados	36
a) Función renal y exámenes de laboratorio de rutina.	
b) Complicaciones de la terapia inmunosupresora.	
c) Episodios de rechazo y defunciones.	
d) Hallazgos morfológicos de biopsia renal percutánea del riñón trasplantado, usando CyA.	
VIII. Conclusiones	41
IX. Bibliografía	42
X. Anexos (Figuras y Tablas)	
a) Figura 1	12
b) Figura 2	14
c) Figura 3 y 4	17

	Página
d) Figura 5	18
e) Tablas	
a) Tabla I	25
b) Tabla II	26
c) Tabla III	27
d) Tabla IV	28
e) Tabla V	29
f) Tabla VI	30
g) Tabla VII	31
h) Tabla VIII	32
i) Tabla IX	33
j) Tabla X	34
k) Tabla XI	35

INTRODUCCION :

La patología de los trasplantes representa hoy un campo "nuevo" en la patología humana, teniendo sus antecedentes desde los inicios de este siglo.

Cuando se realiza un injerto renal (o de cualquier órgano) se crea un individuo singularmente distinto en el mundo biológico; en lugar que este individuo sea el resultado de centenares de siglos de evolución, el sujeto trasplantado - es consecuencia de un acto quirúrgico instantáneo, un producto de la tecnología moderna.

La posibilidad técnica de llevar a cabo esta original "creación" ha sido demostrada más allá de cualquier duda inteligente; su éxito como terapéutica de algunos padecimientos renales ha sido ampliamente documentada. Sin embargo, no se conoce todavía su instancia biológica, aún no se sabe cuál es el futuro a -- largo plazo de estas incongruencias con la naturaleza. Todavía se ignora si hemos trasgredido alguna ley biológica inmanente y es posible que (una vez más), nuestra arrogancia resulte en una nueva expulsión, esta vez no del paraíso, sino del mundo biológico que habitamos, castigados por el mismo pecado: el deseo de saber más!. (30)

El objetivo del presente estudio es revisar la terapia inmunosupresora que permite la realización del trasplante renal, comentándose los diversos esquemas y protocolos propuestos hasta la actualidad y de tal manera comentar la experiencia del Hospital Central Sur de Concentración Nacional "PEMEX" en 30 trasplantes renales realizados desde junio de 1984 a agosto de 1987, donde se hace referencia al esquema de manejo inmunosupresor combinado, con énfasis principal en el uso de la ciclosporina A (CyA).

Existen muchas revisiones contemporáneas sobre el mismo tema, que describen hallazgos interesantes y novedosos (como se aprecia en lo extenso de la bi-

biografía) de los diferentes y múltiples protocolos propuestos; sin embargo, en el estudio actual es notorio la disminución de los efectos colaterales indeseables de la terapéutica propuesta (entre otras de las conclusiones obtenidas), pero no hay que perder de vista, que no hay sustituto para la experiencia personal y que cada paciente en cada país, cada localidad, cada institución y en cada servicio, deben ser tratados en forma individual.

La historia de los trasplantes de órganos es apasionante, debido a que ha abierto tal cúmulo de puertas hacia campos básicos del conocimiento humano, que ha transformado por completo la ciencia del siglo XX.

Dicha historia tiene sus inicios con los avances de la técnica quirúrgica de las anastomosis vasculares, descubiertas por Alexis Carrel a principios de esta era. Sin embargo, debemos considerar al trasplante renal, no sólo como una técnica quirúrgica, sino como el punto final de innumerables avances científicos, técnicos, organización hospitalaria, etc. y en forma especial a los adelantos en el campo de la Inmunología.

En el año de 1943 en Holanda, se creó el primer riñón artificial, practicándose las primeras hemodiálisis; requisito indispensable, en ese entonces, para la realización del primer trasplante en humanos (1954) en gemelos monocigotos, en el Hospital Peter Bent Brigham (Boston, Massachusetts). Cinco años después en dicho hospital, se llevó a cabo el primer trasplante renal en donador no idéntico, con terapia inmunosupresora a base de radiación corporal total.

En 1956, se vió claro que no era posible ningún nuevo trasplante renal, sin disminuir o anular la reactividad natural frente a los antígenos de histocompatibilidad para evitar el rechazo del injerto. De tal manera, el objetivo era colocar al paciente en situación de "inmadurez inmunológica", que produjera abolición transitoria de la población linfocitaria y favoreciera la inducción de un estado de tolerancia específica (14).

biografía) de los diferentes y múltiples protocolos propuestos; sin embargo, en el estudio actual es notorio la disminución de los efectos colaterales indeseables de la terapéutica propuesta (entre otras de las conclusiones obtenidas), pero no hay que perder de vista, que no hay sustituto para la experiencia personal y que cada paciente en cada país, cada localidad, cada institución y en cada servicio, deben ser tratados en forma individual.

La historia de los trasplantes de órganos es apasionante, debido a que ha abierto tal cúmulo de puertas hacia campos básicos del conocimiento humano, que ha transformado por completo la ciencia del siglo XX.

Dicha historia tiene sus inicios con los avances de la técnica quirúrgica de las anastomosis vasculares, descubiertas por Alexis Carrel a principios de esta era. Sin embargo, debemos considerar al trasplante renal, no sólo como una técnica quirúrgica, sino como el punto final de innumerables avances científicos, técnicos, organización hospitalaria, etc. y en forma especial a los adelantos en el campo de la Inmunología.

En el año de 1943 en Holanda, se creó el primer riñón artificial, practicándose las primeras hemodiálisis; requisito indispensable, en ese entonces, para la realización del primer trasplante en humanos (1954) en gemelos monocigotos, en el Hospital Peter Bent Brigham (Boston, Massachusetts). Cinco años después en dicho hospital, se llevó a cabo el primer trasplante renal en donador no idéntico, con terapia inmunosupresora a base de radiación corporal total.

En 1956, se vio claro que no era posible ningún nuevo trasplante renal, sin disminuir o anular la reactividad natural frente a los antígenos de histocompatibilidad para evitar el rechazo del injerto. De tal manera, el objetivo era colocar al paciente en situación de "inmadurez inmunológica", que produjera abolición transitoria de la población linfocitaria y favoreciera la inducción de un estado de tolerancia específica (14).

Se había entrado a la era de inmunosupresión farmacológica. Calne fue el primero en usar 6-mercaptopurina y posteriormente azatioprina, como inmunosupresor de base. En septiembre de 1960, se consiguió superar un episodio de rechazo agudo mediante la administración de dosis masivas de prednisona, lo cual permitió en 1962 la realización con éxito del primer trasplante renal de donador cadáver.

En la década de los sesentas, representó un grave avance el conocimiento - que los linfocitos provenientes del receptor, cultivados junto con los linfocitos de los distintos donantes potenciales, dan lugar a una respuesta proliferativa proporcional al grado de incompatibilidad; dicha técnica llamada CULTIVO - MIXTO DE LINFOCITOS, representó un hecho fundamental en la historia de los trasplantes renales.

En 1964, a doce años del descubrimiento de los antígenos leucocitarios, se introdujo un nuevo método (microlinfocitotoxicidad) que permitía la determinación de los antígenos de histocompatibilidad, definidos serológicamente y que se encontraban en los linfocitos.

