

Necrosis tubular aguda postrasplante: ¿Aporta beneficios la terapia secuencial?

M. Prieto, G. Alcalde, J. C. Ruiz, J. A. Zubimendi, A. L. M. de Francisco, S. Sanz, J. Cotorruelo, M. González, R. Escallada y M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Valdecilla. Santander.

RESUMEN

La ciclosporina (CsA) representa un gran avance en el trasplante de órganos sólidos. Uno de los principales problemas de su manejo es la nefrotoxicidad.

Desde enero de 1990 hemos usado un protocolo de OKT3 profiláctico para los receptores de un trasplante renal con factores de riesgo isquémicos y/o inmunológicos. Aprovechando este protocolo analizamos la función renal inicial del injerto comparando un régimen de cuádruple terapia secuencial OKT3/CsA (OKT3-prof) con un protocolo en el que se administra CsA desde el inicio (CsA-I). A lo largo de un período de veinte meses, 60 trasplantes se incluyeron en el grupo de CsA-I y 22 en el grupo OKT3-prof. Los factores de riesgo en ambos grupos eran similares, excepto que hubo más pacientes con un nivel de reactividad frente al panel > 50% y retrasplantados en el grupo de OKT3-prof, dado que ésa fue la finalidad de dicho protocolo. La incidencia de necrosis tubular aguda (NTA) fue similar en ambos grupos (36,3% OKT3-prof vs 38,8% CsA-I; $p = NS$). El 75% de los pacientes del grupo OKT3-prof frente al 35% en el grupo CsA-I ($p < 0,05$) mantuvieron la diuresis durante la NTA. La duración media de la NTA fue de 7,7 días en el grupo OKT3-prof y 9,8 en el de CsA-I ($p = NS$). El número de hemodiálisis requeridas fue de 2,3 en OKT3-prof y 1,7 en CsA-I ($p = NS$). La creatinina sérica a los noventa días postrasplante fue de 1,2 mg/dl en el grupo OKT3-prof y 1,6 mg/dl en el de CsA-I; $p < 0,05$. Por tanto, la CsA administrada desde el primer día postrasplante no aumentó la incidencia de NTA. Evitar la CsA en el postoperatorio inmediato puede prevenir la oligoanuria en la NTA y mejorar la función renal a medio plazo.

Palabras clave: **Ciclosporina A. Trasplante renal de cadáver. Necrosis tubular aguda.**

POSTTRANSPLANT ACUTE TUBULAR NECROSIS: IS THERE ANY IMPROVEMENT WITH SEQUENTIAL THERAPY?

SUMMARY

Cyclosporine (CsA) represents a great improvement in solid organ transplantation immunosuppression. One of the majors concerns is nephrotoxicity.

Since January 1990, we have used a prophylactic OKT3 protocol for those cadaveric kidney recipients with ischaemic and/or immunologic risk factors. Making use of this protocol we report the results in initial graft function comparing a regimen of quadruple immunotherapy with sequential OKT3/CsA (proph-OKT3) to a protocol with initial CsA (I-CsA). Over a 20 month period 60 patients entered in the I-CsA group and 22 in the proph-OKT3 group. Risk factors in the two groups were similar except that there were more patients with preformed anti-HLA antibodies (PRA) > 50% and retrasplants in the OKT3 group because that was the aim of the OKT3 protocol. The incidence of acute tubular necrosis (ATN) was similar in both groups (36,3% proph OKT3 vs 38,8% in I-CsA; $p = NS$).

75 % of patients in proph-OKT3 and 35 % in the I-CsA ($p < 0,05$) maintained urine output during the ATN. Mean length of ATN was 7,7 days in proph-OKT3 and 9,8 days in I-CsA ($p = NS$). Number of required dialysis was 2,3 in OKT3-proph and 1,7 in I-CsA ($p = NS$). Mean value of serum creatinine at 90 days of transplant was 1,2 mgr/dl in proph-OKT3 and 1,6 mgr/dl in I-CsA; $p < 0,05$. Therefore, initial CsA did not increase the incidence of ATN. Avoiding CsA in the initial postoperative period may prevent oligoanuric ATN and also improve the renal function when evaluated in a middle term of time.

