

## REVISION

*Aspectos actuales del trasplante renal: El uso de la ciclosporina*

J. Stewart Cameron

Guy's Hospital. Londres.

**¿A quién hay que trasplantar?**

El trasplante es reconocido hoy en día como la mejor forma de tratamiento para insuficiencia renal terminal, con mejor rehabilitación y una mortalidad comparable a la de cualquier tipo de diálisis, como se ha comprobado recientemente. Incluso en los viejos, el trasplante puede realizarse con seguridad y éxito, aunque ha sido poco explotado en este grupo de edad, con las excepciones de Noruega y Reino Unido.

**¿Cuál es el régimen inmunosupresor óptimo?**

La respuesta breve a esta pregunta es que, por supuesto, ninguno; esto es, la respuesta a un trasplante con éxito reside en la inducción de tolerancia específica en el huésped hacia el aloinjerto particular que lleve implantado, sin alteración alguna en el resto del repertorio de sus respuestas inmunes. Hasta que conocamos el sistema inmune lo suficientemente bien como para probar e inducir tal tolerancia se tiene que usar algún tipo de manipulación del conjunto del sistema inmune para anular la reacción dirigida hacia antígenos que reconoce como «extraños». Nuestra tarea se hace aún más difícil debido a nuestra ignorancia de lo que conduce y realiza el ataque inmune sobre el riñón aloinjertado, es decir, el rechazo. Un clínico podría señalar que casi todo lo que sabemos con certeza sobre el rechazo fue enunciado por sir Peter Medawar hace treinta años: que es un fenómeno inmune, relacionado principalmente con la inmunidad celular más que con anticuerpos —aunque estos últimos no son de ninguna manera ino-

centes— y que puede ser suprimido en parte por el tratamiento con corticosteroides.

Claramente, el reconocimiento de la «condición de extraño» es el primer paso, y algún procesamiento del antígeno extraño del aloinjerto debe tener lugar. Ni tan sólo el sitio donde se produce este procesamiento es conocido con certeza, aunque parece estar dentro del injerto en órganos sólidos, como el riñón, en lugar de estar localizado en los ganglios linfáticos de drenaje, como en el rechazo de la piel. A continuación se da la señal para la movilización del ataque. Ambos procesos son mediados por las llamadas células presentadoras de antígeno, particularmente macrófagos/monocitos. Recientemente se ha despertado gran interés en las llamadas células «dendríticas» o «interdigitantes», que yacen en el intersticio en relación tanto con los glomérulos como con los túbulos y los capilares peritubulares. Estas son las análogas de las células «con vello» o «peludas» en la circulación y de las células de Langerhans en la piel<sup>1</sup>. Todas estas células —y los macrófagos— expresan en sus superficies antígenos del MHC de la clase II, esto es, HLA-DR, DC y DQ<sup>2, 3</sup>. Además, en el hombre (pero no en los roedores) el HLA-DR se expresa en pequeñas cantidades por el endotelio vascular dentro del riñón. Finalmente, hay macrófagos residentes derivados originariamente de la médula ósea, presentes en el mesangio glomerular.

La posición referente a las células presentadoras de antígeno se hace más complicada por el hecho de que la expresión del DR es variable, estando muy aumentada por toda una serie de estímulos, y en particular por el interferon gamma producido durante las infecciones. Durante tal estimulación, la expresión del HLA-DR también se ve en las células tubulares renales<sup>4</sup>. La importancia de los antígenos del MHC de la clase II es que parecen jugar un papel esencial en el siguiente paso de la inducción de la respuesta inmune, que comprende la preparación de células T helper o inductoras, de manera restringida por el MHC, entre la célula presentadora de antígeno y las células T; más tarde células citotóxicas, capaces de ataque directo sobre los tejidos, maduran y se producen células productoras de anticuerpo. Los detalles de esto<sup>5</sup> van más allá del propósito de este artículo, pero comprenden la expansión de clones de células T comprometidas, y es en este proceso de expansión activa en las fases precoces de la respuesta inmune

Esta conferencia fue pronunciada en la XVII Reunión de la Sociedad de Nefrología, en Las Palmas de Gran Canaria, el 30 de octubre de 1985, y su publicación ha sido posible gracias a una ayuda de Gambro, S. A.

Correspondencia: Professor J. S. Cameron.  
Clinical Science Laboratories.  
17th Floor Guy's Tower.  
Guy's Hospital.  
London Bridge.  
London SE1 9RT.  
Reino Unido.

**Tabla I.** Trasplante de adultos en el Hospital Guy's. Mortalidad (1967-1984)

Año	Enfermos trasplantados	Muertes precoces	% Mortalidad	Comentarios
1967-72	81	43	53	
1973	25	12	44	
1974	41	19	46	
1975	35	10	28	
1976	34	7	20	Se empiezan transfusiones de rutina.
1977	42	6	14	
1978	43	5	11	Se empieza protocolo dosis alta versus dosis baja.
1979	43	3	7	
1980	59	6	10	
1981	48	4	8	
1982	46	4	9	Prednisona a dosis bajas.
1983*	43	2	5	
1984*	62	2	3	Ciclosporina A en todos los pacientes.
	602			

\* Incluye ocho diabetes (10 %); pacientes > sesenta años trasplantados durante todos los años; > setenta años en los últimos quince años.

en el que parece que actúa el interesante agente inmunosupresor ciclosporina A (ciclosporina)<sup>6</sup>. Este es un endocapéptido cíclico producido por algunos grupos de hongos durante las guerras internas que llevan a cabo estos organismos; era un posible antibiótico que fue estudiado en primer lugar por Borel hace ahora más de diez años, y sus efectos inmunosupresores se descubrieron incidentalmente durante una operación de «screening».

No parece haber dudas de que la ciclosporina A ha revolucionado el trasplante de órganos, particularmente en los campos de la implantación de corazón, pulmón, páncreas e hígado. Su impacto en el trasplante renal ha sido más modesto<sup>7-10</sup>, quizá porque los resultados usando inmunosupresión convencional han ido mejorando progresivamente durante la última década<sup>11</sup>; nuestros propios resultados se muestran en la tabla I. Las razones para esta mejora no están completamente esclarecidas, pero entre diversos candidatos posibles se encuentran: a) el uso de transfusiones pretrasplante —utilizadas regularmente en nuestra propia unidad desde 1977—, y b) el uso de dosis más modestas de prednisolona tras el trasplante, después de que toda una serie de ensayos (incluyendo uno nuestro)<sup>12</sup> demostraron que los regímenes de dosis altas no sólo no mejoraban los resultados, sino que también conducían a una incidencia inaceptablemente alta de efectos secundarios, principalmente infecciones. En algunos ensayos la supervivencia del injerto incluso parecía ser peor con el régimen de dosis altas de prednisolona a través de una eliminación de clones de células supresoras que mantienen al injerto en su lugar.