En 1966, el desarrollo del suero antilinfocitario demostró ser un agente inmunosupresor potente y eficaz, pero su difícil manejo y complicaciones no ha permitido aceptación actual de sus beneficios terapéuticos. El efecto beneficioso - de las transfusiones sobre la sobrevida de los trasplantes renales, fue descrito por vez primera en el año de 1973 y aceptado globalmente en 1978 (14,27).

Para terminar con esta breve revisión histórica, deben recordarse dos avances más: el uso terapéutico de la ciclosporina A (CyA) en 1970 por Borel, que hasta la actualidad ha marcada la pauta en los diversos esquemas de inmunosupresión en la realización del trasplante renal; y por otro lado, es de mencionar el empleo de anticuerpos monoclonales con fines diagnósticos y terapéuticos (28,32).

En la situación actual del trasplante renal humano, desaparece el antiguo concepto de rechazo como un fenómeno de "todo o nada", para dar paso a un concepto más matizado: el rechazo resulta de un desequilibrio de fuerzas entre los factores inmunológicos que favorecen la destrucción del riñón y aquellos elementos inmunológicos que ayudan a su tolerancia; este equilibrio no sería definitivo si no fuera gracias a una serie de manipulaciones inmunológicas (fármacos, anticuerpos, etc.).

Las perspectivas que se contemplan son amplísimas a partir del concepto de INMUNOMODULACION, que consiste en manipular con métodos inmunológicos el inestable equilibrio entre las distintas subpoblaciones linfocitarias, con objeto de corregir una situación que favorezca la tolerancia del órgano trasplantado.

La ciclosporina A(CyA) es un metabolito de los hongos *Tolypocladium Inflatum* y *Cylindrocarpum Lucidum*, descubierto en el año de 1970 por Borel. Su efecto más relevante es la selectiva acción antilinfocítica, aunque también se ha demostrado gran actividad antifúngica y antiparasitaria.

La CyA está formada por un endecapéptico cíclico, con un aminoácido en el carbono 9, fuera de la masa molecular (donde factiblemente se encuentra la clave de la acción inmunosupresora). Es insoluble en agua, pero muy soluble en otros disolventes orgánicos y lípidos. Se absorbe por vía oral siempre y cuando se encuentre como vehículo en aceite de oliva (7,28,34).

Los puntos relevantes en cuanto a su farmacocinética son:

- 1.- Su concentración sérica desciende a la línea basal a las doce horas después de su administración oral.
- 2.- El metabolismo se realiza a nivel hepático.
- 3.- La duración del tratamiento afecta los niveles séricos; por lo tanto, debe reducirse en forma progresiva la dosis inicial.

- 4.- Los niveles séricos adecuados para inmunomodulación han sido aceptados entre 150-250 ng/ml. (19).
- 5.- No tiene ningún efecto sobre reacciones inflamatorias agudas; de manera que su asociación con esteroides a dosis bajas se ha considerado útil (6,10,18).
- 6.- No disminuye la resistencia del huésped a bacterias y hongos, pero si facilita la interurrencia de infecciones virales.

En cuanto a mecanismos de acción, la ciclosporina afecta tanto a la inmunidad humoral (producción de anticuerpos) como a la inmunidad celular (imbricada principalmente en el rechazo de órganos y en la hipersensibilidad de tipo retardado). No afecta a las células madre o totipotenciales, por lo tanto, los leucocitos y eritrocitos se forman y maduran normalmente. La CyA actúa sólo en la --etapa de la célula precursora sensibilizada frente al antígeno, que es el linfocito inmunocompetente. Estas células una vez que han reconocido al antígeno, --son bloqueadas en estado de reposo y no pueden responder al antígeno originando una respuesta inmune. Dado que se suprime la producción de factores celulares --(como las linfoquinas) y que estos factores modulan la respuesta inmune, no se producirán las interacciones celulares entre las diferentes subpoblaciones de --linfocitos y los monocitos o macrófagos. Como resultado, las funciones cooperadoras y supresoras no serán expresadas y en última instancia, no se producirán células efectoras como las células plasmáticas que producen anticuerpos o los --linfocitos citotóxicos. (21).

La CyA afecta de manera preferente y en forma reversible las subpoblaciones de linfocitos T, permitiendo la activación de los mecanismos reguladores de la célula supresora pero inhibiendo al mismo tiempo la inducción de linfocitos T Helper y Citotóxicos.

El hecho de alterar la proporción normal entre los linfocitos cooperadores y supresores en el huésped a favor de los supresores, puede mantener una falta

de respuesta frente a un órgano injertado. Por el contrario, el restablecimiento de una proporción normal entre linfocitos cooperadores y supresores en un paciente inmunológicamente comprometido puede aliviar o curar una patología autoinmune debida a un desequilibrio de esta proporción.

A nivel molecular, el mecanismo de acción propuesto se ilustra en la figura 1, donde se aprecia que la CyA se une a un receptor y se interna en el citoplasma; dicho receptor ha sido conocido con el nombre de ciclofilina. El complejo receptor-CyA es transportado al núcleo donde interacciona con zonas específicas -- del cromosoma; este proceso interfiere la transcripción del ácido ribonucleico -- mensajero, específicamente la codificación para linfoquinas y como consecuencia se inhiben la traslación de RNAm y la subsiguiente síntesis y liberación de linfoquinas, como IL-2. (15)

Desde los primeros inicios del empleo de este medicamento, se encontró entre sus efectos indeseables su elevada potencialidad nefrotóxica, con elevación inmediata del nivel sérico de azoados posterior a su administración: efecto reversible y dosis dependiente si la administración no es crónica (mínimo 6 meses), momento en que la afección renal se vuelve progresiva e irreversible (8, 11, 17, 22, 32, 35, 37).

El primero y principal sitio de afección morfológica renal es el epitelio tubular, con disminución de nefronas funcionantes y consecuente desarrollo de esclerosis focal y segmentaria glomerular, lo cual promueve la presencia de glomerulosclerosis y finalmente Insuficiencia Renal.

Sin embargo, en la actualidad se describen diversos patrones morfológicos de las lesiones relacionadas con la administración crónica de CyA (25), que se describen a continuación:

- 1.- Fibrosis Intersticial Difusa.
- 2.- Tubulopatía Tóxica.