Key words: **Cyclosporine A. OKT3. Cadaveric Kidney graft. Acute tubular necrosis.**

Introducción

La ciclosporina A (CsA) es un inmunosupresor inevitable en el momento actual en los trasplantes de órganos sólidos. Se han descrito tres síndromes de nefrotoxicidad por CsA: el fracaso renal agudo (FRA) transitorio, el FRA prolongado y la nefropatía crónica con fibrosis intersticial¹. Tiene una ventana terapéutica estrecha, por lo que su uso conlleva la aparición frecuente de un daño funcional y reversible renal que en ocasiones puede evolucionar hasta una situación de daño estructural y permanente.

La toxicidad derivada del uso de la CsA es un proceso multifactorial en el que participan la concentración plasmática del fármaco, la duración del período con niveles plasmáticos elevados y una susceptibilidad individual en la que se mezclan, en porcentajes desconocidos, la edad, la función hepática, la enfermedad de base y los medicamentos asociados.

El postrasplante inmediato es un período de especial susceptibilidad, dado que sobre un riñón dañado por la inevitable isquemia se añade la CsA que produce alteraciones en la hemodinámica intrarrenal, con disminución del filtrado glomerular. Por otra parte, es éste un período en el que es necesario mantener unos niveles plasmáticos más elevados por ser un momento crítico desde el punto de vista inmunológico.

La acumulación de factores potencialmente nefrotóxicos en el postoperatorio inmediato ha llevado a evitar este inmunosupresor durante los primeros días postrasplante en los llamados regímenes de inmunosupresión secuencial.

No existe unanimidad en los análisis efectuados hasta la fecha sobre la repercusión que tiene la ausencia de CsA, en estos momentos cruciales, sobre el desarrollo y evolución de la necrosis tubular aguda (NTA) postrasplante. En muchos centros encuentran una disminución en la incidencia de NTA cuando se comparan los protocolos con CsA con aquellos en los que se evita el uso de ésta en el postoperatorio inmediato^{2,4}.

En la segunda mitad de la década de los ochenta se introdujo en la práctica clínica la IgG₂ monoclonal anti-CD3 como inmunosupresor. Inicialmente se restringió su administración al tratamiento del rechazo agudo celular por el temor al desarrollo de anticuerpos anti proteína murina que anularan su actividad inmunosupresora en un se-

gundo uso en el mismo paciente. Posteriormente se comprobó que cuando se administran con dosis adecuadas de otros inmunosupresores, la aparición de anticuerpos antiidiotipo (los únicos que producen bloqueo efectivo) es poco frecuente. Actualmente se ha ido extendiendo su uso profiláctico en los primeros días del trasplante y ha desplazado en muchos protocolos a los anticuerpos policlonales en la cuádruple terapia inicial.

Aprovechando un protocolo secuencial con OKT3 como profilaxis se analiza la influencia que tiene la ausencia de CsA en los primeros días del postoperatorio en el desarrollo y características del fracaso renal agudo (FRA) postrasplante.

Material y métodos

Pacientes

Hemos analizado a todos los pacientes que recibieron un trasplante renal de donante cadáver desde enero de 1990 hasta agosto de 1991 en el Hospital Universitario Valdecilla (HUV) ($n = 101$). Los receptores se dividieron en dos grupos en base al tratamiento inmunosupresor del postrasplante inmediato: 1) Pacientes que recibieron de forma profiláctica anticuerpos monoclonales anti-CD3 (Orthoclone OKT3), sin incluir CsA (OKT3-prof, $n = 22$). 2) Pacientes que recibieron CsA en el postoperatorio inmediato (CsA-I, $n = 60$). Fueron excluidos del estudio los pacientes que recibieron un trasplante combinado de riñón-páncreas ($n = 8$), los enfermos cuya enfermedad primaria era la nefropatía diabética ($n = 1$) y aquellos pacientes cuyo injerto se perdió antes de tres días, que no son analizables para los objetivos de este estudio ($n = 10$).