Durante 1983, en toda Europa se realizaron 1.491 trasplantes cadavéricos usando azatioprina y prednisolona, con una supervivencia del injerto a los nueve meses del 68.%; la supervivencia del injerto en re-

ceptores tratados con ciclosporina A (n = 573) fue del 81 %; ambos resultados se refieren a un año de seguimiento; estos datos son típicos de los que se obtienen en la mayoría de centros de todo el mundo, pero comprenden mayor número de pacientes. Dos tercios de las unidades europeas estaban usando ciclosporina al final de 1983. En general, cuanto peores sean los resultados usando inmunosupresión convencional con azatioprina y prednisolona, mayor es la mejora alcanzada usando ciclosporina A. Nuestra supervivencia a un año fue del 68 % usando azatioprina y del 88 % usando ciclosporina.

Por tanto, parece haber pocas dudas de que la ciclosporina A ha llegado para quedarse, y en realidad con resultados a corto plazo regularmente por encima del 80 %, y por encima del 90 % en algunas unidades, será difícil demostrar, aunque sólo sea sobre una base estadística, que cualquier régimen nuevo es mejor, a no ser que se puedan continuar organizando estudios cooperativos muy grandes.

Aparte de su coste (alrededor de 1.750-2.000 libras esterlinas por año, según la dosis usada), los principales problemas con la ciclosporina son su farmacocinética difícil, caracterizada por un estrecho margen terapéutico, y específicamente su nefrotoxicidad<sup>6, 14, 15</sup>. La ciclosporina A se absorbe de modo variable y mal (15 %), y al ser liposoluble, el contenido de grasas y naturaleza de la dieta pueden causar considerables variaciones en la absorción. Una vez absorbida es captada ávidamente por las membranas lipídicas de manera que la mayoría de la ciclosporina A circulante está fijada a los leucocitos y hematíes. Probablemente se metaboliza por uno de los enzimas microsómicos P 450 del hígado, y aparte de variaciones en el ritmo de oxidación determinadas genéticamente, este sistema es notoriamente susceptible de ser influenciado por otras dro-

gas que pueden afectar el sistema P.450, ya sea incrementando o disminuyendo su actividad. La tabla II enumera algunas de las drogas que se han identificado que afectan al metabolismo de la ciclosporina o el sistema P.450, pero esta lista es casi con toda certeza incompleta y hay que sospechar que cualquier droga puede interactuar con la ciclosporina. A mientras no se pruebe lo contrario. Nosotros hemos tenido problemas particularmente con la carbamazepina y la rifampicina y con otros inductores bien conocidos del sistema P.450, tales como la difenilhidantoína. Además la ciclosporina A se elimina por la bilis y tiene una amplia circulación enterohepática; uno de nuestro pacientes que desarrolló una fístula biliar después de cirugía sobre las vías biliares nos dio muchos problemas con el ajuste de su dosis intravenosa de ciclosporina A. Cuando es necesario dar la droga endovenosamente, como en los vómitos postoperatorios, es deseable usar la mitad de la dosis adecuada al peso o área corporal y monitorizar los niveles sanguíneos aún con más cuidado de lo habitual.

Sin embargo, la medición de niveles sanguíneos no es fácil en absoluto<sup>16</sup>. Hay entre 15 y 20 metabolitos de la ciclosporina A en la sangre, y no se sabe cuáles (si es que hay alguno) de éstos son inmunosupresores o tóxicos. Estos metabolitos reaccionan de modo variable con el anticuerpo usado para el radioinmunoensayo, que se prepara inmunizando conejos con ciclosporina A conjugada con gammaglobulina. Otros creen que la cromatografía líquida a

alta presión de la ciclosporina es más útil<sup>17</sup>. Muchas unidades, incluyendo la nuestra, ahora miden niveles de ciclosporina en sangre total inmediatamente antes de la siguiente dosis (niveles valle), pero también se usan mucho las concentraciones plasmáticas (que, por supuesto, dan resultados mucho más bajos).

El problema principal al usar ciclosporina A en el trasplante renal es, naturalmente, su *nefrotoxicidad*<sup>15</sup>. La medicación de la misma no está clara (un efecto directo sobre las células tubulares es una hipótesis atractiva, pero hasta ahora se ha acumulado poco evidencia que la apoye<sup>15</sup>). En el momento actual parece más probable que el efecto sobre los túbulos, hasta llegar a inducir necrosis tubular severa, sea el resultado de vasoconstricción intrarenal y, por lo tanto, de isquemia. También hay efectos sobre la coagulación (que se discuten más adelante) y que pueden jugar un papel. A partir de modelos experimentales está claro que la isquemia de otras causas y otras drogas tubulotóxicas pueden interactuar o aumentar el insulto tubular en pacientes tratados con ciclosporina A y, por lo tanto, las otras drogas tienen que usarse con mucho cuidado en todos los receptores. Teniendo en cuenta que la ciclosporina potencia las infecciones, como todas las drogas inmunosupresoras, y ya que varias unidades en el Reino Unido, como la de Birmingham, el hospital Hammersmith y nuestra propia unidad, han tenido pequeñas epidemias de neumonías por *Pneumocystis* tras iniciar el uso de ciclosporina A, ahora nosotros damos cotrimoxazol profilácticamente, dos tabletas diarias, durante los seis primeros meses posttrasplante. Hasta la actualidad no hemos podido identificar ningún efecto adverso de la combinación cotrimoxazol-ciclosporina A.

Por consiguiente, el uso de la ciclosporina A plantea muchos problemas, y si no fuese por su indudable efecto de mejorar los resultados del trasplante renal, probablemente la droga se usaría poco.

El principal problema poco después del trasplante es distinguir los episodios de toxicidad por ciclosporina A de los episodios de rechazo.

### ¿Cómo se puede distinguir entre el rechazo y la nefrotoxicidad por ciclosporina?

Este problema ha sido enfocado de diversas maneras. Los posibles métodos de diferenciación se encuentran listados en la tabla III, y los comentaré en detalle por turnos. Antes, sin embargo, es preciso encontrar algún medio *objetivo* de diagnosticar «rechazo» y «toxicidad por ciclosporina», porque de lo contrario cualquier comparación se convierte meramente en una profecía que tiende a un círculo vicioso, de los cuales se pueden encontrar muchos ejem-

**Tabla II.** Lista de algunas drogas que alteran el metabolismo de la ciclosporina A y afectan sus niveles sanguíneos circulantes

Estas drogas: Reducen los niveles sanguíneos Se necesita <i>aumento</i> de dosis (también reducen los niveles de esteroides):	Estas drogas: Aumentan los niveles sanguíneos. Se necesita <i>reducción</i> de dosis. Peligro de toxicidad:
Rifampicina*	Ketoconazol
Carbamazepina	Valproato
Fenobarbital y primidona	Metilprednisona (agudamente)
Difenilhidantoína (crónica)	Isoniazida*
Penicilinas	Cotrimoxazol
Griseofulvina	Dicumarol
Alcohol (crónico)	Alopurinol
Prednisona (la CYA, recíprocamente, aumenta niveles de prednisona)	Cimetidina
Sulfipirazona	Cloranfenicol
	Alcohol (agudo)
	Amiodarona
	Clorpromacina
	Eritromicina
	Metoprolol
	Metronidazol
	Probenecid

(Por supuesto, esta lista es incompleta.)