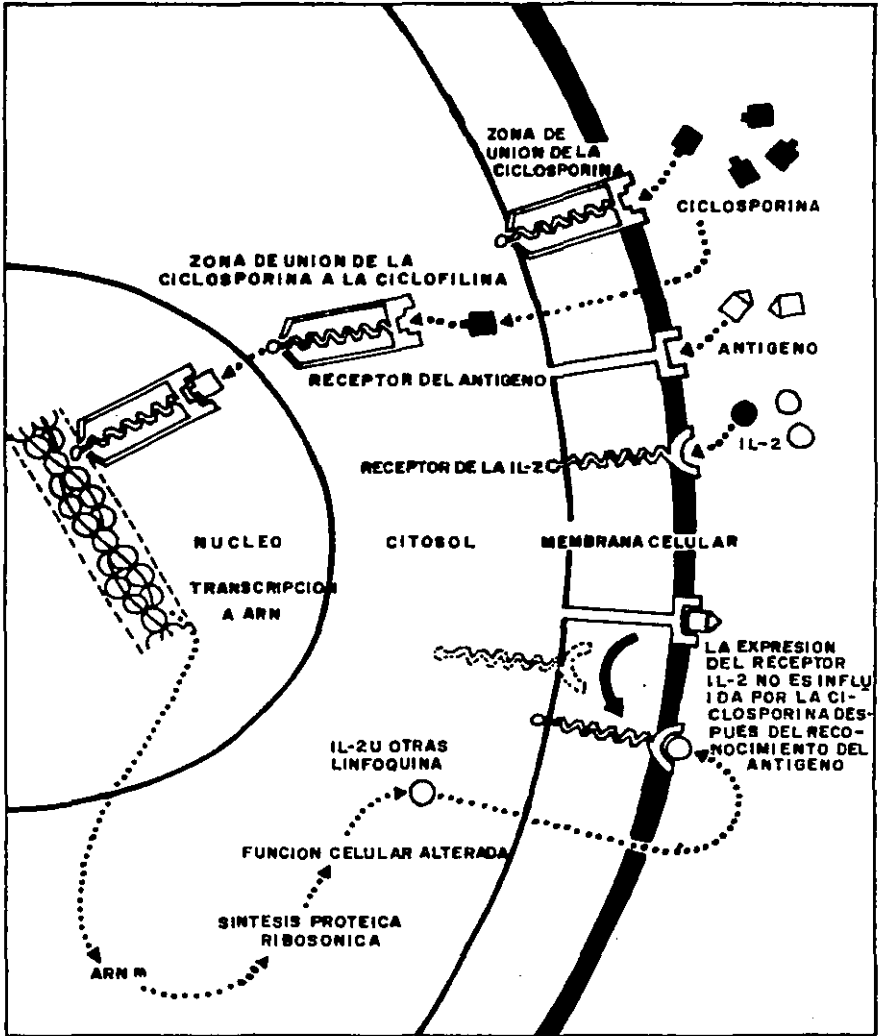


FIG-1
MECANISMO DE ACCION PROPUESTO PARA LA CICLOSPORINA

3.- Congestión Capilar Peritubular.

4.- Arteriolopatía Obliterativa

5.- Fibrosis Intersticial, de tipo estriado con atrofia tubular.

En la figura 2, se muestra un intento de correlacionar las distintas formas de nefrotoxicidad y sus lesiones morfológicas respectivas (datos basados en la práctica clínica y no en una investigación sistémica (9,25).

Además de la nefrotoxicidad, otro efecto indeseable conocido de la CyA es la presencia de hepatotoxicidad, la cual es referida como dosis dependiente y no progresiva, habiéndose estimado valores tóxicos por arriba de 15 mgr/kg/día. (2,4,7,21).

La incidencia de neoplasias (linfomas) también se ha descrito con el uso de este inmunosupresor, pero con estadística mundial menor al uno por ciento -- (0.4%) y en realidad es inherente al manejo inmunosupresor y no en forma específica al uso de CyA (5,11,24,33).

Por otro lado, se encuentran una serie de alteraciones sistémicas diversas, ampliamente referidas en la literatura (36) como secundarias al uso de la CyA; dichas alteraciones son las siguientes:

- a) Temblor distal fino (37-40%)
- b) Hirsutismo (25-44%)
- c) Intolerancia gástrica (28%)
- d) Hipertrofia gingival (3-28%)
- e) Pigmentación cutánea (6%)
- f) Hipertensión Arterial (3-30%)
- g) Hiperestesia Cutánea (8-11%)
- h) Hiperuricemia e hiperkalemia (?%)

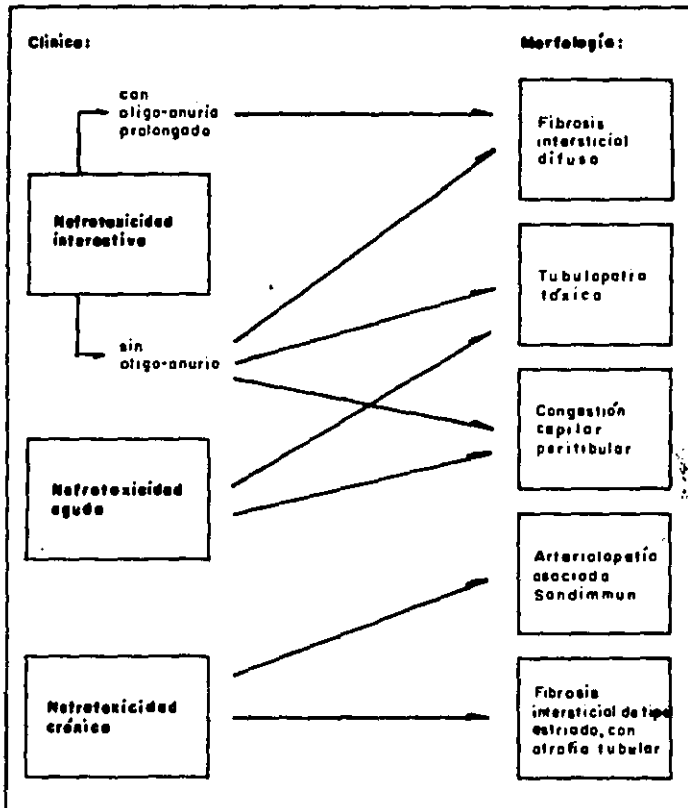


FIG-2 RELACION ENTRE LAS CLASIFICACIONES CLINICAS Y MORFOLOGICAS DE LA NEFROPATIA ASOCIADA A SANDIMMUN. (EN LA F.J.G. NO SE CONTEMPLA UN POSIBLE RECHAZO SOBREENADADO).

En relación a la amplia gama de efectos indeseables, con mayor énfasis a la afección renal, se han propuesto una serie de esquemas de tratamiento inmunosupresor, con la finalidad de disminuir o eliminar dichos efectos colaterales, así como aumentar sobrevida del trasplante y receptor del injerto; así, los esquemas usados se mencionan a continuación (1,3,4,10,12,13,18,23,26,32,33):

- 1.- Esquema inmunosupresor convencional (esteroides y azatioprina)
- 2.- Monoterapia con ciclosporina (estudio multicéntrico europeo)
- 3.- Ciclosporina y esteroides (Grupo de Starlz y Cols.)
- 4.- Terapia triple (Ciclosporina, esteroides y azatioprina)
- 5.- Terapia cuádruple (ciclosporina, esteroides, azatioprina y globulina anti--
linfocítica)
- 6.- Recientemente terapia cuádruple más anticuerpos monoclonales

En la figura 3, se precian los niveles de creatinina en un periodo de 12-24 meses con los tres esquemas iniciales; en la figura 4 se encuentran los resultados finales con dichos protocolos de manejo, donde se aprecia mejoría en la función renal en el grupo manejado con esteroides y ciclosporina, aunque contaba con menor número de pacientes en relación al resto de protocolos; así mismo es valorable el mayor número de rechazos y en general mayor pérdida de la función del injerto en el grupo manejado con esteroides y azatioprina (esquema convencional). Sin embargo hay que recalcar los diversos cambios de terapia que fueron necesarios, siendo ésto mayor en el grupo manejado exclusivamente con CyA.