Protocolos de inmunosupresión

En el HUV, el régimen de inmunosupresión actual es la triple terapia con CsA, prednisona y azatioprina (fig. 1a), ajustando la dosis postrasplante de CsA según exista o no función renal suficiente inicial (CsA, 10 mg/kg/día o 6 mg/kg/día).

Para los pacientes con factores de riesgo asociados, que pueden comprometer la evolución del injerto, se usa como inmunosupresión inicial OKT3 acompañado de

azatioprina y prednisona (fig. 1b). En este grupo de pacientes se incluyen: a) pacientes con anticuerpos anti-HLA preformados y reactividad frente al panel (PRA) mayor del 50 %; b) trasplantados cuyo injerto previo tuvo una supervivencia menor a un año; c) donante de edad superior a cincuenta años; d) extracción problemática y/o isquemia fría mayor de treinta horas.

Insuficiencia renal en el postrasplante inmediato (IRA-pt)

Se definió como la no disminución de la cifra de creatinina sérica a partir de las veinticuatro horas postrasplante en ausencia de hemodiálisis.

Necrosis tubular aguda

La necrosis tubular aguda (NTA) se definió por la presencia conjunta de los siguientes criterios: 1) creatinina sérica que no desciende; 2) nefrograma isotópico que muestra una buena perfusión del injerto sin eliminación, y 3) ecografía del injerto sin evidencia de obstrucción y/o fístula urinaria.

Otras causas de IRA-pt

Depleción: entendida como aquella situación en la que al administrar volumen había un descenso de la creati-

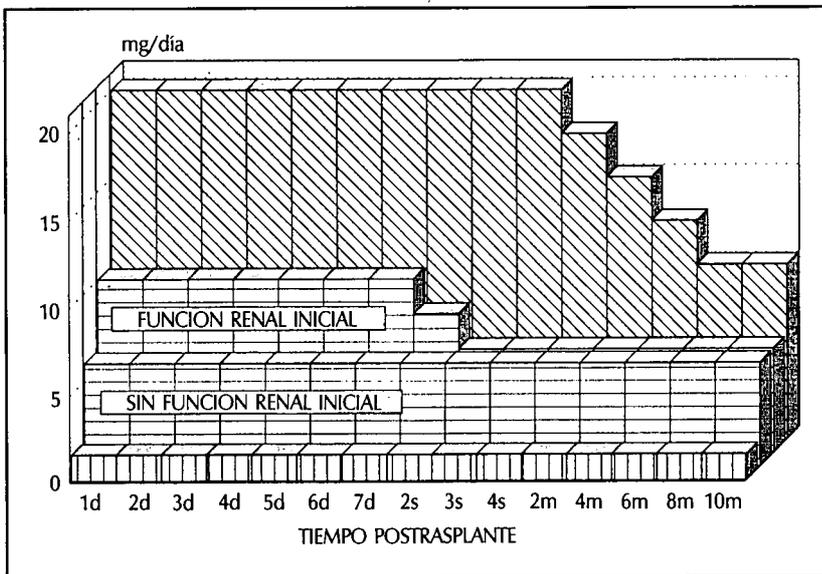


Fig. 1a.—Inmunosupresión del grupo ciclosporina inicial.

