

Importancia clínica del fracaso renal agudo en pacientes con trasplante hepático tratados con ciclosporina A

C. García Cantón, J. M. Morales, G. Fernández-Zatarain, A. Andrés, R. Sánchez, G. Hernández, I. Farías, C. Loínaz*, R. Gómez*, M. Marcello*, I. García*, E. Moreno* y J. L. Rodicio

Unidad de Trasplante Renal. Servicios de Nefrología y * Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Organos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense. Madrid.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue conocer la incidencia, características clínicas y evolución del fracaso renal agudo en pacientes con trasplante hepático ortotópico tratados con ciclosporina A. Para ello se revisó la evolución de 163 trasplantes hepáticos ortotópicos en 143 pacientes adultos realizados en el Hospital 12 de Octubre entre marzo de 1986 y febrero de 1991. Se definió fracaso renal agudo como un aumento de la creatinina sérica por encima de 3 mg/dl o un incremento de un 50% de sus valores previos si existía insuficiencia renal. Se produjo fracaso renal agudo en 27 casos (16,4%). La etiología fue multifactorial en 24 casos (89%), y los principales factores implicados fueron la hipotensión arterial (80%), mala función hepática/rechazo (48%), nefrotoxicidad por ciclosporina A (55%), sepsis (37%) y administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos (29%). El momento de presentación suele ser precoz, presentándose el 74% de los casos en la primera semana postrasplante. Dieciocho casos cursaron con oliguria y nueve cursaron como un fracaso renal agudo no oligúrico. El 62,9% de los casos requirió soporte de diálisis y/o ultrafiltración. La nefrotoxicidad por ciclosporina A fue un factor etiológico importante en el fracaso renal siendo de utilidad el monitorizar sus niveles sanguíneos y la EFNa. En varios casos se observó, en presencia de nefrotoxicidad por ciclosporina A, un patrón urinario con Na < 20 mEq/l y EFNa < 1%. De los 27 pacientes, 10 murieron durante el episodio de insuficiencia renal aguda el resto recuperó la función renal entre cinco y veinticuatro días. La supervivencia de los pacientes con fracaso renal agudo fue discretamente inferior que la de los trasplantados hepáticos sin fracaso renal (59% vs. 75%).

Concluimos que el fracaso renal agudo tras el trasplante hepático es una complicación grave, relativamente frecuente, de aparición precoz y de etiología multifactorial. La nefrotoxicidad por ciclosporina A es un factor etiológico a tener en cuenta y por ello su diagnóstico precoz es importante. En este sentido, en ausencia de fallo hepático, la EFNa, junto con los niveles de ciclosporina A, pueden ser útiles para el manejo y diagnóstico de la nefrotoxicidad funcional por ciclosporina A.

Palabras clave: **Fracaso renal agudo. Trasplante hepático ortotópico. Ciclosporina A.**

Correspondencia: J. M. Morales Cerdán.
Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal.
Hospital 12 de Octubre.
Carretera de Andalucía, km 5,400.
28041 Madrid.