Tomando en cuenta los resultados de estos diversos esquemas de inmunosupresión comentados con anterioridad, en la actualidad se sostiene con mayor énfasis la terapia combinada, lo cual puede apreciarse en la figura 5 al referirse a factibles guías de seguimiento en el manejo clínico del paciente al que se le ha practicado un trasplante renal, tomando en cuenta las diferentes fases post-trasplante: fase de inducción, fase de mantenimiento y tratamiento de la disfunción renal crónica (rechazo y nefrotoxicidad).

La terapia doble en la fase de inducción, con manejo a base de CyA y esteroides se basa en el concepto que dosis elevadas (apropiadas) de CyA son necesarias para la eficiencia de la inmunosupresión pero con monitoreo extenso y cuidadoso de los niveles séricos para controlar la nefrotoxicidad aguda y más tarde de la potencial e irreversible nefrotoxicidad crónica.

La terapia triple durante la fase de inducción se basa en el concepto que la nefrotoxicidad (aguda y/o crónica) puede ser eliminada o minimizada con dosis bajas de CyA, que al agregar otros dos agentes (esteroides y azatioprina) - elimina la posibilidad de inmunosupresión por debajo de los niveles requeridos.

La terapia cuádruple durante la fase de inducción no usa desde el inicio - CyA sino hasta la recuperación de la función renal. Se inicia el manejo con esteroides, azatioprina y globulina antilinfocítica y posteriormente sustituye -- GAL por CyA.

La monoterapia con CyA en la fase de mantenimiento se basa en que dosis bajas (1.5 a 6 mg/kg) previene el rechazo crónico y no permite nefrotoxicidad crónica. Por tal motivo, un prerrequisito es el monitoreo sérico adecuado.

La terapia doble (CyA y esteroides) en la fase de mantenimiento es el protocolo más frecuentemente usado en algunos países, con estricto monitoreo sérico de CyA.

La terapia triple en la fase de mantenimiento se basa en la postura racional que los efectos colaterales de cada medicamento se hacen mínimos al administrarse en dosis bajas y que el rechazo crónico puede ser mejor controlado, siendo mandatorio el monitoreo de los niveles séricos.

En caso de nefrotoxicidad crónica se utiliza la terapia triple con doble - bajas o ultrabajas de CyA asociado a esteroides y azatioprina, en caso de no haber éxito, la última alternativa es la conversión a esteroides y azatioprina teniendo un alto riesgo de inducir rechazo crónico.

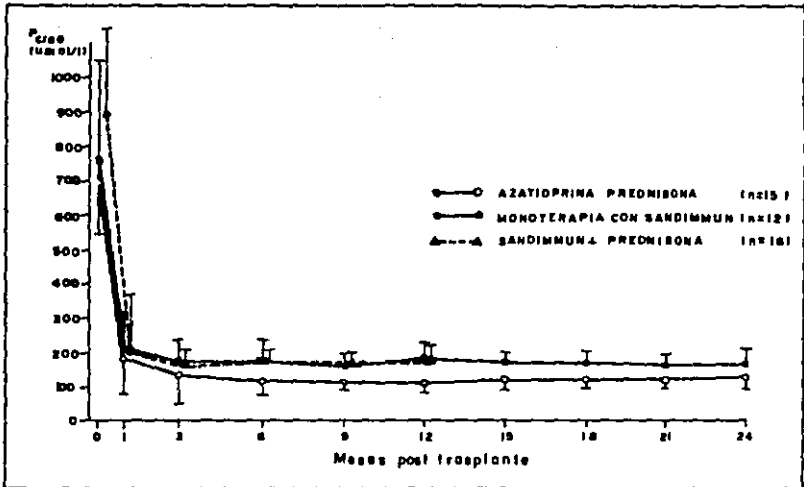


FIG-3

NIVELES MEDIOS DE CREATININA (P_{Creo}) DURANTE UN PERIODO DE 12 A 24 MESES EN RECEPTORES DE TRASPLANTES RENALES TRATADOS DE ACUERDO A 3 DIFERENTES PROTOCOLOS INMUNOSUPRESORES

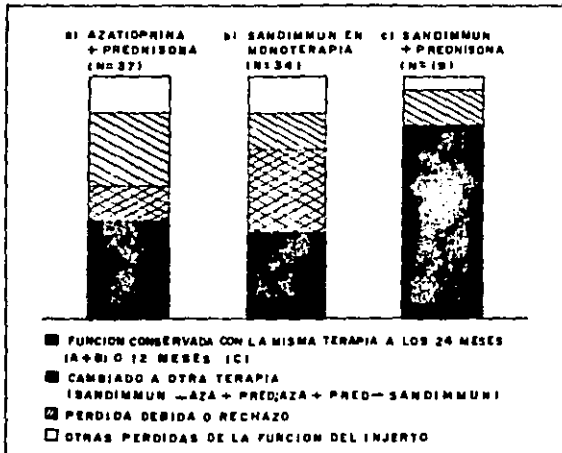


FIG-4 RESULTADOS OBTENIDOS CON TRES PROTOCOLOS DE INMUNOSUPRESIÓN DIFERENTES.

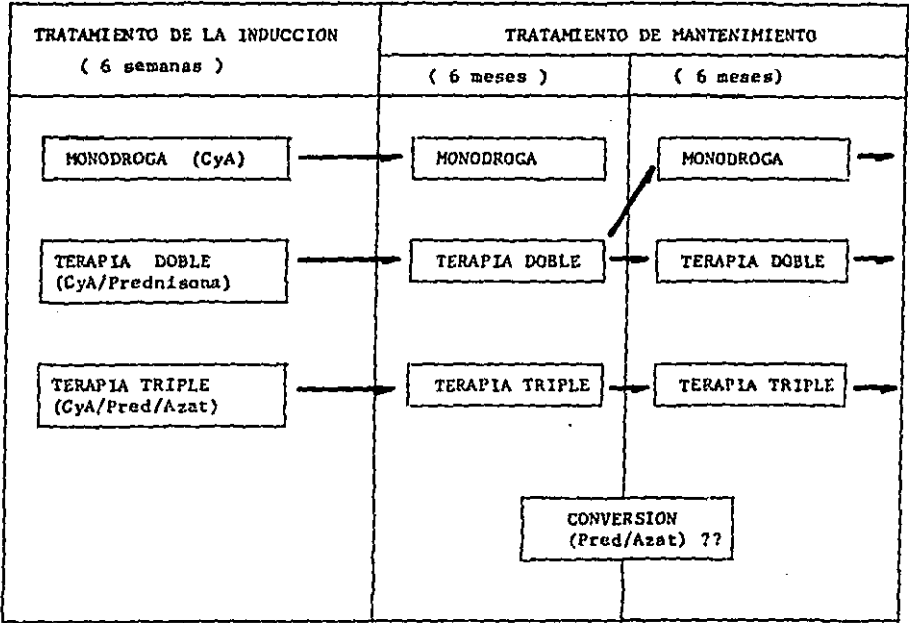


FIG. 5

Posibilidades del uso de CyA en trasplante renal

La conversión del esquema inmunosupresor durante la fase de mantenimiento no ha llegado a un consenso definitivo en la actualidad, aunque parecería un -- concepto muy atractivo pasar a manejo convencional y así disminuir el costo y -- la potencial nefrotoxicidad crónica.