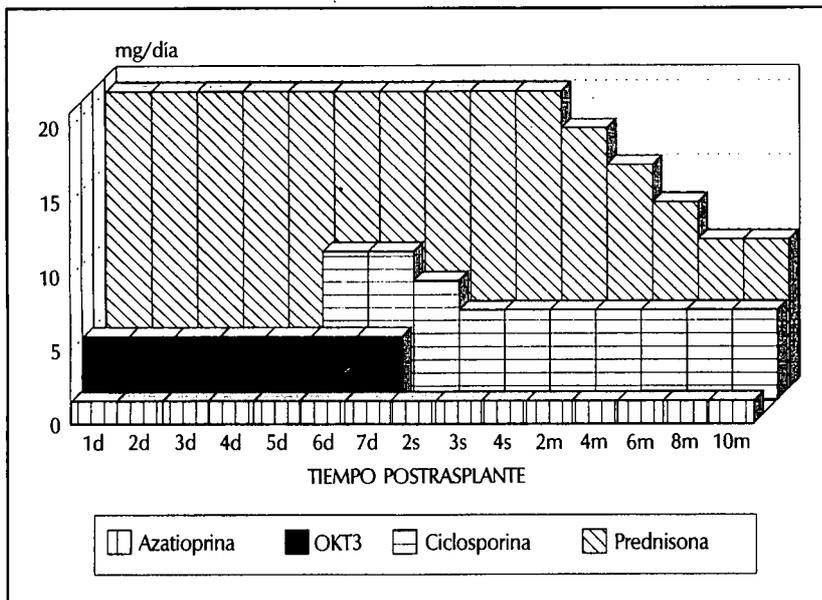


Fig. 1b.—Inmunosupresión del grupo OKT3 profiláctico.

na plasmática. *Nefrotoxicidad*: se definió como la situación en la que descendía la creatinina sérica al disminuir los niveles plasmáticos de CsA. *Obstrucción*: deterioro de la función renal con evidencia ecográfica y/o radiológica de compromiso de la vía urinaria y descenso de la creatinina plasmática al resolver la obstrucción. *Mixta*: cuando se combinan varias de las anteriores.

Función renal suficiente (FRS)

Se definió la función renal suficiente (FRS) como la disminución de la creatinina plasmática en ausencia de hemodiálisis (HD).

Niveles de CsA

Los niveles séricos de CsA se midieron a las doce horas de la última dosis administrada con la técnica de FPIA (*Fluorescence Polarization Immunoassay*) policlonal y/o RIA monoclonal (H^3 RIA Sandoz) hasta noviembre de 1990, y a partir de esa fecha mediante FPIA monoclonal. Se determinaron dos veces por semana en los pacientes hospitalizados, en cada visita en los pacientes ambulatorios y siempre que fue necesario. Se ajustaron para mantenerlos en un rango de 150-300 ng/ml en los dos primeros meses y de 75-150 ng/ml posteriormente.

Análisis estadístico

Se realizó mediante test «t» Student para la comparación de datos cuantitativos y test de χ^2 para los datos cualitativos. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante test de ANOVA (análisis de la varianza para un factor). Los resultados se expresan en media \pm DS.

Resultados

En el período estudiado se realizaron en el HUV 101 trasplantes, de los cuales 82 fueron incluidos en el estudio. Veintidós entraron en el grupo de OKT3-prof (tabla I) y 60 receptores recibieron CsA desde el primer día posttrasplante. Hubo una incidencia global de NTA del 37,6%. En el grupo de OKT3-prof la incidencia fue del 36,3%, mientras que en el grupo de CsA-I fue del 38,8% ($p = NS$).

Las características descriptivas de ambos grupos, junto con los resultados comparativos entre ellos, se detallan en

Tabla I. Distribución de enfermos según indicaciones de entrada en el grupo de OKT3

Indicaciones de OKT3 (n = 22)	
Retrasplantes	11 casos
Hipersensibilizados (PRA > 50 %)	5 casos
Hipersensibilizados y retrasplantes	6 casos

la tabla II. No hubo diferencias significativas en la edad del receptor, enfermedad renal primaria, sexo, edad del donante, tiempo de preservación, compatibilidades HLA-A y B ni DR.

Respecto al nivel de PRA (tabla III) sí hubo diferencia significativa, como era de esperar, dado que un nivel de anticuerpos mayor del 50 % fue una de las indicaciones de entrada en el régimen de OKT3 profiláctico.