\* Cuando se dan juntas predomina el efecto de la rifampicina; es decir; los niveles de CYA *descienden*.

**Tabla III.** Principales métodos de diferenciación entre la nefrotoxicidad por ciclosporina A y el rechazo de aloinjertos renales

	Referencias
Signos clínicos	18, 22
Niveles sanguíneos de ciclosporina A	15, 16, 17, 23
Citología aspirativa con aguja fina	18, 24, 25, 26, 27
Histología de la biopsia por punción	15, 18, 27, 29, 30
Manometría de presiones intrarrenales	31, 32, 33
Subpoblaciones linfocitarias de linfocitos T en sangre periférica	18, 26, 34

**Tabla IV.** Datos clínicos de la disfunción del aloinjerto en trasplantes funcionales

	Nefrotoxicidad por CYA	Rechazo
Ritmo de deterioro de la función renal en los tres días previos a la biopsia	15,4 ± 18,1 %	6,3 ± 8,9 % **
Fiebre (> 37,5° C)	5/17	1/25 *
Oliguria	3/17	1/25 *
Dolor a la palpación del aloinjerto	2/17	1/25 *
Hipertensión (aumento de más de 15 mmHg en presión diastólica)	5/17	3/25 *
Aumento de peso (> 1,5 kg/24 horas)	4/17	2/25 *

\* = No estadísticamente significativo.  
 \*\* = p < 0,01.

plos en la literatura. Nosotros<sup>18-20</sup> hemos escogido usar la *respuesta al tratamiento apropiado* como el único método válido para examinar el valor de las diferentes intervenciones diagnósticas; esto es, la capacidad de la información, cuando se juzga retrospectivamente, de *predecir* el resultado del cambio de tratamiento: administración de metilprednisolona o reducción de la dosis de ciclosporina. Por consiguiente, para los propósitos de este estudio el rechazo se convierte en «disfunción del aloinjerto que responde a la metilprednisolona» y la toxicidad por ciclosporina en «disfunción del aloinjerto que responde a una reducción de la dosis de ciclosporina».

Nosotros<sup>18-20</sup> hemos realizado un estudio de 60 receptores consecutivos de aloinjertos cadavéricos tratados con ciclosporina A y dosis bajas de prednisolona, todos los cuales fueron tratados de acuerdo con el mismo protocolo. El estudio comprendía la medición de niveles de ciclosporina en sangre total, que no fueron usados para hacer la distinción, de manera que su valor era evaluado. Se hicieron biopsias de los aloinjertos regularmente al final de la primera semana, el primer mes y el primer año tras la

implantación, así como en cada episodio de disfunción del aloinjerto, a no ser que este último estuviese muy próximo a una biopsia de rutina. En la totalidad de las 102 biopsias se podría disponer de sus correspondientes datos clínicos para la evaluación: en 35 el diagnóstico de rechazo se estableció por la respuesta de la creatinina plasmática a la metilprednisolona, en 30 se estableció el diagnóstico de toxicidad por ciclosporina debido a un descenso en la concentración plasmática de creatinina tras una reducción de la dosis de ciclosporina, y 20 fueron biopsias de rutina tomadas durante períodos de función estable del injerto. Aunque se disponía de otros 30 episodios, no mostraron una respuesta clara al tratamiento aplicado, o bien se usaron ambas formas de tratamiento; éstos se excluyeron puramente para el propósito de comparación. Dos episodios de disfunción fueron resultado de pielonefritis y obstrucción respectivamente.

Los *datos clínicos* no parecieron tener utilidad para distinguir entre rechazo y nefrotoxicidad (tabla IV), excepto que el aumento de la concentración plasmática de creatinina fue más rápido en aquellos episodios que respondieron a la metilprednisolona. Todos los observadores han hecho notar que la evolución del rechazo en los pacientes tratados con ciclosporina sigue un curso más leve y lento si se los compara con los pacientes que toman azatioprina. El número de episodios diagnosticados como rechazo en los primeros tres meses también es menor bajo tratamiento con ciclosporina: 2,8 en los que toman azatioprina y sólo 0,8 en los que toman ciclosporina.

Las *concentraciones sanguíneas de ciclosporina A* durante nuestro estudio demostraron que aunque los niveles eran superiores en los diagnosticados de toxicidad, había una superposición considerable, de manera que un nivel individual aislado tenía poco valor predictivo. Sin embargo, estos datos y otra experiencia acumulada sugieren que el rechazo casi nunca ocurre en un receptor con un nivel valle (dosis tras doce horas) de más de 800 ng/ml. Se vieron concentraciones similares en los grupos tóxico y estable, y retrospectivamente varios de estos pacientes tenían disfunción estable y recibían más ciclosporina A de la que usáramos ahora. Casi todos mostraron una disminución en sus niveles plasmáticos de creatinina al reducir posteriormente las dosis de ciclosporina.

Sin embargo, un aspecto particularmente útil de los niveles sanguíneos de ciclosporina es que permiten comprobar que, *de hecho, una disminución de dosis se ha acompañado de una reducción de niveles*. Si no lo ha sido, entonces es prudente reducir aún más la dosis, y continuar haciéndolo hasta que los niveles sanguíneos estén entre 800 y 200 ng/ml. Esto impedirá que un subgrupo de pacientes manifiesten toxicidad severa, que de otra manera sufrirían. Estos pacientes son los que, quizá debido a un

sistema P.450 inactivo, requieren una dosis de ciclosporina sustancialmente inferior a la normal, y que algunas veces puede llegar a ser tan baja como 3 mg/kg/24 h. más tarde. Nuestra experiencia es que tales pacientes comprenden el 14 % de la población trasplantada. Por lo tanto, ahora usamos una combinación de la pauta estándar (ver más adelante) modificada cuando sea necesario por las concentraciones sanguíneas totales.

Los *aspirados con aguja fina* de las células del injerto han sido utilizados como medio para diagnosticar el rechazo<sup>18, 24-26</sup>, usando inicialmente microscopia óptica convencional de preparaciones teñidas con Giemsa<sup>27</sup>. Sin embargo, ésta es una técnica difícil de aprender y requiere una experiencia considerable que no todos tienen. Por este motivo, nosotros<sup>26</sup> y otros<sup>25</sup> hemos estudiado las células aspiradas utilizando anticuerpos monoclonales, en particular el cociente entre «helper»-inductoras (OKT 4+) y linfocitos citotóxicos/supresores (OKT 8+) en los aspirados. De nuevo, el grupo con toxicidad fue diferente del grupo con rechazo, debido a un menor cociente 4/8 en estos últimos, y el grupo estable mostró datos similares a los del grupo con toxicidad.