En la actualidad, las perspectivas con el uso de CyA en trasplante renal -- son las siguientes:

- 1.- Disminuye la posibilidad de rechazo agudo y/o crónico en trasplante renal -- de alto riesgo inmunológico.
- 2.- Aumenta la posibilidad de trasplante renal (donador vivo relacionado, con -- un haplotipo igual; donador emocionalmente relacionado y/o donador cadaver).
- 3.- Disminuye morbi/mortalidad a largo plazo
- 4.- Aumenta el tiempo de sobrevida del trasplante renal, en cualesquiera de sus variedades.
- 5.- Con la modalidad de terapia triple, se disminuye la nefro/hepatotoxicidad, -- así como los efectos indeseables de los fármacos inmunosupresores convencio-- nales.

En conclusión, la introducción de la ciclosporina A ha provocado un desa-- rrollo explosivo en el trasplante de órganos durante los últimos años. La mejo-- ría en la sobrevida del injerto asociado a disminución en las tasas de morbi/ -- mortalidad del receptor, ha hecho de la CyA un requisito en los protocolos de -- inmunosupresión. Sin embargo, hasta la actualidad es controversial su uso ópti-- mo, en los diversos esquemas anteriormente comentados, sobre todo si considera-- mos las diversas fases o periodos después del trasplante, ya sea inducción, man-- tenimiento y terapia de la disfunción renal crónica, llámese nefrotoxicidad cró-- nica o rechazo crónico.

Considerando los antecedentes anteriormente señalados, en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional de PEMEX revisamos en forma retrospectiva y prospectiva la evolución de 30 pacientes con trasplante renal, practicados desde junio de 1984 a agosto de 1987.

En el presente análisis se hace énfasis en el tratamiento inmunosupresor - instituido, siendo la terapia triple (ciclosporina, esteroides y azatioprina) - nuestro objetivo primordial a considerar.

Dicho protocolo de terapia triple no fue aplicado desde los inicios del -- trasplante renal en nuestro hospital; sin embargo, la experiencia obtenida sobre efectos indeseables sobre injerto/huesped en las etapas iniciales de nuestro estudio, así como por la información actual de la literatura sobre esta modalidad de manejo inmunosupresor hizo que estableciéramos dicha conducta.

En esta revisión se señalan las características inmunológicas de los pacientes trasplantados; se especifican las características del esquema inmunosupresor; validez de las determinaciones séricas de la CyA; se comenta la función renal a lo largo del tratamiento; episodios de rechazo; hallazgos morfológicos en los estudios histopatológicos, así como las complicaciones obtenidas.

MATERIAL Y METODOS :

De junio de 1984 a agosto de 1987 se han realizado 30 trasplantes renales en el Hospital Central Sur de Concentración Nacional PEMEX, en pacientes portadores de Insuficiencia Renal Crónica Terminal, manejados hasta ese momento por los diversos métodos substitutivos de la función excretora renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal crónica ambulatoria).

De esta casuística, en relación al origen del órgano trasplantado se cuenta con tres subgrupos :

- 1.-Donador Vivo relacionado 16 pacientes
- 2.-Donador Vivo no relacionado 4 pacientes
- 3.-Donador cadaver 10 pacientes

En relación al sexo, 18 pacientes fueron del sexo masculino y once del sexo femenino, haciendo un total de 29 pacientes; lo cual es explicable en cuanto un paciente sufrió dos trasplantes renales.

La edad de los pacientes fluctuó entre 14 y 59 años de edad, con un promedio general de 31.5 ± 14.2 años. (tabla I)

En relación a las características inmunológicas de los receptores, en el grupo de donador cadaver las reacciones al cultivo mixto de linfocitos fueron negativas; en el grupo de donador vivo no relacionado no compartían ningún haplotipo siendo positiva la reacción al cultivo mixto de linfocitos; finalmente - en el grupo de donador vivo relacionado compartían un sólo haplotipo siendo positiva la reacción al cultivo mixto de linfocitos. De tal manera, al recopilar estas características inmunológicas, se consideró al trasplante renal como de alto riesgo inmunológico.

Para entender el término de "alto riesgo inmunológico", así como sus implicaciones de manejo, se hacen las siguientes consideraciones :

Entre los individuos de la misma, un injerto es aceptado o rechazado ---

dependiendo del grado de histocompatibilidad entre donador y receptor. Los antígenos de histocompatibilidad se localizan en la membrana celular de la mayoría de las células nucleadas y están codificados por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad, localizado en el cromosoma 6 en el humano; a este sistema se le conoce como HLA. Dichos antígenos se heredan como haplotipos y comprenden los antígenos de la serie A, B, y C y se detectan por reacciones serológicas; los antígenos D y DR se ponen de manifiesto mediante la reacción mixta de linfocitos. Un individuo hereda un haplotipo A, B y C de cada uno de sus progenitores (seis antígenos) y dos antígenos DR, de manera que cuando un donador es consanguíneo (padre, madre, hermano) compartirá en mayor o en menor grado tales antígenos. Cuando un donador comparte ambas regiones cromosómicas se dice que es HLA idéntico; cuando sólo comparte una de ellas se dice que es HLA-semiídéntico y si no comparte ninguna será HLA distinto. De ahí, la gran importancia -- del uso de la ciclosporina A en trasplante renal de estos dos últimos grupos, -- que son considerados como de "alto riesgo inmunológico", ya que antes del uso de este medicamento se consideraba casi como regla que el pronóstico para los trasplantes de órganos provenientes de un donador HLA-idéntico es excelente y -- muy malo para los HLA diferentes.

El tiempo de evolución del trasplante renal al momento de conversión al -- tratamiento triple inmunosupresor (CyA, esteroides y azatioprina) se comenta a continuación (tabla II) :

Electivos	9 pacientes
Al inicio del TR	13 pacientes
Nefrotoxicidad por CyA ...	8 pacientes

En esta tabla apreciamos la presencia de nefrotoxicidad, motivo por el -- cual hubo la necesidad de cambiar el esquema de manejo, habiéndose descartado

la posibilidad de rechazo; dificultad importante en la actualidad dicho diagnóstico diferencial entre nefrotoxicidad y rechazo, siendo la biopsia renal no concluyente, a pesar de haberse comentado con anterioridad los patrones morfológicos del parénquima renal en relación al uso de CyA.

La duración del tratamiento en los 30 pacientes con trasplante renal, se comenta en la tabla III, siendo 43.3% (13 pacientes) por más de un año; 20% -- (6 pacientes) entre 6 a 12 meses; 13.3% (4 pacientes) entre 3 a 6 meses y finalmente 23.3% (7 pacientes) entre uno y tres meses.