En la tabla IV se expresa la presencia de diuresis inmediata e incidencias de IRA-pt y NTA. En ambos grupos, el porcentaje de riñones no funcionantes inicialmente fue similar (50 vs 49 %). Tanto en el grupo de OKT3-prof como en el de CsA-I, la causa más frecuente de insuficiencia re-

Tabla II. Descripción y comparación de los grupos de estudio

	Grupo I OKT3-prof	Grupo II CsA-I	P
Edad del receptor	43,9 \pm 13,2	44,3 \pm 12,3	NS
Edad del donante	33,12 \pm 13,9	37,6 \pm 17,2	NS
Varón	59 %	67 %	NS
Hembra	41 %	33 %	NS
Isquemia fría	18,6 \pm 4,7	20,9 \pm 4,2	NS
Identidades HLA-AB	1,6 \pm 0,7	1,3 \pm 0,8	NS
Identidades HLA-DR	0,69 \pm 0,6	0,67 \pm 0,6	NS
Incompatibilidades HLA-AB	1,75 \pm 0,83	2 \pm 0,9	NS
Incompatibilidades HLA-DR	0,94 \pm 0,71	0,95 \pm 0,6	NS
Enfermedad renal primaria:			
- No filiada	15 %	31 %	NS
- Glomerulonefritis	45 %	33 %	NS
- Intersticial	20 %	11 %	NS
- Congénita	15 %	16 %	NS
- Secundaria	5 %	9 %	NS

Tabla III. Grado de sensibilización anti-HLA

	Anticuerpos anti-HLA actuales					Anticuerpos anti-HLA máximos				
	0	+	++	+++	++++	0	+	++	+++	++++
OKT3	59 %	6 %	5 %	24 %	6 %	11 %	17 %	11 %	39 %	22 %
CsA	90 %	8 %	2 %	0 %	0 %	53 %	40 %	5 %	0 %	2 %
P	p<,01	NS	NS	p<,01	p<,01	p<,01	NS	NS	p<,01	p<,01

Tabla IV. Características comparativas de la insuficiencia renal postrasplante en ambos grupos

	Grupo I OKT3-prof	Grupo II CsA-I	P
Diuresis inmediata	(n = 16) 74 %	(n = 53) 88 %	NS
FRA postrasplante	(n = 11) 50 %	(n = 29) 49 %	NS
* NTA	(n = 8) 73 %	(n = 23) 80 %	NS
Duración de la NTA (días)	7,7 \pm 2,8	9,8 \pm 6,1	NS
Número de diálisis	2,3 \pm 2,8	1,7 \pm 2,5	NS
Última diálisis	5,6 \pm 6,7	4,5 \pm 6,6	NS
Función renal suficiente (días)	6,6 \pm 1,3	6,3 \pm 0,9	NS

nal postrasplante fue la NTA (73 vs 80 %, $p = NS$). Otras causas de IRA-pt fueron depleción, 18 % en el grupo OKT3-prof ($n = 2$) y 3 % en el grupo CsA-I ($n = 1$); nefrotoxicidad, 14 % de las IRA-pt del grupo CsA-I ($n = 4$); obstrucción, 9 % en el grupo OKT3-prof ($n = 1$), y de causa mixta, un caso en el grupo CsA-I, 3 %.

En la tabla IV también se expresa la duración de la NTA, el número de hemodiálisis desde el trasplante hasta que se alcanza la FRS y el día postrasplante de la última hemodiálisis. No hubo diferencia significativa en la duración de la NTA, tampoco en el número de HD ni en la fecha de la última HD.

En la figura 2 se representa la presencia o no de diuresis durante la NTA en ambos grupos. Mientras el 75 % de las NTA en el grupo de OKT3-prof cursó con diuresis conservada, sólo el 35 % del grupo CsA-I mantuvo la diuresis durante la NTA ($p < 0,05$).

En la figura 3 se representa la evolución de la creatinina plasmática durante los primeros noventa días postrasplante. Se encontró diferencia significativa únicamente en el nivel plasmático de creatinina a los noventa días ($p < 0,05$).