CLINICAL RELEVANCE OF ACUTE RENAL FAILURE IN CYCLOSPORINE TREATED PATIENTS LIVER TRANSPLANTATION

SUMMARY

The aim of this study was to know the incidence, characteristics and clinical course of the acute renal failure on liver transplanted patients, treated with cyclosporine. We studied 163 orthotopic liver transplants in 143 adult patients, performed in our hospital between March 1986 and February 1991. Acute renal failure was defined when serum creatinine was more than 3 mg/dl or when it was evident an increment of 50 % of its previous values when renal failure was previously present. Acute renal failure was seen in 27 cases (16.4 %). The etiology was multifactorial in 24 (89 %) and the main etiologic factors were: arterial hypotension (80 %), poor liver function or rejection (48 %), cyclosporin nephrotoxicity (55 %), sepsis (37 %) and the administration of potential nephrotoxic drugs (29 %). Impairment of renal function usually appeared early, in the first week posttransplant in 74 % of the cases. Eighteen cases showed oliguria and 9 were non oliguric. In 62.9 % of the cases dialysis and/or ultrafiltration were necessary. Cyclosporine nephrotoxicity was an important etiologic factor (55 % of the cases). In this way, fractional excretion of sodium and cyclosporine blood levels were of great usefulness for its diagnosis. Ten patients died during the episode of acute renal failure. In the remaining patients, renal function recovery was observed between 5 y 24 days. Survival rate in patients with renal failure was a little bit lower than patients without renal impairment (59 % vs. 75 %; $p < 0,01$). In summary, acute renal failure is a frequent and severe complication after liver transplantation. The etiology usually is multifactorial and frequently appears in the clinical context of liver failure, sepsis or hemodinamic alterations. Also it is important to make a careful diagnosis of cyclosporin nephrotoxicity, another potential complication that can explain renal disfunction easily reversible after cyclosporine dose is adjusted.

Key words: **Acute renal failure. Orthotopic liver trasplantation. Cyclosporine A.**

Introducción

El trasplante hepático (TH) se ha instaurado en las últimas décadas en la práctica clínica como tratamiento de un gran número de enfermedades hepáticas irreversibles agudas y crónicas^{1,2}. Es cada vez mayor el número de TH realizados en el mundo, incluido nuestro país, donde en 1990 se realizaron 313 TH y en el primer semestre de 1991 se había incrementado en un 30 % con respecto al mismo período del año anterior³, lo cual, como se comunicó en el Meeting de la Eurotransplant Foundation (Leiden, 28-9-91) coloca a España como uno de los países del mundo con mayor número de trasplantes hepáticos por millón de habitantes (tabla I).

Desde la introducción de la ciclosporina A (CyA) como medicamento inmunosupresor, los resultados del TH han mejorado sensiblemente, siendo actualmente la supervivencia a los cinco años del 55 al 85 % según las series^{4,5}. El efecto secundario más importante de la CyA es la nefrotoxicidad, que puede favorecer la presencia de fracaso renal agudo (FRA) tras el TH.

El FRA es frecuente tras el TH, siendo la incidencia de hasta un 50 % en algunas series, y son múltiples los fac-

tores implicados, principalmente inestabilidad hemodinámica durante la cirugía, mala función hepática, sepsis, uso de drogas potencialmente nefrotóxicas como los aminoglucósidos y la ciclosporina A⁶⁻⁹.

Es bien conocido que el FRA es una complicación severa en estos pacientes, por lo que es importante su prevención y adecuado manejo. El objetivo del presente estudio fue conocer la incidencia, características clínicas y evolución del FRA en pacientes con TH inmunosuprimidos con CyA.

Tabla I. Trasplante hepático en Europa en 1990

	Por mill.
Eurotransplant.....	6,1
Francia.....	11,8
Reino Unido.....	5,9
Italia.....	2,1
Escandinavia	3,9
España.....	8,1
EE. UU. (USA)	10,8

Meeting Eurotransplant, Leiden, 28/9/91.

Material y métodos

Pacientes

Se ha estudiado la evolución de 163 TH ortotópicos en 143 pacientes adultos realizados en nuestro hospital entre marzo de 1986 y febrero de 1991, 89 varones y 54 mujeres, con edades comprendidas entre quince y sesenta y dos años (media, 32 ± 10).

La etiología de la enfermedad hepática primitiva queda reflejada en la figura 1, siendo sobre todo de causa alcohólica.

Técnica quirúrgica del Tx hepático

La técnica quirúrgica ha sido descrita previamente con detalle^{10,11}. Resumimos aquí los aspectos más importantes de la intervención en el receptor. Consistió primero en realizar una hepatectomía. Posteriormente se realiza la anastomosis cava-cava suprahepática, la cava-cava infrahepática, la anastomosis porta-porta y la anastomosis arterial, que en la mayoría de los casos fue única, necesitando en menos del 5 % doble anastomosis por la existencia de arteria hepática doble.