Sin embargo, estos datos no permiten la separación de los riñones con rechazo de los riñones con toxicidad si se consideran aspirados aislados, pero con otros monoclonales que examinan antígenos de superficie asociados más específicamente con el rechazo —por ejemplo, la expresión del receptor para interleukina 2—, estos resultados podrían mejorarse y por lo menos se convertiría la información obtenida de biopsias renales formales con aguja en más fácilmente repetible y de manera menos traumática.

En nuestro estudio, las biopsias renales se realizaron tras localización ultrasónica por un operador experto. Estos aspectos son muy importantes si hay que someter a un riñón único a este procedimiento traumático de manera regular.

De las 102 biopsias hechas en el estudio, dos se complicaron con un sangrado lo suficientemente grave como para requerir transfusión, y un tercer riñón precisó embolización debido a una fístula arteriovenosa persistente. Los resultados se resumen en la tabla V. Los principales hallazgos fueron que un infiltrado difuso de células predominantemente linfocíticas se vio en 33/35 episodios que subsiguientemente respondieron a la metilprednisolona, mientras que los infiltrados focales (agregados corticales, ver más adelante) se encontraron en 3/35 biopsias de rechazo, 18/39 biopsias de toxicidad y 14/29 biopsias de pacientes estables. Por tanto, un infiltrado difuso, como se ha descrito previamente, es altamente indicativo de rechazo y de respuesta a la metilprednisolona. Se vio cierto grado de edema en 29/35 injertos con rechazo, pero sólo en 4/30 con toxicidad y en 6/20 pacientes estables. Este edema parecía mucho menos

importante del que se observa comúnmente en injertos tratados con azatioprina, un punto que quizá sea importante si se van a usar mediciones de presión con aguja fina en el diagnóstico del rechazo en aloinjertos tratados con ciclosporina (ver más adelante). La proliferación endotelial vascular y la hemorragia intersticial, que desde hace mucho se sabe que son un indicador consistente de episodios de rechazo más severos en pacientes tratados con azatioprina, demostraron ser útiles de nuevo de esta comparación en pacientes tratados con ciclosporina, así como la infiltración celular de las paredes arteriales. Por consiguiente, una combinación de relativamente pocos parámetros permite hacer la distinción entre el rechazo y otros estados en pacientes tratados con ciclosporina, como lo hace en los receptores tratados con azatioprina<sup>30</sup>. Sin embargo, en este estudio la toxicidad de la ciclosporina no se pudo distinguir con certeza de estados de función estable, mientras que la disfunción estable en este grupo de pacientes casi siempre fue la consecuencia de toxicidad oculta que respondió más tarde a una reducción en la dosis de ciclosporina.

La naturaleza de las células en el infiltrado difuso del rechazo y en los infiltrados focales que pueden verse en muchos otros injertos, independientemente del tratamiento que estén recibiendo o de su función, no ha sido bien establecida<sup>35</sup>, especialmente en el caso de receptores tratados con ciclosporina<sup>36</sup>. En los receptores tratados con azatioprina se ha podido demostrar, usando anticuerpos monoclonales, que la mayoría de las células que forman el infiltrado difuso característico del rechazo son linfocitos T, principalmente del fenotipo citotóxico/supresor (OKT 8+ o leu 2a+)<sup>35, 37-40</sup>; los restantes son por lo general monocitos/macrófagos, con algunas células «killer» naturales (NK). Las proporciones halladas dependen del tiempo en que se realiza la biopsia en relación al principio del rechazo y al tratamiento realizado (si es que se ha llevado a cabo alguno)<sup>38</sup>. Kolbeck y cols.<sup>41</sup> hicieron una observación importante al señalar que en los receptores tratados con azatioprina la proporción de células leu 2a positivas (citotóxicas/supresoras) en los infiltrados perivacuulares y en lo que llamaron «agregados corticales» de células era más baja, y que la proporción de células leu 3a positivas («helper»/inductoras) más alta, en comparación con los infiltrados difusos.

Nosotros (Nolasco y cols.<sup>39</sup> y en preparación) hemos extendido estas observaciones a receptores tratados con ciclosporina, en los cuales los «infiltrados focales» son un hallazgo prominente, quizá porque en la mayoría el infiltrado celular de base es mucho menor por término medio. También en los pacientes tratados con ciclosporina los «agregados corticales» contienen una mayor proporción de células helper/inductoras y una menor proporción de células

**Tabla V.** Histopatología

	Rechazo	Nefrotoxicidad por CYA	Función estable o mejorando
<i>Intersticio</i>			
Infiltrado focal	3/35 <sup>2</sup>	18/30	14/20
Infiltrado difuso	32/35 <sup>4</sup>	4/30	3/20
Hemorragia intersticial	13/35 <sup>2</sup>	0/30	0/20
Edema	29/35 <sup>3</sup>	4/30	6/20
Fibrosis	6/35	9/30	7/20
<i>Arteriolas</i>			
Proliferación células endoteliales	29/35 <sup>1</sup>	16/30	11/20
Hialinosis de la media	17/35	24/30 <sup>1</sup>	9/20
Hipertrofia de la media	16/35	21/30 <sup>1</sup>	7/20
<i>Arterias</i>			
Proliferación células endoteliales	26/32 <sup>1</sup>	10/24	9/20
Infiltración celular pared arterial	19/32 <sup>2</sup>	0/20	1/20
<i>Túbulos</i>			
Necrosis tubular	30/35	25/30	16/20
Cilindros leucocitarios	24/35 <sup>2</sup>	10/30	4/20
Cilindros hemáticos	13/35 <sup>2</sup>	2/30	0/20
<i>Glomérulos</i>			
Infiltración células mononucleares	31/35 <sup>5</sup>	18/30	13/20
Trombos capilares	7/35	8/30	3/20

<sup>1</sup> = p < 0,05; <sup>2</sup> = p < 0,01; <sup>3</sup> = p < 0,001; <sup>4</sup> = p < 0,0001 cuando se compara con los otros dos grupos individualmente; <sup>5</sup> = p < 0,05 cuando el rechazo se compara solamente con la nefrotoxicidad por CYA.

citotóxicas/supresoras que los infiltrados difusos característicos del rechazo agudo. El papel y la significación de estos infiltrados focales (o agregados corticales) no se conoce aún, pero nosotros hemos establecido que no tienen significación pronóstica adversa.