En el período estudiado se perdieron dos injertos del grupo OKT3-prof y uno en el grupo de CsA-I. La media

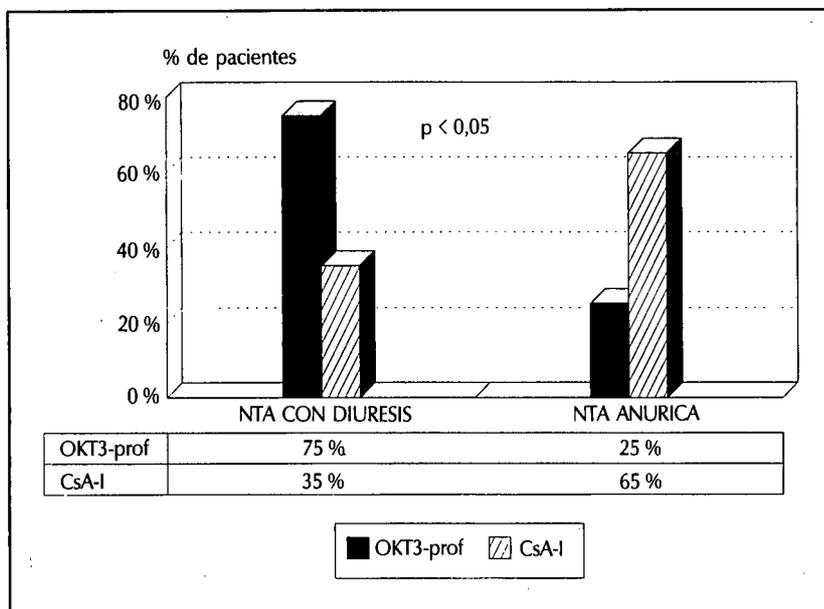


Fig. 2.—Diuresis durante la necrosis tubular aguda.

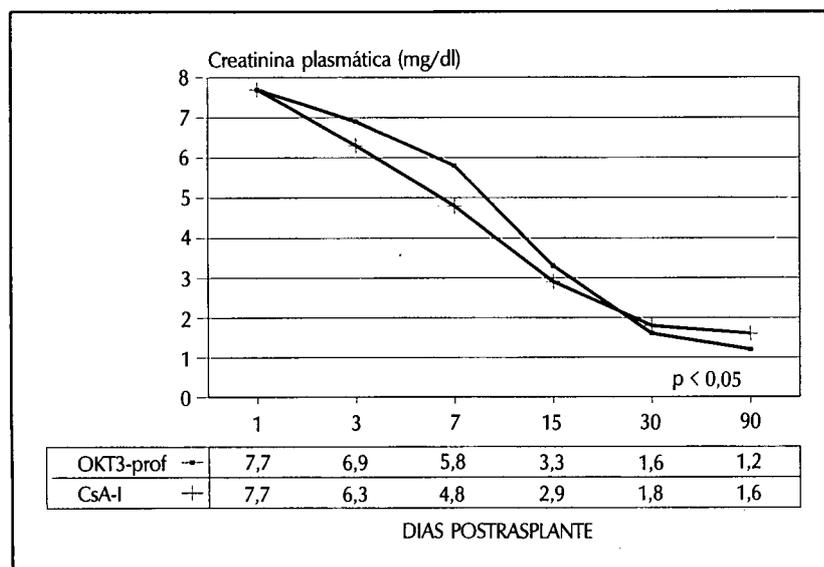


Fig. 3.—Evolución de la creatinina durante los primeros noventa días postrasplante.

de ingreso hospitalario en el grupo de OKT3-prof fue de veintidós días, y en el grupo de CsA-I fue de dieciocho días.

Discusión

El fracaso renal agudo por NTA en el postrasplante inmediato continúa siendo un problema importante. A pesar del progreso en el manejo tanto del donante como del receptor, en muchos centros continúa existiendo una incidencia de NTA en torno al 50 %³⁻⁶.

Poco después de la introducción de la CsA como inmunosupresor quedó patente que la nefrotoxicidad era un efecto colateral comúnmente observado en relación con su efecto deletéreo sobre la hemodinámica intrarrenal².

La NTA postisquémica se relaciona con una depresión del flujo renal que desemboca en una situación establecida, pero reversible, de daño renal; por tanto, al menos conceptualmente, el daño vascular y la vasoconstricción que ocurre como consecuencia de la nefrotoxicidad secundaria a ciclosporina podría agravar el ya deprimido flujo sanguíneo renal en el postrasplante inmediato, conduciendo a una prolongación del FRA postisquémico e incluso a una pérdida de viabilidad del injerto.