La reconstrucción de la vía biliar se realizó mediante coledocostomía terminoterminal, dejando un tubo de Kehr de silicona a través del colédoco del receptor con la rama ascendente a través de la anastomosis biliar. Si no se podía utilizar la vía biliar del receptor, se realizó derivación biliodigestiva.

A partir del trasplante número 100 se ha dejado de utilizar bypass venovenoso durante la fase anhepática en todos los pacientes, ya que prolonga el tiempo operativo y el costo, utilizándose sólo en aquellos en que se consideró necesario.

La duración media de la intervención desde que el equipo de extracción sale para realizar la intervención en el donante hasta que el receptor es transferido a la unidad de cuidados intensivos osciló entre diez y dieciséis horas. Destacamos los altos requerimientos transfusionales durante la cirugía, siendo la media de unidades de san-

gre de 16,7, con límites entre 1 y 104, y de unidades de plasma, de 17,97, con límites entre 3 y 66.

Sólo un paciente requirió diálisis durante la cirugía.

Protocolo inmunosupresor

Intraoperativo: Metilprednisolona, 500 mg al inicio de la cirugía, otros 500 mg tras la reperusión y posteriormente 250 mg cada seis horas.

Postoperatorio

— Prednisona a dosis de 2 mg/kg/día, con reducción progresiva de la dosis desde el tercer día hasta mantener una dosis de 0,6 mg/kg/día hacia el séptimo u octavo día.

— CyA en dosis inicial intravenosa de 2 a 4 mg/kg/día, pasando a vía oral cuando toleran a dosis entre 7 y 14 mg/kg/día, modificando las dosis según los niveles sanguíneos de CyA (RIA, 300–800 ng/dl) y los eventuales efectos secundarios.

— En 30 trasplantes se añadió a lo anterior un ciclo de ATGAM; en 20 trasplantes, un ciclo de OKT3, y 64 trasplantes recibieron triple terapia con azatioprina.

Criterios diagnósticos

— FRA se definió arbitrariamente como un aumento de la Cr sérica por encima de 3 mg/dl o un incremento mayor de un 50 % de los valores previos si existía insuficiencia renal.

— FRA asociado a hipotensión durante la cirugía cuando existió inestabilidad hemodinámica durante la intervención, apareciendo el FRA en las cuarenta y ocho horas siguientes a la cirugía.

— FRA asociado a sepsis cuando surgió en el seno de fiebre, hipotensión, taquicardia y cultivos positivos.

— FRA por nefrotóxicos cuando ocurrió concomitantemente a la administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos, como aminoglucósidos, anfotericina B, fos-carnet.

— FRA por nefrotoxicidad por CyA cuando se produjo disminución de diuresis, aumento de creatinina y niveles elevados de ciclosporina, con mejoría al disminuir la dosis.

— FRA asociado a fallo hepático/rechazo cuando se produjo con signos de fracaso hepático, como aumento de bilirrubina, transaminasas, disminución de albúmina y del tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía, iniciándose para el diagnóstico etiológico de la alteración hepática un estudio de la vía biliar (ecografía, isótopos, colangiografía), del parénquima (ecografía, TAC, biopsia) y vascularización (isótopos y arteriografía).

— FRA multifactorial cuando concurren varias de las categorías descritas anteriormente.

Resultados

En 163 TH se produjo FRA en 27 casos (16,4 %); todos excepto cuatro presentaban previamente al trasplante una

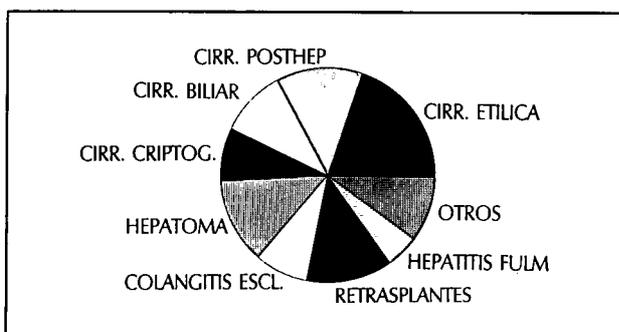


Fig. 1.—Etiología de la enfermedad hepática primitiva en el grupo global de trasplantados.