Al considerar que la sobreinmunosupresión farmacológica es condicionante de infecciones así como de linfomas, como se comentó con anterioridad, el esquema triple propuesto para manejo de nuestros pacientes incluye dosis bajas de ciclosporina A; asimismo en las diversas series publicadas en la literatura, aproximadamente el 75% de los pacientes inicialmente tratados con CyA tienen sus riñones funcionando a un año comparados con sólo el 50% de los pacientes manejados con terapia convencional. De tal manera, el esquema propuesto y las dosis de dichos medicamentos fueron las siguientes (tabla IV) : (13,32)

Ciclosporina A	1.5 - 8 mgr/kg/día
Azatioprina	1 - 2 mgr/kg/día
Prednisona	7.5 - 10 mgr/kg/día

Se ha visto que la ciclosporina produce niveles séricos de creatinina más elevados en relación al uso de azatioprina/prednisona (6); este problema de nefrotoxicidad así como de hepatotoxicidad y al resto de efectos indeseables pueden ser eliminados o minimizados si monitorizamos rutinariamente los niveles séricos de CyA, pues éstos varían de individuo a individuo por dosis administrada; de tal manera la monitorización puede ofrecer un control efectivo no tóxico para cada paciente y entonces evitar complicaciones. En nuestra actual revisión,

se realizaron 1 a 6 determinaciones por cada paciente, sin embargo sólo se pudo llevar un seguimiento adecuado en 20 de los 30 pacientes, siendo un 66.6% con niveles mínimos obtenidos de 12.3 ng/ml y niveles máximos de 1278 ng/ml, por lo que los niveles promedio fueron de 289 ± 317.5 ng/ml (tabla V).

TABLA I

TR A S P L A N T E R E N A LDOSIS BAJAS DE CyA-AZI-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES *

	HLA = AB	C.M.L.	No.
D.V.R.	1 HAPLOTIPO	POSITIVO	16
D.V.N.R.	0 HOPLOTIPOS	POSITIVO	4
D.C.		P.C. NEGATIVAS	<u>10</u>
		T O T A L :	30

* MASCULINOS 18, FEMENINOS 11

EDAD: 14 - 59 AÑOS, PROMEDIO

31.5 ± 14.2 AÑOS

TABLA II

T R A S P L A N T E R E N A L
DOSIS BAJAS DE CyA-AZI-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.L.
TIEMPO DE EVOLUCION DEL T.R. AL MOMENTO DE CONVERSION

ELECTIVOS	9 PACIENTES
AL INICIO DE T.R.	13 PACIENTES
NEFROTOXICIDAD POR CyA (EXCLUIDO RECHAZO)	<u>9</u> PACIENTES
T O T A L :	30 PACIENTES

TABLA III

TR A S P L A N T E R E N A L
DOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.

TIEMPO DE ADMINISTRACION DEL TRIPLE ESQUEMA

1 A 3 MESES	7 PACIENTES
3 A 6 MESES	4 PACIENTES
6 A 12 MESES	6 PACIENTES
MAS DE UN AÑO	13 PACIENTES
	—
T O T A L :	30 PACIENTES

TABLA IV

TR A S P L A N T E R E N A L
DOSIS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.

DOSIS DE MEDICAMENTOS

CyA	1.5 - 8 MGS/KG/DIA (6.03. ± 1.5)
AZATHIOPRINA	1 - 2 MGS/KG/DIA
PREDNISONA	7.5 - 10MGS/KG/DIA

TABLA V

TR A S P L A N T E R E N A LDOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.

NIVELES SERICOS DE CyA EN 20 CASOS*

NIVELES MINIMOS	12.3	NG/ML
NIVELES MAXIMOS	1278.0	NG/ML
NIVELES PROMEDIO	289 ± 317.5	NG/ML

* 1 - 6 DET./ PACIENTE

TABLA VI

TR A S P L A N T E R E N A LDOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.INCONVENIENTES DE CyA

EFFECTOS COLATERALES:	NEFRO/HEPATOTOXICIDAD	(27.58%)
	HIRSUTISMO	(58.62%)
	HIPERPLASIA GINGIVAL	(65.51%)
	TEMBLOR FINO DISTAL	(44.82%)
	HIPERKALEMIA	(13.7 %)
	HIPERURICEMIA	(51.72%)
	HIPERURICOSURIA	(37.93%)

COSTO

DISPONIBILIDAD

MONITORIZACION

TABLA VII

TR A S P L A N T E R E N A LDOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.NIVELES SERICOS DE CREATININANEFROTOXICIDAD 2.9 ± 1.2 MGSZELECTIVOS 1.4 ± 0.3 MGSZ

TABLA VIII

TRASPLANTE RENALDOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.FUNCIÓN RENAL

	PRE-TT	POST-TT	No.
ELECTIVOS*	9	9	9
NEFROTOXICIDAD**	8	8	<u>8</u>
	TOTAL:		17

* NORMAL

** DISMINUIDA

TABLA IX

T R A S P L A N T E R E N A L

DOSIS BAJAS DE CyA-AZI-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.

EPISODIOS DE RECHAZO / DEFUNCIONES

RECHAZO AGUDO	14 PACIENTES
PERDIDA DEL INJERTO (1 RECHAZO AGUDO, 2 RECHAZO CRONICO)	3 PACIENTES
FALLECIDOS	2 PACIENTES

TABLA X

TRASPLANTE RENALDOSIS BAJAS DE CyA-AZT-PDN EN TRASPLANTE RENAL DE A.R.I.HALLAZGOS DE BIOPSIA RENAL PERCUTANEA (19 CASOS)

NEFRITIS INTERSTICIAL FOCAL	6 CASOS	(31.57 %)
FIBROSIS INTERSTICIAL DIFUSA	3 CASOS	(15.78 %)
VASCULOPATIA OBLITERATIVA	4 CASOS	(21.05 %)
GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA	3 CASOS	(15.78 %)
FIBROSIS INTERSTICIAL LEVE SIN AFECCION VASCULAR	1 CASO	(5.2 %)
FIBROSIS INTERSTICIAL + ARTERITIS OBLITERATIVA SEC. A HTA MALIGNA	1 CASO	(5.2 %)
RIÑON NORMAL	1 CASO	(5.2 %)

TABLA XI

TR A S P L A N T E R E N A LDÓ SIS B A J A S D E C y A - A Z T - P D N E N T R A S P L A N T E R E N A L D E A . R . I .

<u>C O M P L I C A C I O N E S</u>		
1)	NEUTROPENIA*	8 PACIENTES (27.58 %)
2)	INFECCIONES VIRALES	11 PACIENTES (37.93 %)
3)	H.I.V. POSITIVO	2 PACIENTES (6.89 %)
4)	DISFUNCION HEPATICA	3 PACIENTES
5)	ASOCIACION MEDICAMENTOSA (ALOPURINOL-ANTICONCEPTIVOS ORALES)	

* INTERACCION AZT/ALOPURINOL

RESULTADOS:

La nefrotoxicidad representa el problema más serio con el uso de CyA en trasplante de órganos. En pacientes manejados con esquema convencional la disfunción renal se presenta en un 20 a un 25% (23). Sin embargo, con el esquema triple se disminuye la posibilidad de nefrotoxicidad y en caso de presentarse requiere conversión a esquema convencional conllevando el riesgo de rechazo y leucopenia (4).

En nuestra casuística, los pacientes electivos tuvieron función renal normal, correlacionando con niveles séricos de creatinina en rangos de 1.4 ± 0.3 mgr%. Por otro lado, los pacientes con datos de nefrotoxicidad tuvieron niveles séricos de creatinina en rangos de 2.9 ± 1.2 mgr% (tablas VII y VIII).