No obstante, la experiencia clínica a este respecto no es uniforme, variando de unos centros a otros al comparar los protocolos de inmunosupresión con/sin CsA en el postrasplante inmediato: su inclusión desde los primeros días del trasplante, en algunos centros, aumenta el número de riñones nunca funcionantes cuando se compara con regímenes con anticuerpos antilinfocitos-T sin CsA^{4,5}; en otros estudios se describe la disminución de la incidencia de NTA cuando se evita administrar CsA hasta no alcanzar FRS del injerto^{8,9}, y, finalmente, otros autores no encuentran diferencias entre los distintos protocolos con/sin CsA^{6,10,11}.

En nuestro hospital se introdujo a principios de 1990 un protocolo de administración de anticuerpos monoclonales anti-CD3 de forma profiláctica a los receptores de riñones en los que existía un compromiso para la supervivencia del injerto debido a factores isquémicos y/o inmunológicos^{4,12}.

A pesar del sesgo que introducen las indicaciones para la administración de OKT3-prof, ambos grupos tienen características comparables frente a factores de riesgo isquémicos; no así frente a factores inmunológicos, habiendo mayor número de hipersensibilizados y retrasplantados en el grupo de OKT3-prof.

La incidencia de NTA fue similar en ambos grupos, 36,3 % (OKT3-prof) vs 38,8 % (CsA-I); tampoco hubo diferencias ni en la duración ni en el número de hemodiálisis requeridas, como ya ha sido comunicado por otros autores^{5,11}. El número de hemodiálisis fue mayor en el grupo OKT3-prof ($p = NS$), a pesar de mantener diuresis, debido a la más frecuente necesidad de ultrafiltración en el

postoperatorio inmediato por el riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares cuando existe un sobrepeso $> 3\%$. En ambos grupos se alcanzó FRS dentro de la primera semana postrasplante 6,6 (OKT3-prof) vs 6,3 (CsA-I). El día de la última hemodiálisis fue 5,6 (OKT3-prof) vs 4,5 (CsA-I); resultados similares encontró Shield; el día de la última hemodiálisis fue 7,3 (OKT3-prof) vs 5 (CsA-I)¹¹.

En varios estudios se ha demostrado un aumento de la incidencia de NTA en presencia de CsA cuando la isquemia fría es mayor de veinticuatro horas¹³ o de treinta y seis horas¹⁴. En nuestro hospital, la media del tiempo de isquemia fría fue de 18,6 horas (OKT3-prof) vs 20,9 horas (CsA-I), con lo cual se estaría obviando el efecto potenciador que produce una larga isquemia fría sobre la susceptibilidad del injerto al efecto nefrotóxico de la CsA.

Por otra parte, en nuestro protocolo de OKT3-prof se introduce la CsA en el sexto día postrasplante, independientemente de la función renal, mientras otros protocolos no introducen la CsA hasta que se alcanza FRS. No obstante, Shield, a pesar de introducirla en el decimosegundo día postrasplante, tampoco encontró diferencia en la incidencia de NTA ni en el número de diálisis al comparar un protocolo de OKT3-prof con otro de CsA-I¹¹.

Lo más significativo fue la forma en que cursó la NTA: el 75 % de los que recibieron OKT3-prof mantuvieron la diuresis frente al 35 % de los que recibieron CsA-I ($p < 0,05$). Aún más llamativo si se tiene en cuenta que el 88 % de los receptores que recibieron CsA-I presentaron diuresis inicialmente frente al 74 % del grupo OKT3-prof. Ello es consistente con la disminución de la tasa de filtrado glomerular renal que produce la CsA debido a la vasoconstricción de la arteriola aferente¹⁵, conduciendo al mayor daño funcional que implica la anuria en el seno de la NTA.