función renal normal. De los que presentaban función renal alterada dos eran por síndrome hepatorenal y tenían creatininas previas de 1,5 y 2,5 mg/dl. Los otros dos necesitaron ser retrasplantados por fallo hepático en el primer trasplante, presentando en el momento del retrasplante creatininas de 2,7 y 4 mg/dl por hipotensión y shock, precisando este último diálisis intraoperatoriamente.

La enfermedad hepática primitiva en los 27 casos de FRA fue: ocho, cirrosis etílica; cuatro, cirrosis poshepatitis; dos, cirrosis criptogénica; seis, retrasplantes; dos, hepatitis fulminante; dos, hepatoma; uno, colangitis esclerosante primaria; uno traumatismo hepático, y uno, síndrome de Budd-Chiari.

La etiología del FRA fue multifactorial en 24 casos (89 %) y los principales factores implicados fueron: hipotensión arterial (80 %), mala función hepática/rechazo (48 %), nefrotoxicidad por CyA (55 %), sepsis (37 %), administración de fármacos potencialmente nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet (29 %).

Las características clínicas del FRA fueron las siguientes: la presentación del FRA en la mayoría de los casos fue precoz tras el TH, en la primera semana postrasplante, 20 casos (74 %), siendo tardíos los siete restantes, cinco en los tres primeros meses postrasplante y dos entre el tercer mes y el año. La media de la Cr sérica máxima durante el FRA fue de $4,3 \pm 1,02$ mg/dl. De los 27 casos, 17 (62,9 %) requirieron diálisis y/o ultrafiltración. Uno de los casos de retrasplante con FRA durante el primer trasplante requirió diálisis intraoperatoria, por hiperpotasemia, durante la intervención para el segundo trasplante. En 18 casos, el FRA cursó con oliguria, siendo en los nueve restantes un FRA no oligúrico, destacando que, en general, los casos que cursaron con oliguria presentaron un FRA más severo, prolongado y con mayor requerimiento de diálisis y/o ultrafiltración (fig. 2). Cuando se requirió diálisis intraoperatoriamente, en el postoperatorio inmediato o en pacientes con mala coagulación por insuficiencia hepática se utilizó diálisis convencional, pero para limitar al máximo la cantidad de heparina se usaron dializadores

de fibra EVAL con lavados frecuentes del dializador con suero salino. Si el paciente presentaba buena función hepática se usó diálisis convencional con dosis de heparina estándar y controles por el tiempo de cefalina.

En cinco casos se objetivó en presencia de FRA un patrón urinario prerrenal, con $Na < 20$ mEq/l y $EFNa < 1$ % y niveles de CyA elevados. Es interesante destacar que sólo uno de ellos presentaba fallo hepático y que en tres de los restantes el fracaso fue tardío, después del segundo mes, y la CyA fue el único factor etiológico evidente. En estos casos fue generalmente debido a interacción medicamentosa, obteniéndose una mejoría de función renal al disminuir la dosis de CyA y objetivar una disminución de sus niveles sanguíneos.

Los dos casos de FRA tardío (tres meses-un año) fueron por nefrotoxicidad por drogas. El primero de ellos (fig. 3) en un TH con buena evolución que en el día +174 recibe tratamiento con ketoconazol, produciéndose por interacción medicamentosa una elevación de los niveles de CyA por encima del rango terapéutico. Al mismo tiempo se evidenció una disminución de la diuresis, aumento de Cr sérica por encima de 4 mg/dl, Na urinario < 20 mEq/l y $EFNa < 1$ %. Al disminuir la dosis de CyA y volver los niveles a rango terapéutico se obtuvo de inmediato aumento de la diuresis con disminución de Cr sérica y aumento del Na urinario. El otro caso (fig. 4) es un TH en su día +325 que comienza tratamiento con foscarnet por una hepatitis crónica del injerto por virus B. Manteniendo niveles de CyA en rango terapéutico se produce al quinto día de tratamiento un aumento de la Cr sérica sin disminución de la diuresis y con eliminación de Na urinario alta. Tras suspender el foscarnet, la función renal se recuperó en diez días. En este caso, típico de nefrotoxicidad inducida por foscarnet, la CyA probablemente favoreció la toxicidad por dicha droga.