Como la tabla IV también demuestra, hay un aumento de celularidad *glomerular*, juzgada no cuantitativamente por microscopia óptica en secciones teñidas convencionalmente, aunque esta hiper celularidad también estaba presente en alrededor de la mitad de los injertos tóxicos o estables. De nuevo se puede constatar que esta hiper celularidad ya se había observado algunas veces hace muchos años en receptores tratados con azatioprina<sup>30, 42</sup>. Nuestro grupo ha ampliado estas observaciones usando anticuerpos monoclonales tanto en receptores tratados con azatioprina como con ciclosporina<sup>43</sup>. Durante el rechazo hay un aumento en los leucocitos totales superior al que se ve en injertos tóxicos o estables, que son principalmente monocitos/macrófagos, con muchas células T asimismo presentes, que son generalmente de fenotipo citotóxico/supresor, aunque también se encuentran algunas células «helper»/inductoras; tam-

bién hay un pequeño infiltrado de células NK, pero las células B son raras o se encuentran ausentes.

El significado de estas células glomerulares aún no está claro. En riñones normales sólo son visibles por término medio una o dos células por sección glomerular, de manera que incluso los aloinjertos estables y funcionantes tratados con ciclosporina muestran algún infiltrado glomerular, y este hallazgo se exagera durante el rechazo. No tenemos biopsias hechas de rutina de pacientes tratados con azatioprina sin disfunción renal, y por tanto no podemos comparar los dos grupos control para ver qué papel juega la ciclosporina (si es que juega alguno) en este infiltrado. A partir de otros estudios, así como de los nuestros propios, parece mucho más probable que este infiltrado celular glomerular represente una manifestación crónica controlada de rechazo del aloinjerto. La presencia de células T dentro del glomérulo podría muy bien estar relacionada con la presencia de células en el mesangio glomerular que expresan antígenos del MHC clase II, como hace el endotelio capilar en el glomérulo. Esta expresión (como se ha señalado anteriormente) se ve altamente potenciada por el interferon gamma y durante el rechazo. El infiltrado glomerular difiere del infiltrado intersticial en que predominan los monocitos y no las células T. Una observación adicional interesante, pero sorprendente fue que la expresión del receptor de complemento CR-1 en las células epiteliales glomerulares estaba reducida durante el rechazo<sup>44</sup>, paralelamente con la infiltración monocítica del glomérulo. Se desconoce si estos cambios agudos que se producen en el glomérulo durante el rechazo tienen alguna relación con los cambios a largo plazo, generalmente llamados glomerulopatía del trasplante.

Los vasos en las biopsias mostraron cambios poco consistentes en relación con el diagnóstico clínico, aparte de la proliferación endotelial que ya se ha señalado. A dosis altas, la ciclosporina A inducirá llamativas lesiones hialinas de la media con pérdida de estructura de los miocitos en las arteriolas y arterias más pequeñas<sup>45</sup>, lo cual sugiere que los vasos son una de las principales dianas de la toxicidad. Sin embargo, al adoptar regímenes de menor dosis de ciclosporina, estas lesiones se ven ahora con mucha menor frecuencia; con nuestro programa actual (tabla VI) no se ven casi nunca excepto en su forma más leve; por lo tanto, el diagnóstico histológico de toxicidad por ciclosporina, más que depender de hallazgos específicos, se convierte en un ejercicio de exclusión. La supuesta presencia de ciclosporina en células tubulares renales<sup>46</sup> ahora parece que fue debida a un artefacto producido por la reacción cruzada del antisuero del radioinmunoensayo usado para los estudios histoquímicos.

De todas maneras, en nuestros pacientes con toxicidad marcada hemos notado una incidencia llama-

va de trombos-capilares-glomerulares<sup>47</sup>. Se han visto en los tres grupos de pacientes en nuestro estudio, y como tales no son de gran utilidad para diagnosticar la presencia o ausencia de toxicidad; pero era de señalar que en todos los casos con trombos llamativos, las concentraciones de ciclosporina estaban siempre muy altas (755-2.000 ng/ml.) tanto si existía disfunción del aloinjerto como si no. Ocasionalmente también pueden verse conglomerados de hematíes o incluso trombos francos en los capilares peritubulares.

La relación de la ciclosporina con la homeostasia es compleja<sup>48</sup>. En nuestro laboratorio, Neild y cols.<sup>49</sup> fueron los primeros en señalar trombosis glomerular cuando se trataba a conejos con enfermedad del suero aguda con dosis altas (25 mg/kg/24 h.) de ciclosporina. Subsiguientemente mostraron que la ciclosporina a estas dosis aparentemente disminuiría la capacidad del plasma total de conejo para estimular la síntesis de prostaciclina «in vitro»<sup>50</sup>. Los receptores de trasplantes, incluso cuando toman azatioprina, tienen en todo caso plaquetas hiperagregables<sup>51</sup> y la ciclosporina (probablemente como parte de su daño al endotelio) causa aumentos dramáticos en la concentración plasmática del factor VIII<sup>48, 52</sup>, que alcanza niveles extremadamente altos en pacientes clínicamente tóxicos. De momento, los efectos de la ciclosporina en las plaquetas y en el endotelio están siendo estudiados en nuestro laboratorio. Sin embargo, en los primeros 92 pacientes trasplantados bajo tratamiento con ciclosporina, sólo dos tenían episodios clínicamente significativos de trombosis<sup>53</sup>, aunque se demostraron trombos glomerulares en 17; esta baja incidencia de trombosis contrasta con la experiencia recientemente publicada de Bélgica<sup>48</sup>, en la cual se describía una incidencia mucho mayor de eventos trombóticos. En receptores de trasplantes de médula ósea<sup>54</sup>, hígado<sup>55</sup> y riñón<sup>56</sup> tratados con dosis altas de ciclosporina, se ha descrito un síndrome hemolítico-urémico completo.

Las subpoblaciones periféricas de células T sanguíneas han sido utilizadas por varios grupos<sup>25, 34</sup> como capaces de discriminar el rechazo de otros esta-

dos. Nuestros propios datos<sup>19, 26</sup> están en general de acuerdo con que justo antes y durante el rechazo hay menores cocientes de células OKT 4+/OKT 8+ en sangre periférica, pero hay una gran superposición entre los grupos en pacientes tratados con dosis bajas de prednisolona y ciclosporina, lo cual confiere a esta prueba escaso valor pronóstico en un episodio individual de disfunción del aloinjerto.

*Presiones intrarrenales.* Varios grupos<sup>31-33</sup> han descrito un aumento en la presión intrarrenal durante el rechazo de riñones alotrasplantados tratados con azatioprina, presumiblemente como resultado del marcado edema intersticial que se ve histológicamente. Todavía se está investigando si esta técnica atractiva probará su utilidad en pacientes tratados con ciclosporina, y hay que recordar que en ellos los episodios de rechazo son más leves y el edema mucho menos prominente. Hasta ahora no tenemos experiencia personal con la técnica, que parece interesante.