Respecto a la evolución de la creatinina plasmática, los hallazgos son similares a los de Shield¹¹ y Novick⁵. El nivel de creatinina plasmática en el grupo de OKT3-prof fue inferior al que se alcanzó en el grupo de CsA-I, en nuestra serie $p < 0,05$, a pesar de que durante las tres primeras semanas el grupo OKT3-prof se mantuvo con una media de creatinina plasmática superior. Por tanto, parece existir un beneficio en el filtrado glomerular posterior cuando se retrasa la introducción de la CsA.

En síntesis, la CsA-I no aumentó la incidencia de NTA, pero sí la transformó en anúrica. Existe un período crítico en el postrasplante inmediato en el que evitar la administración de CsA previene la NTA oligoanúrica y puede incidir en una mejor función renal a medio plazo.

Bibliografía

1. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kid Int*, 30:964-974, 1986.
2. Chapman J, Arias M, Marcén R y Morris PJ: Ciclosporina: La experiencia de Oxford. *Nefrología*, 6:57-64, 1986.
3. Cohen DJ, Benvenisty AI, Cianci J y Hardy MA: OKT3 prophylaxis in cadaveric kidney transplant recipients with delayed graft function. *Am J Kid Dis*, 14 (Suppl. 2):19-27, 1989.

4. Halloran P, Aprile M y Farewell V, for the Ontario renal transplant reseach group: Factors influencing early renal function in cadaver kidney transplants. *Transplantation*, 45:122-127, 1988.
5. Novick CA, Ho-Hsieh, Steinmuller D, Strem SB, Cunningham RJ, Steinhilber D, Goormastic M y Buszta C: Detrimental effect of cyclosporine on initial function of cadaver renal allografts following extended preservation. *Transplantation*, 42:154-158, 1986.
6. Ricart MJ, Andreu J, Oppenheimer F, Vilardell J, Sans A y Orihuela S: Acute renal failure after renal transplantation under various immuno-suppressive regimens. *Transplant Proc*, 20, 5 (Suppl. 6):36-37, 1988.
7. Thistlethwaite JR, Heffron TG, Stuart JK, Buckingham M y Stuart FP: Selective OKT3 induction therapy in adult cadaveric-donor renal transplant recipients. *Am J of Kid Dis*, XIV, 5 (Suppl. 2):28-34, 1989.
8. Weimar W, Baumgartner D, Hendriks GF, Hesse CJ, Balk A, Simoons ML y Bos E: The prophylactic use of Orthoclone OKT3 in kidney and heart transplantation. *Transplant Proc*, 20, 5 (Suppl. 6):96-100, 1988.
9. Cho SI, Bradley JW, Monaco AP y Tilney NL: Comparison of kidney transplant between patients treated with cyclosporine and those treated with azathioprine and antithymocyte globulin. *Am J Surg*, 147:518-523, 1984.
10. Monaco AP: Renal prophylaxis with Orthoclone OKT3 in the United States. *Transplant Proc*, 21, 6 (Suppl. 2):7-13, 1989.
11. Shield CF III: Use of OKT3 as prophylaxis in cadaver renal transplantation. *Transplant Proc*, 21, 6 (Suppl. 2):15-18, 1989.
12. Arias M, Canga E, Zubimendi JA, De Bonis E, De Francisco AL, Sanz S y Cotoruelo J: En *Symposium ciclosporina en trasplante renal*. Edika-Med. Barcelona, pp. 45-53, 1989.
13. Stiller C: The Canadian trial of cyclosporine: cyclosporine therapy compared to standard immunosuppression in renal transplant: an exploration of nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 15:2479-2484, 1983.
14. Opelz G (Collaborative Transplant Study): The influence of ischemia and HLA-DR matching and cyclosporine-treated cadaver kidney grafts. *Transplant Proc*, 17:1478-1482, 1985.
15. Weir MR, Klassen DK, Shen SY, Sullivan D, Buddemeyer EU y Handwerger BS: Acute effects of intravenous cyclosporine on blood pressure, renal hemodynamics and urine prostaglandin production of healthy humans. *Transplantation*, 49:41-47, 1990.