En cuanto a la evolución, diez pacientes murieron durante el episodio de FRA; la mayoría a consecuencia de fracaso hepático, shock o sepsis. Los restantes pacientes recuperaron la función renal entre cinco y veinticuatro días después de haberse instaurado. La supervivencia de los pacientes con FRA fue discretamente menor que la de los pacientes con TH sin FRA (59,2 % vs. 75 %; $p < 0,1$).

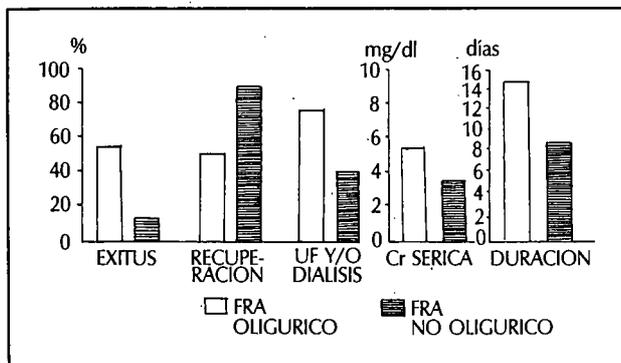


Fig. 2.—El FRA oligúrico presentó mayor duración, severidad y requerimiento de diálisis que el FRA no oligúrico.

Discusión

El trasplante hepático es una realidad terapéutica en las hepatopatías graves, con resultados excelentes^{1,2,5}. Entre otras complicaciones, el fracaso renal agudo es un hecho relativamente frecuente en estos enfermos.

En nuestra serie, el FRA después del TH fue una complicación relativamente frecuente y severa, asociada a una mayor mortalidad; esto puede ser debido a que el FRA surge frecuentemente en el contexto de importantes complicaciones clínicas, como pobre función del injerto, sepsis o alteraciones hemodinámicas, las cuales de por sí empeoran el pronóstico del trasplante hepático.

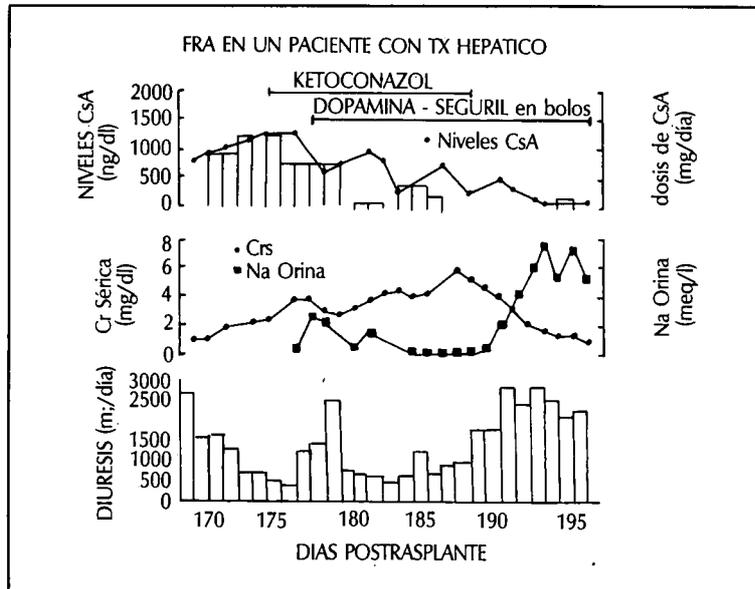


Fig. 3.—FRA en un paciente con Tx hepático por nefrotoxicidad por ciclosporina A, debido a interacción con ketoconazol.