Hay muchas otras posibles maneras de abordar la diferenciación del rechazo de la nefrotoxicidad, como el estudio de *enzimas urinarios* de diferente origen dentro del túbulo. Esta es una idea atractiva que podría acoplarse a reactivos simples e incluso en forma de «tira», pero la diferenciación dependerá de si los efectos de la ciclosporina sobre el túbulo renal<sup>15</sup> son directos y atacan lugares diferentes de los de la isquemia del rechazo o de otras drogas nefrotóxicas como los aminoglicósidos. Si se llega a probar que de hecho la toxicidad tubular de la ciclosporina es secundaria a isquemia, será poco probable que esta técnica dé resultados fructíferos; de todas maneras, en estos momentos estamos participando en un estudio cooperativo sobre este tema. Otro tipo de abordaje es la medición de *prostaglandinas urinarias*, particularmente tromboxano A<sub>2</sub>; sin embargo, esto requiere la recolección de la orina en recipientes con indometacina y en dióxido de carbono sólido; la excreción de prostaglandinas también es poco fiable en hombres porque se puede contaminar con cantidades mínimas de líquido seminal y, por tanto, no es un instrumento útil para la clínica diaria.

Un problema específico en la toxicidad de la ciclosporina es el injerto que no funciona inmediatamente o funciona brevemente con excreción de orina diluida y luego se torna oligúrico. En nuestra serie de pacientes tratados con ciclosporina, 68% de los injertos funcionan inmediatamente usando una dosis inicial de 14 mg/kg/24 h., similar a la proporción que se ve en pacientes tratados con azatioprina. Sin embargo, no hay duda de que la incidencia de ausencia de función *prolongada* es mayor en los receptores tratados con ciclosporina (media de doce días en nuestra serie), lo cual es una causa considerable de preocupación y hace que el diagnóstico de rechazo sea mucho más difícil; algunos pacientes que más tar-

**Tabla VI.** Dosis de ciclosporina (pauta)

Días 1-3	8 mg/kg.	Dos veces al día
Días 4-7	14 mg/kg.	
Semana 2	12 mg/kg.	
Semanas 3, 4	10 mg/kg.	Puede modificarse según
Semanas 5, 6	9 mg/kg.	los niveles sanguíneos
Semanas 7, 8	8 mg/kg.	si < 200 o > 800 ng/ml.
Semanas 9, 10	7 mg/kg.	
Semanas 11, 12	6 mg/kg.	
Semanas 13, 14	5 mg/kg.	

... después discrecionalmente, según niveles sanguíneos. Mantenimiento, 1-4 mg/kg/24 h.

de consiguen una función excelente tardan cuatro semanas o más en iniciarla. En nuestro estudio, discutido anteriormente<sup>18, 20</sup>, se hicieron biopsias precoces en 18 injertos que no habían funcionado a los cuatro-siete días; en todas se encontró un infiltrado celular difuso, que era idéntico (como los otros hallazgos de las biopsias) a lo encontrado en biopsias posteriores que se realizaron durante episodios de disfunción que sobrevinieron más tarde durante el curso del injerto. En consecuencia, creímos que éstos eran episodios de rechazo en riñones no funcionantes, y en todos el tratamiento con metilprednisolona inició la diuresis. Por consiguiente, en este momento todos nuestros riñones no funcionantes parecían estar sufriendo un rechazo oculto porque estábamos usando dosis bajas de prednisolona y dosis más bien bajas de ciclosporina, y todo ello sin globulina antilinfocítica.

Desde entonces hemos modificado nuestro programa adaptándolo a lo que se indica en la tabla VI, modificado en sentido descendente (y ocasionalmente ascendente) por el uso de niveles de ciclosporina en sangre total. Esto significaba aumentar la dosis durante los tres primeros días, con administración dos veces al día, lo que se seguía por 14 mg/kg/24 h., para mantener un nivel de ciclosporina de más de 1.000 ng/ml. durante la totalidad de la primera semana; después tenemos como objetivo cortar rápidamente a los niveles terapéuticos de 200-800 ng/ml., usando los niveles sanguíneos como guía. Este subgrupo de pacientes todavía está en estudio, pero hasta ahora el retraso en la aparición de la función parece ser más frecuente y las biopsias precoces casi no han mostrado evidencia de rechazo, con la excepción de pacientes previamente sensibilizados. Por lo tanto, la naturaleza y frecuencia del retraso en la función parece depender críticamente del régimen inmunosupresor durante la primera o segunda semana y el manejo se ve grandemente facilitado por el uso de biopsias de rutina en todos los injertos con retraso en su funcionamiento. Probablemente intervienen varios factores para producir una necrosis tubular severa que puede tardar en curar, y entre estos factores podemos incluir el rechazo en sí mismo, nefrotoxicidad de la ciclosporina, isquemia preinjerto y otras drogas nefrotóxicas; tales interacciones han sido claramente establecidas en modelos animales<sup>15</sup>.

El problema final en el uso de la ciclosporina A se relaciona con su *toxicidad crónica* meses o años después de la implantación del injerto. Esto se presenta en forma de ectasia y atrofia tubular<sup>57</sup> y fibrosis intersticial de varios grados, a menudo presente en el intersticio con un patrón «en banda»<sup>58, 59</sup>. Por supuesto, estos cambios no son específicos de los aloinjertos tratados con ciclosporina; desde la mitad de los años 1960 se han observado en injertos tratados con azatioprina y corticosteroides y han sido atribuidos a rechazo crónico o a las secuelas de recha-

zos agudos. Sin embargo, hay evidencia de que la cantidad de ciclosporina recibida durante los meses iniciales se correlaciona con la fibrosis subsiguiente<sup>58</sup>. Todos los datos a largo plazo de los que se dispone hasta el momento hacen referencia a receptores a los que se dieron dosis de ciclosporina que ahora se considerarían excesivas, al menos durante los primeros meses, y está por ver el resultado a largo plazo de injertos tratados más moderadamente. Para entender mejor el problema, de momento estamos analizando nuestras biopsias de rutina al año.

Este problema de la toxicidad a largo plazo y el alto coste de la droga han llevado a protocolos de conversión a azatioprina tras tres-doce meses<sup>7, 15, 60</sup> o en cualquier momento en que aparezca toxicidad. Hay una incidencia significativa de rechazo (generalmente reversible) tras la conversión, incluso si se utilizan pautas graduales. Estos rechazos tras conversión a azatioprina tres o cuatro meses después del injerto pueden ser severos<sup>61</sup>. Una estrategia alternativa consiste en usar prednisolona a dosis bajas, ciclosporina y azatioprina a dosis bajas como tratamiento triple<sup>15</sup>; tanto la conversión como el tratamiento triple están siendo valorados en muchas unidades en el momento actual. Ciertamente, el método óptimo para usar ciclosporina a corto y largo plazo todavía tiene que definirse.