En términos generales, la mayoría de los trasplantes renales que no tienen éxito fallan a los 2 meses del acto quirúrgico (33); asimismo, la mayoría de los pacientes que reciben CyA tienen en forma inmediata elevación sérica de los valores de urea y creatinina, pero sólo un 25% de éstos tienen alteración funcional importante. Esta alteración funcional inicial no tiene alteración histológica específica que la diferencie del rechazo (38), siendo una alteración reversible y dosis dependiente hasta antes de los primeros 6 meses; todo lo cual le adjudica mayor relevancia al monitoreo de los niveles séricos de ciclosporina.

Las complicaciones encontradas con el esquema triple (tabla XI) fueron -- las siguientes :

- | | |
|------------------------------|--------------|
| 1.-Neutropenia | 8 pacientes |
| 2.-Infecciones virales | 11 pacientes |
| 3.-H.I.V. positivo | 02 pacientes |
| 4.-Disfunción hepática | 03 pacientes |
| 5.-Asociación medicamentosa | |

(alopurinol y anticonceptivos orales).

La presentación de neutropenia estuvo en relación a la asociación de azatioprina con alopurinol; otra asociación ocurrida fue en un solo caso en que la paciente tomaba anticonceptivos orales, ya que presentaba alteraciones menstruales del tipo de menometrorragias, lo cual condicionó pericolangitis inespecífica en la biopsia hepática.

En cuanto a las infecciones virales, se demostró clínica y/o por laboratorio la presencia de Herpes tipo I y II, Varicela Zoster Mononucleosis Infecciosa y sin reportarse Citomegalovirus desde el punto de vista clínico. Asimismo, dos pacientes fueron H.I.V. positivos mediante el método de Elisa, sin datos clínicos que confirmaran el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Tres pacientes fueron reportados con disfunción hepática, clínicamente manifiesta por ictericia en un caso y el resto con elevaciones de las aminotransferasas séricas de dos a tres veces por arriba de lo normal.

Como ya se había comentado con anterioridad, los efectos colaterales sistémicos fueron variados con el esquema inmunosupresor triple, siendo en orden de frecuencia (tabla VI) :

Hiperplasia gingival

Hirsutismo

Hiperuricemia

Temblor fino distal

Hiperuricosuria

Nefro/hepatotoxicidad

Hiperkalemia

Los porcentajes de presentación de dichos efectos indeseables se mencionan en la tabla VI, sin que no pudiesen ser controlados u obligaran a suspender el tratamiento inmunosupresor triple.

Entre los inconvenientes que vale la pena mencionar con el uso de ciclosporina es el costo de dicho medicamento, que por lo elevado del mismo no está a disponibilidad en todos los centros hospitalarios. Por otro lado, las dificultades para la monitorización sérica reflejan un costo elevado del procedimiento.

De los 30 pacientes trasplantados en nuestra institución 14 presentaron rechazo agudo; tres pacientes sufrieron pérdida del injerto, uno por rechazo agudo (a los tres meses) y dos por rechazo crónico (8 y 13 meses posttrasplante). Además, dos pacientes fallecieron, uno por Neumonía y otro por sepsis peritoneal secundaria a absceso perirrenal. Dichos datos pueden apreciarse objetivamente en la tabla IX.

En 1984 en Basel, Suiza se realizó una reunión internacional que determinó que no hay cambios morfológicos específicos renales con tratamiento de ciclosporina pero que sí existen cambios renales morfológicos que ocurren más frecuentemente en pacientes tratados con CyA (25). Dichos cambios se dividen en dos subgrupos:

Grupo A :Lesiones no relacionadas con CyA

- 1)Rechazo clásico
- 2)Otras lesiones :Necrosis tubular aguda, infarto, glomerulonefritis de novo y recurrente.

Grupo B :Lesiones posiblemente relacionadas a CyA

- 1)Fibrosis Intersticial Difusa
- 2)Tubulopatía tóxica
- 3)Congestión capilar peritubular
- 4)Arteriopatía asociada a CyA
- 5)Fibrosis intersticial, de tipo estriado con atrofia tubular.

Dicha clasificación sigue vigente hasta la actualidad. Por lo que los hallazgos en la biopsia renal percutánea en nuestro estudio fueron los siguientes (tabla X) :

Nefritis intersticial focal	6 casos
Fibrosis intersticial difusa	3 casos
Vasculopatía obliterativa	4 casos
Glomerulonefritis membranosa	3 casos
Fibrosis intersticial leve sin afección vascular	1 caso
Fibrosis intersticial más arteritis obliterativa	1 caso
riñón normal	1 caso

Entre los individuos de la misma especie, un injerto es aceptado o rechazado dependiendo del grado de histocompatibilidad entre el donador y receptor. Los antígenos de histocompatibilidad se localizan en la membrana celular de la mayoría de células nucleadas y están codificadas por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad localizado en el cromosoma 6 en el humano; a este sistema se le conoce como HLA. Dichos antígenos se heredan como haplotipos y comprenden los antígenos de la serie A, B, y C y se detectan por reacciones serológicas; los antígenos D y DR se ponen de manifiesto mediante la reacción mixta de linfocitos. Un individuo hereda un haplotipo A, B y C de cada uno de sus progenitores (6 antígenos) y dos antígenos DR, de manera que cuando un donador es consanguíneo (padre, madre, hermano) compartirá en mayor o menor grado tales antígenos. Cuando un donador comparte ambas regiones cromosómicas se dice que es HLA idéntico, cuando sólo comparte una de ellas se dice que es HLA-semi idéntico y si no comparte ninguna será HLA distinto. En general el pronóstico para los trasplantes de órganos provenientes de un donador HLA-idéntico es --

ESTÁ TERMINADA
SERIE
SALUD DE LA COMUNIDAD

excelente y muy malo para los HLA diferentes. De ahí, la gran importancia del uso de la ciclosporina A en trasplante renal de "alto riesgo inmunológico", habiendo virado este pronóstico general. (38)

Actualmente el trasplante renal constituye la forma definitiva de tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica, prolongando la sobrevida, mejorando la calidad de vida e inclusive mejora o cura los síntomas de uremia que no se controlan con la diálisis como la neuropatía, osteodistrofia, etc. En la mayor parte de los casos estas ventajas tienen más peso que los problemas que puede acarrear el uso de inmunosupresores en los trasplantados.

Cada hospital tiene sus propios criterios para realizar el trasplante renal y se lleva un protocolo, el cual consiste en evaluar al paciente en forma integral y de esta manera detectar cualquier enfermedad cardiovascular, pulmonar, hepática, neurológica, psiquiátrica, etc., que impida la realización exitosa del trasplante. Si es posible se determina la etiología de la insuficiencia renal, ya sea clínicamente o por biopsia renal, ya que se sabe que aproximadamente 30% de las nefropatías recidivan en el riñón trasplantado.