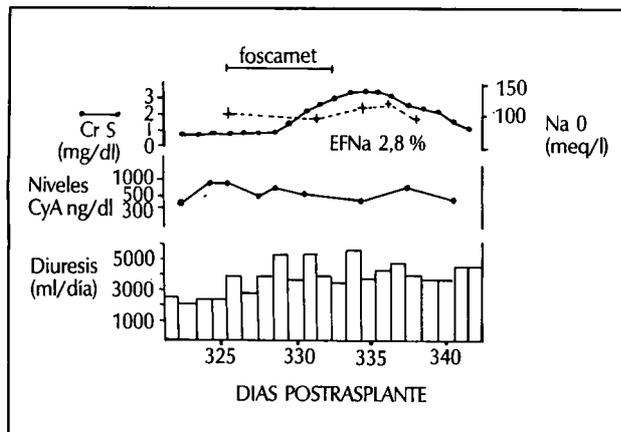


Fig. 4.—FRA en un paciente con Tx hepático por nefrotoxicidad por foscarnet.

En cuanto a la incidencia de FRA, es algo menor en nuestra serie que en otras series publicadas, en algunas de las cuales ronda el 50%^{6,7}. Esto podría ser explicado por ser menores las dosis de CyA empleadas y por diferencias en los criterios de definición del FRA.

Como ya se ha comentado, el pico de mayor incidencia de FRA es la primera semana pos-TH, lo cual es lógico dadas las características de la cirugía y los problemas hemodinámicos durante la misma. De hecho, aunque la etiología en la mayoría de los casos es multifactorial, el factor más importante es la inestabilidad hemodinámica durante la cirugía.

Un aspecto interesante, ya descrito por otros autores⁶ y que se confirma en nuestra serie, es la escasa incidencia de FRA en los pacientes en los que la enfermedad primaria es una enfermedad colestática crónica, como, por

ejemplo, la cirrosis biliar primaria; por el contrario, las que mayor incidencia presentan son la cirrosis etílica y los retransplantes (fig. 5). La explicación a esto puede ser que la situación clínica y función hepática previa al trasplante es peor en estos pacientes, asociándose a mayor incidencia de hipotensión arterial y mayores requerimientos transfusionales durante la cirugía.

Con la introducción de la CyA como droga inmunosupresora en el TH, los resultados han mejorado espectacularmente¹. Sin embargo, es bien conocido que el principal efecto adverso de la CyA es la nefrotoxicidad¹²⁻¹⁴, comprobándose en distintos trabajos la influencia de la CyA en el fracaso renal del TH tanto precozmente^{9, 15-17} como a largo plazo¹⁸⁻²⁰.

En nuestra serie hemos estimado que la nefrotoxicidad por CyA ha intervenido en un 55% de los casos con FRA.

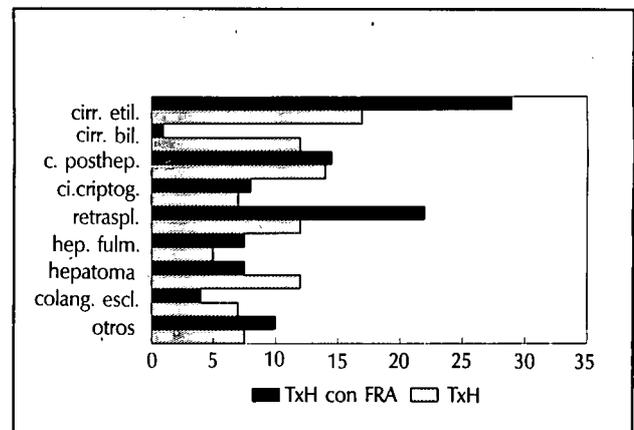


Fig. 5.—Comparación de la enfermedad hepática primitiva entre el grupo general de trasplantados y el grupo que presenta FRA.