## Conclusiones

Hoy en día el trasplante es una técnica excepcionalmente útil para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal. Entre las edades de diez y cincuenta años la mortalidad actual se acerca a cero, aunque los niños pequeños y los viejos aún plantean problemas. Nosotros sólo hemos perdido tres pacientes de edad comprendida entre los quince y los cuarenta y cinco años desde 1977; de los cinco enfermos que murieron durante 1983-84, cuatro tenían más de sesenta años. Las causas de muerte fueron: dos, cardiopatía severa preexistente; uno, enfermedad vascular; uno, de una neoplasia no relacionada, y sólo uno de sepsis por *pseudomonas*. La supervivencia del injerto también ha mejorado, primero debido a las transfusiones regulares, luego por el menor número de muertes debidas a sobredosis de esteroides con injertos funcionantes y finalmente debido al uso de la ciclosporina. Supervivencias del injerto de más del 80 % al año o los dos años son ahora frecuentes, y en el Reino Unido el 79 % de todos los trasplantes hechos en 1983 y la primera mitad de 1984 todavía funcionaban nueve meses más tarde. Algunas unidades refieren supervivencias del injerto de alrededor del 90 %. Obviamente se desconoce el resultado a largo plazo de este subgrupo de pacientes. Sin embargo, en los primeros grupos de pacientes tratados

con ciclosporina se observa, a los tres-cinco años, la misma caída en la supervivencia del injerto, pequeña pero constante cada año y similar a la de los injertos tratados con azatioprina. Se desconoce cuál puede ser la causa, pero existe la fuerte posibilidad de que no sea debido a fenómenos inmunes como el rechazo crónico.

## Bibliografía

- Steinman RM y Nussenzweig MC: Dendritic cells: features and functions. *Immunol Rev* 53:127-147, 1980.
- Hart DJN, Fuggle SV, Williams KA, Fabre JW, Ting A y Morris PJ: Localization of HLA-ABC and DR antigens in human kidney. *Transplantation* 31:428-433, 1981.
- Raftery MJ, Poulter LW, Janossy G, Sweny P, Fernando ON y Moorhead JF: Heterogeneity of HLA-DR+ cells in normal human kidney. Immunohistological and cytochemical characterisation of discrete populations. *J Clin Pathol* 36:734-741, 1983.
- Hall BM, Bishop GA, Duggin GG et al: Increased expression of HLA-DR antigens on renal tubular cells in renal transplants; relevance to the rejection response. *Lancet* 2:247-251, 1984.
- Morris PJ: The immunology of rejection. In: Morris PJ (ed.) *Kidney transplantation: principles and practice*. 2nd edition. London, etc. Grune and Stratton, pp. 15-32, 1984.
- Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL y Carpenter CB: Cyclosporine: a new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Intern Med* 101:667-682, 1984.
- Morris PJ, French ME, Dunnill MS et al: A controlled trial of cyclosporine in renal transplantation with conversion to azathioprine and prednisolone after three months. *Transplantation* 36:273-277, 1983.
- Canadian Multicentre Transplant Study Group: A randomized clinical trial of cyclosporine in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 309:809-815, 1983.
- European Multicentre Trial Group: Cyclosporin in cadaveric renal transplantation: one year follow up of a multicentre trial. *Lancet* 2:986-989, 1983. (See also Calne RY y Wood AJ): Cyclosporine in cadaveric renal transplantation: 3-year follow up of a European Multicentre Trial. *Lancet* 2:549 (letter), 1985).
- Merion RM, White DJG, Thiru S, Evans DB y Calne RY: Cyclosporine: five years' experience in cadaver renal transplantation. *N Engl J Med* 310:148-154, 1984.
- Tilney NL, Strom TB, Vineyard GC y Merrill JP: Factors contributing to the declining mortality rate in renal transplantation. *N Engl J Med* 299:1321-1325, 1978.
- Papadakis J, Brown CB, Cameron JS et al: A prospective controlled trial of «high» versus «low» dose cortico-steroid in transfused recipients of cadaver kidneys. *Br Med J* 286:1097-1100, 1983.
- Broyer M; Brunner FP, Brynner H et al: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XV 1984. *Proc Europ Dial Transp Assoc* 22 (in press), 1985.
- Stiller CR y Keown PA: Cyclosporine therapy in perspective. In: Morris PJ y Tilney NL (eds.). *Progress in renal transplantation*, vol. 1. London, Churchill Livingstone, pp. 11-45.
- Kahan BD y Bennett WM (eds.): Cyclosporine-associated renal injury. *Transpl Proc* 17 (Suppl 2, Aug 1985):1-309, 1985 (35 articles).
- Klintmalm G, Sawe J, Ringden O, Van Bahr C y Magnusson A: Cyclosporine plasma levels in renal transplant patients. Association with renal toxicity and allograft rejection. *Transplantation* 39:132-137, 1985.
- Varghese Z, Chan MK, Steele LV, Sveny P, Fernando ON y Moorhead JF: How to measure cyclosporin. *Lancet* 1:1270-1271, 1984 (letter).
- Taube DH, Neild GH, Williams DG et al: Differentiation between allograft rejection and cyclosporine nephrotoxicity in renal transplant recipients. *Lancet* 2:171-174, 1985.
- Taube DH, Neild G, Hobby P, Holt D, Welsh K y Cameron JS: A comparison of the clinical, histopathological, cytological and biochemical features of renal transplant rejection, cyclosporine A nephrotoxicity and stable renal function. *Transpl Proc* 17 (suppl 1):179-184, 1985.
- Neild GH, Taube DH, Hartley RB et al: Morphological discrimination between rejection and cyclosporine nephrotoxicity in renal allografts. *J Clin Pathol* (in press), 1986.
- Holt DW, Marsden JT, Johnston A, Dische F, Benick M y Taube DH: The clinical value of cyclosporine blood concentrations during episodes of allograft dysfunction (submitted for publication).
- Klintmalm G, Ringden O y Groth CG: Clinical and laboratory signs in nephrotoxicity and rejection in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transpl Proc* 13:2815-2820, 1983.
- White DJG, McNaughton D y Caine RY: Is the monitoring of cyclosporine A serum levels of clinical value? *Transpl Proc* 15:454-456, 1980.
- Flechner SM, Van Buren C, Kerman RH y Kahan BD: The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transpl Proc* 13:2689-2694, 1983.
- Wood RFM, Thompson JF y Carter NP: Changes in lymphocyte subpopulations in blood and kidney after renal transplantation. In: Morris PF y Tilney NL (eds.): *Progress in renal transplantation*, vol. 1. London, Churchill, pp. 149-185, 1984.
- Taube D, Welsh K, Hobby P y Williams DG: Human renal allograft and peripheral blood T lymphocyte subpopulations during the onset and treatment of rejection. *Clin Nephrol* 22:127-132, 1984.
- Hjärny P y Von Willebrand E: Practical guidelines for fine needle aspiration biopsy of human renal allografts. *Ann Clin Med* 13:288-306, 1981.
- Klintmalm G, Bergstrand A, Ringden O et al: Graft biopsy for the differentiation between nephrotoxicity and rejection in cyclosporine A-treated renal transplant recipients. *Transpl Proc* 15:493-496, 1983.
- Farnsworth A, Hall BM; Ng ABP et al: Renal biopsy morphology in renal transplantation. *Am J Surg Pathol* 8:243-252, 1984.
- Sibley RK, Rynasiewicz J, Ferguson RM et al: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine and prednisolone. *Surgery* 94:225-234, 1983.
- Wagner E, Pichlmayr R, Wonigeit K, Klempnauer J, Bunzendahl H y Lauchart W: Differentiation between rejection and cyclosporine-A nephrotoxicity by monitoring interstitial pressure in human renal allografts. *Transpl Proc* 15:489-492, 1983.
- Salaman JR y Griffin PJA: Fine needle intrarenal manometry: a new test for rejection in cyclosporine-treated recipients of kidney transplants. *Lancet* ii:709-711, 1983.
- Salaman JR y Griffin PJA: The use of fine needle intrarenal manometry in the management of renal transplant patients receiving cyclosporine. *Transplantation* 39:523-526, 1985.
- Van Es A, Tanke HJ, Baldwin WM, Oljans PJ, Ploem JS y Van Es LA: Ratios of T lymphocyte subpopulations predict survival of cadaveric renal allografts in adult patients on low dose corticosteroid therapy. *Clin Exp Immunol* 52:13-20, 1983.
- Platt JL, LeBien T y Michael AF: Interstitial mononuclear cell populations in renal graft rejection. Identification by monoclonal antibodies in tissue sections. *J Exp Med* 155:17-30, 1982.