CONCLUSIONES :

Con el uso de terapia inmunosupresora triple en trasplante renal de 30 pacientes del Hospital Central Sur de Concentración Nacional PEMEX, llegamos a las siguientes consideraciones:

1. Se disminuye la posibilidad de nefro/hepatotoxicidad así como los efectos indeseables de los fármacos inmunosupresores convencionales.
2. Disminuye la posibilidad de rechazo agudo y/o crónico en trasplante renal de "alto riesgo inmunológico".
3. Disminuye morbi/mortalidad a largo plazo.
4. Aumenta el tiempo de sobrevida del trasplante renal, en cualesquiera de sus variedades.
5. Puede usarse electivamente desde el inicio del trasplante renal o como alternativa por nefrotoxicidad.

BIBLIOGRAFIA :

1. Bockhorn H. and et al. Renal Transplantation: is conventional therapy still justified?. *Transp.Proc.Vol. XVII, No.1 (February)*, 115-119, 1985.
2. Brener and Rector. *The Kidney. Tercera edición*, pags 1941-1976.
3. Canadian Multicentre Transplant Study Group. A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *Vol. 309, No.14*, pags 809-815, October, 1983.
4. Canafax D.M. and et al. Two method of managing cyclosporine nephrotoxicity: conversion to azathioprine, prednisone or cyclosporine, azathioprine and -- prednisone. *Transp.Proc. Vol. XVII, No.1 (February)*, 1985.
5. Caralps A. *Trasplante Renal. Primera Edición*, pags 1-8, Nov.,1983.
6. Carpenter C.B. and et al. Stability of renal allograft recipients after conversion from cyclosporine to azathioprine. *Transp.Proc.Vol. XVII, No.4, --- Suppl 1 (August)*, pags 261-265, 1985.
7. Cecil-Loeb. *Tratado de Medicina Interna. Tomo II. Pags 1328-1338*, 1977.
8. Chapman J.R. and et al. Cyclosporine nephrotoxicity and the consequences of conversion to azathioprine. *Transp.Proc.VolXVII, No.4, Suppl 1 (August)*,1985.
9. Egidi F. and et al. Comparison of renal biopsy and fine needle aspiration - biopsy in renal transplantation. *Transp.Proc. Vol. XVII, No.1 (February)*, -- pags 61-63, 1985.
10. European Multicentre Trial Group. Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one-year follow-up of a multicentre trial. *The Lancet*, pags 986-989, October 29, 1983.
11. Ferguson R.M. and et al. The role of alternate-day cyclosporine therapy in the management of chronic cyclosporin nephrotoxicity following renal transplantation. *Transp.Proc. Vol. XV, No.1 (March)*, 1983.

12. Flechner S.M. and et al. The case against conversion to azathioprine in cyclosporin-treated renal recipients, *Transp. Proc.* Vol. XVII, No.4, Suppl 1 (August), 1985.
13. Fries D. and et al. A prospective study of a triple association: cyclosporine, corticosteroids and azathioprine in immunologically high-risk renal transplantation. *Transp.Proc.* Vol. XVII, No.1, pages 1231-1234 (February), 1985.
14. Glass R. Neal. Immunosuppressive strategy for transplantation: Historical perspective and developing concepts. *Seminars in Nephrology*. Vol 6, No.3, pages 296-304 (September), 1986.
15. Handschumacher E. and et al. Ciclofilina: una proteína de unión específica para Ciclosporina A. *Science* 226, 544 (1984).
16. Helsinki, Finland. XI International congress of the transplantation society. Summary of the communications. August 3-8, 1986.
17. Hook J.B. and et al. Biochemical mechanisms of nephrotoxicity. *Transp. - Proc.* Vol XVII, No. 4, Suppl 1 (August), 1985.
18. Illner W.D. and et al. Cyclosporine in combination with azathioprine and steroids in cadaveric renal transplantation. *Transp. Proc.* Vol XVII, No.1 (February), 1985.
19. Irschik E. and et al. Cyclosporin blood levels do correlate with clinical complications. *The Lancet*, pages 692-693, September 22, 1984.
20. Johnson R.W.G. and et al. A four year prospective study of cyclosporine in cadaver renal transplantation. *Transp.Proc.* Vol XVII, No.1, pages 1197-1200 (1985).
21. Kahan B.D. Cyclosporine: the agent and its actions. *Transp.Proc.* Vol XVII, No. 4, Suppl 1 (August), pages 5-18, 1985.

22. Keown P.A. and et al. Cyclosporine nephrotoxicity: exploration of the risk factors and prognosis of the renal injury. *Transp.Proc.* Vol. XVII, No.4, - Suppl 1 (August), 1985.
23. Lorber M.I. and et al. Cyclosporine, azathioprine and prednisone as treatment for cyclosporine-induced nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Transp.Proc.* Vol XVII, No. 4, Suppl 1 (August), 1985.
24. Merion M.R. and et al. Cyclosporine: five years' experience in cadaveric - renal transplantation. *The New England Journal of Medicine.* Vol.310, No.3, - pags 148-154, January 19, 1984.
25. Mihatsch M.J. and et al. Morphological patterns in cyclosporine treated renal transplant recipients. *Transp.Proc.* Vol XVII, No.4, Suppl 1 (August) pags 101-116, 1985.
26. Morris J.P. and et al. A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three - months. *Transplantation.* Vol 36, No.3, pags 273-277, 1983.
27. Morris J.P. Immunosuppression in renal transplantation. *Transp.Proc.* Vol XVII, No 1 (February), pags 1153-1157, 1985.
28. Nelson P.W. and et al. Cyclosporine. (Collective review). *Surgery Gynecology and Obstetrics*, Vol 159, pags 297-305, sept 1984.
29. Nylander W.A. and et al. Fifteen to Twenty year follow-up of renal transplants performed in the 1960s. *Transp.Proc.* Vol XVII, No 1 (February), 1985.
30. Pérez-Tamayo R. y Cols. Patología del alotrasplante renal humano. Revisión de 60 casos personales. *Revista de patología del INNSZ*, vol. 20, núm. 3, págs. 150-160, 1982.
31. Sells R.A. A prospective randomized substitutive trial of cyclosporine as a prophylactic agent in human renal transplant rejection. *Transp.Proc.* Vol XV, No 4, Suppl 1 (December), pags 2495-2500, 1983.

32. Simmons R.L. and et al. Management and prevention of cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: use the low doses of cyclosporine, azathioprine and prednisone. Transp.Proc. Vol XVII, No 4, Suppl 1 (August), pags 266-275, 1985.
33. Slapak M. and et al. The use the low dose cyclosporine in combination -- with azathioprine and steroids in renal transplantation. Transp.Proc.Vol. XVII, No 4, Suppl 1 (August), 1985.
34. Stein Jay H. Medicina Interna, Tomo I. Págs. 846-849, 1984.
35. Thiel G and et al. Is cyclosporine A-induced nephrotoxicity in recipients of renal allografts progressive?. Transp.Proc.Vol. XVII, No 4, Suppl 1 -- (August), 1985.
36. Valdecasas-García. Uso clínico de la Ciclosporina A. Rev.Quirurg. Esp., - 11, No.2, págs. 92-99 (1984).
37. Von Willebrand E. and et al. Cyclosporin-A deposits in renal allografts. The Lancet., July 23, 1983.
38. Kaji Kiyono y Cola. Posibilidades terapéuticas de la Insuficiencia Renal Crónica. Clínicas médicas mexicanas. Vol.1, No.9, 1987.