Una característica distintiva que hemos encontrado en cinco de los casos con FRA y niveles elevados de CyA es un patrón urinario con $\text{Na} < 20 \text{ mEq/l}$ y $\text{EFNa} < 1\%$ acompañado de oliguria, patrón que hemos descrito como característico de nefrotoxicidad por CyA en pacientes con trasplante renal²¹. Todos estos pacientes presentaban niveles elevados de CyA, sólo uno presentaba fallo hepático y tres de ellos presentaban tan sólo la nefrotoxicidad por CyA como causa aparente del FRA, no presentando en ese momento ninguna de las posibles causas descritas de EFNa baja como situación prerrenal, rabiomiolisis²², insuficiencia cardíaca²³, obstrucción del tracto urinario²⁴, nefritis intersticial inmunoalérgica por drogas²⁵ o el uso de contraste radiológico²⁶. Este aspecto nos parece importante, ya que, aparte de ser un índice de utilidad clínica para el manejo del FRA en pacientes trasplantados tratados con CyA, refleja, como ya han referido otros autores, una adecuada función tubular en el manejo del sodio^{8,27}, lo cual, junto a la rápida resolución del FRA al disminuir los niveles modificando las dosis, apoya la influencia de factores hemodinámicos y vasculares en la nefrotoxicidad aguda por CyA más que una toxicidad tubular directa. En este sentido nos parecen muy ilustrativas las diferencias entre los dos casos de FRA tardío descritos. En el caso de la interacción ketoconazol-ciclosporina, el deterioro de la función renal fue probablemente debido a vasoconstricción inducida por CyA; la EFNa baja y la rápida restauración de diuresis y función renal al retornar los niveles de CyA a la normalidad apoyan esta hipótesis. Sin embargo, en el caso de interacción foscarnet-ciclosporina, la toxicidad renal probablemente es debida a efecto tóxico directo del foscarnet sobre el túbulo renal²⁸, siendo el patrón más característico de necrosis tubular aguda por nefrotóxicos, empezando el deterioro a los cinco días de tratamiento, sin oliguria, con EFNa alta y tardando una semana en recuperarse después de suspendido el fármaco.

En resumen, el FRA después del TH es una relativamente frecuente y grave complicación que suele aparecer en el contexto de fallo hepático, sepsis o alteraciones hemodinámicas. También es importante tener en cuenta la posibilidad de nefrotoxicidad por CyA, que puede ser otra potencial complicación que explique la frecuente disfunción del riñón y que puede ser fácilmente reversible después de ajustar las dosis.