36. Platt JL, Ferguson RM, Sibley RK, Gajl-Peczalska KJ y Michael AF: Renal interstitial cell populations in cyclosporine nephrotoxicity. Identification using monoclonal antibodies. *Transplantation* 36:343-345, 1983.
37. Hancock WW, Thompson NM y Atkins RC; Composition of interstitial cellular infiltrate identified by monoclonal antibodies in renal biopsies of rejection human renal allografts. *Transplantation* 35:458-463, 1983.
38. Hancock W, Gee D, De Moerloose P, Rickles FR, Ewan VA y Atkins RC: Immunohistological analysis of serial biopsies taken during human renal allograft rejection. *Transplantation* 39:430-438, 1985.
39. Nolasco F, Cameron JS, Reuben R, Hartley B y Welsh K: T-lymphocyte subsets in renal transplants treated with cyclosporine A or azathioprine. Abstracts, 9th International Congress of Nephrology, Los Angeles, p. 486A, June 1984.
40. McWhinnie DL, Thompson JF, Taylor HM, Chapman JR, Bolton EM, Wood RFM y Morris PJ: Leucocyte infiltration patterns in renal allografts assessed by immunoperoxidase staining of 245 sequential biopsies. *Transp Proc* 17:560-561, 1985.
41. Kolbeck PC, Tatum AH y Sanfilippo F: Relationships among the histologic pattern, intensity, and phenotypes of T cells infiltrating renal allografts. *Transpl Proc* 38:709-713, 1984.
42. Harry T, Coles GA, Davies M, Bryant D, Williams GT y Griffin PJA: The significance of monocytes in glomeruli of human renal transplants. *Transplantation* 37:70-72, 1984.
43. Nolasco F, Cameron JS, Hartley RB et al: Mononuclear leucocytes infiltrating allograft glomeruli: different patterns of T cells and monocytes/macrophages in rejection and cyclosporine toxicity. *Transplantation* (in press).
44. Nolasco F, Hartley B, Reuben y Welsh K: Glomerular C3b receptor loss in renal allografts. In: *Proceedings of The European Dialysis Transplant Association - European Renal Association*. Davidson AM, Guillou PM y Pitman, London, pp. 1015-1021, 1985.
45. Mihatsch MJ, Thiel G, Sprichtin HP et al: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transpl Proc* 15:2821-2835, 1983.
46. Von Willebrand E y Hayri P: Cyclosporine A deposits in renal allografts. *Lancet* ii:189-192, 1983.
47. Neild GH, Reuben R, Hartley RB y Cameron JS: Glomerular thrombi in renal allograft associated with cyclosporine treatment. *J Clin Pathol* 38:253-258, 1985.
48. Vanrenterghem Y, Roels L, Lerut T et al: Thromboembolic complications and haematologic changes in cyclosporine-treated cadaveric renal allograft recipients. *Lancet* 1:999-1002, 1985.
49. Neild GH, Ivory K y Williams DG: Glomerular thrombosis and cortical infarction in cyclosporine-treated rabbits with acute serum sickness. *Br J Exp Pathol* 65:133-144, 1984.
50. Neild GH, Rocchi G, Imberti L et al: Effect of cyclosporine on prostacyclin synthesis by vascular tissue in rabbits. *Transpl Proc* 15:2398-2400, 1984.
51. Frampton G, Parbtani A, Marchesi D et al: In vivo platelet activation with in vitro hyperaggregability to arachidonic acid in renal allograft recipients. *Kidney Int* 23:506-513, 1983.
52. Brown Z, Neild GH, Willoughby JJ, Somia NV y Cameron JS: Increased factor VIII as an index of vascular injury in cyclosporine nephrotoxicity (submitted for publication).
53. Choudhury N, Neild GH, Brown Z y Cameron JS: Thromboembolic complications cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Lancet* 2:606 (letter), 1985.
54. Shulman H, Striker G, Deeg HJ, Kennedy M, Storb R y Thomas ED: Nephrotoxicity of Cyclosporine A after allogeneic marrow transplantation: glomerular thromboses and tubular injury. *N Engl J Med* 305:1392-5, 1981.
55. Bonner RS, Adu D, Franklin I y McMaster P: Cyclosporine induced haemolytic-uraemic syndrome in liver allograft recipient. *Lancet* 2:1337 (letter), 1984.
56. Leithner C, Sinzinger H, Pohanka E, Schwartz M, Kretschmer G y Syre G: Occurrence of hemolytic-uremic syndrome under cyclosporine treatment: accident or possible side effect mediated by a lack of prostacyclin-stimulating factor? *Transpl Proc* 15 (suppl. 1):2787-2789, 1983.
57. Thiru S, Maher ER, Hamilton DV, Evans DB y Calne RY: Tubular changes in renal transplant recipients on cyclosporine. *Transpl* 15:2846-2851, 1983.
58. Klintmalm G, Bohman S-O, Sundelin B y Wilczek H: Interstitial fibrosis in renal allografts after 12 to 46 months of cyclosporine treatment: beneficial effect of low doses in the early transplant period. *Lancet* 950-95, 1984.
59. Myers BD, Ros J, Newton L, Luetscher J y Perlroth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 311:699-705, 1984.
60. Rocher LL, Milford EL, Kirkman RL, Carpenter CB, Strom TB y Tilney NB: Conversion from cyclosporine to azathioprine in renal allograft recipients. *Transplantation* 38:669-674, 1984.