Bibliografía

- Maddrey WC y Van Thiel DH: Liver transplantation: An overview. *Hepatology*, 8:948-959, 1988.
- Bismuth H, Ericzon BG, Rolles K, Castaing D, Otte JB, Rige B y Sloof M: Hepatic transplantation in Europe. First report of the European liver transplant registry. *Lancet*, 19:674-676, 1987.
- Memoria 1990. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Busuttill RW, Goldstein LI, Danovitch GM, Ament ME y Memsic LD: Liver transplantation today. *Ann Intern Med*, 104:377-389, 1986.
- Scharschmidt BF: Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology*, 4:95-101, 1984.
- Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, El-Lankany S, Starzl TE y Van Thiel DH: Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*, 93:148-156, 1987.
- Klintmalm GB, Iwatsuki S y Starzl: Nephrotoxicity of ciclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet*, 1:470-471, 1981.
- Powell-Jackson PR, Young B, Calne RY y Williams R: Nephrotoxicity of parenterally administered cyclosporine after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 36:505-508, 1983.
- O'Grady JG, Forbes A, Rolles K, Calne RY y Williams R: An analysis of cyclosporine efficacy and toxicity after liver transplantation. *Transplantation*, 45:575-579, 1988.
- Moreno E, Landa I, Calleja J, Gómez M, Jover JM, Arias J, Pérez F, Riaño B, Moral P, Guillén F, Manzanares J, Urruzuno P, Montero A, Mar F, Cisneros C, Solís JA, Castellanos G, Martínez A, Santos L, Arenas J, Rivera C, Casanuevas M y Leite C: Resultados del homotrasplante ortotópico clínico. *Gastroenterología y hepatología*, 12:192-201, 1989.
- Moreno E, García I, González I, Gómez R, Loinaz C, Riaño D, Bercedo J, Pérez F, Ibáñez J, Moral P, Castellanos G, Vorwald P, Guillén F, Palma F, Dávila P, Maffettone V, Solís JA, Cisneros C y Trombatore G: Trasplante hepático ortotópico: Resultados del Hospital 12 de Octubre. *Rev Esp Enf Digest*, 78:295-302, 1990.
- Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med*, 321:1725-1738, 1989.
- Bennett WM: Basic mechanism and pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc*, 17:297-302, 1985.
- Kahan BD: Clinical summation. An algorithm for the management for patients with cyclosporine-induced renal dysfunction. *Transplant Proc*, 17:303-308, 1985.
- Burdick JF, Colombani PM, Pitt HA, Perler BA, Merrit WY, Crandall BC, Mitchell MC, Herlong HF y Williams GM: Overcoming early cyclosporine nephrotoxicity after liver transplantation. *Transplant Proc*, 21:2236-2237, 1989.
- Gonwa TA, Poplawski SC, Husberg BS, Nery JR y Klintmalm GB: Cyclosporine nephrotoxicity in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*, 20 (supl.), 3:401-404, 1988.
- Klompaker IJ, Haagsma EB, Gouw AS, Verwer R y Sloof MJ: Azathioprine and prednisolone immunosuppression versus maintenance triple therapy including cyclosporine for orthotopic liver transplantation. *Transplantation*, 48:814-818, 1989.
- Wheatley HC, Datzman M, Williams JW, Miles DE y Hatch FE: Long-term effect of cyclosporine on renal function in liver transplant recipients. *Transplantation*, 43:641-647, 1987.
- Poplawski S, Gonwa T, Goldstein R, Husberg BS y Klintmalm: Long term nephrotoxicity in liver transplantation. *Transplant Proc*, 21:2469-2471, 1989.
- McDiarmind SV, Ettenger RB, Fine RN, Busuttill RW y Ament ME: Serial decrease in glomerular filtration rate in long term pediatric liver transplantation survivors treated with cyclosporine. *Transplantation*, 47:314-318, 1989.
- Morales JM, Andrés A, Alcázar JM, Prieto C, Díaz de Tueste I, Ruilope LM y Rodicio JL: Usefulness of fractional excretion of sodium as index of cyclosporine nephrotoxicity in renal transplantation. *Transplant Proc*, 20 (supl.), 3:691-699, 1988.
- Steiner RW: Interpreting the fractional excretion of sodium. *Am J Med*, 77:699-702, 1984.
- Steiner RW: Low fractional excretion of sodium in myoglobinuric renal failure. *Arch Intern Med*, 142:1216-1217, 1982.
- Hoffmann LM y Suki WN: Obstructive uropathy mimicking volume depletion. *JAMA*, 236:2096, 1976.
- Van Ypersele de Strihou C: Acute oliguric interstitial nephritis. *Kidney Int*, 16:751, 1979.
- Fang LS, Sirota RA, Ebert TH y Lichtenstein: Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch Intern Med*, 140:531-533, 1980.
- Curtis JJ y Laskow: Cyclosporine-induced nephrotoxicity: pathophysiology of decreased blood flow. *Transplant Proc*, 20:540-543s, 1988.
- Deray G, Martínez F, Katlama C, Levatier B, Beaufilets H, Danis M, Rozenheim M, Baumelou A, Dohin E, Gentilini M y Jacobs C: Foscamet nephrotoxicity: Mechanism, Incidence and Prevention. *Am J Nephrol*, 9:316-321, 1989.