

Interacciones farmacológicas de la ciclosporina A con otras drogas

A. Martínez-Castelao, I. Sabaté *, J. M. Griñó, S. Gilvernet, E. Andrés, D. Serón, R. Sabater, C. Díaz, C. González y J. Alsina

Servicio de Nefrología.

* Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

RESUMEN

Dado que el metabolismo de la CsA es fundamentalmente hepático, la administración simultánea de drogas que aumenten o disminuyan ese metabolismo podrá interferir disminuyendo o aumentando los niveles sanguíneos de la CsA. Además, la adicción de drogas potencialmente nefrotóxicas puede aumentar la nefrotoxicidad de la CsA por un efecto aditivo.

Se revisan las interacciones conocidas hasta la actualidad, exponiendo la experiencia propia en una población de 270 pacientes portadores de un trasplante renal y tratados con ciclosporina A. Estos pacientes presentaron 49 episodios de variaciones en los niveles sanguíneos de CsA, 36 con elevación y seis con descenso debido en el primer caso a eritromicina, ketoconazol, diltiazém, verapamil, nifedipina, cimetidina, ranitidina, norfloxacin y ciprofloxacina, y en el segundo a fenitoína, fenobarbital y rifampicina.

Se revisan los niveles sanguíneos de CsA (RIA policlonal, RIA monoclonal específico), la repercusión sobre la creatinina plasmática y las variaciones en la dosis de CsA necesarias para mantener estos niveles dentro de límites normales.

Se insiste finalmente en la necesidad de monitorizar niveles de CsA y función renal cuando se administran drogas que pueden tener un efecto sinergista con la CsA, aumentando el riesgo de nefrotoxicidad, o un efecto antagonista, pudiendo inducir una crisis de rechazo.

CYCLOSPORIN A DRUG INTERACTIONS

SUMMARY

Cyclosporine A is a potent immunosuppressive drug extensively metabolized in the liver by the cytochrome P-450 system. Because of this, drugs that may enhance or inhibit this metabolic pathway could interact with CsA when they are coadministered.

In this work we review the increasing list of interactions described till now, presenting our own experience in 270 renal transplant recipients treated with CsA. Of these 43 patients presented 49 episodes of interaction, 39 increasing CsA levels due to erythromycin, norfloxacin and ciprofloxacina, and 6 decreasing due to phenytoin, phenobarbital and rifampicin.

Recibido: 26-IV-89.

En versión definitiva: 18-VI-89.

Aceptado: 20-VI-89.

Correspondencia: Dr. A. Martínez Castelao.

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Bellvitge.

Feixa Llarga, s/n.

Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

We analyse CsA levels, plasma creatinine and changes in CsA doses needed to maintain blood CsA levels in the normal range.

In conclusion we think that it is important to monitor carefully CsA levels and renal function in transplanted patients when coadministering drugs that could raise CsA levels, because of the danger of nephrotoxicity, and also when administering drugs that decrease CsA levels, raising the risk of acute rejection.

Key words: Cyclosporin A. Nephrotoxicity. Drug Interactions.

Introducción

La ciclosporina A (CsA) es un potente inmunosupresor de aplicación sobradamente conocida hoy día en el trasplante de órganos^{1, 2}. Dado que su metabolismo es fundamentalmente hepático, existe la posibilidad de interacción farmacodinámica con otras drogas que administradas simultáneamente al paciente puedan aumentar o disminuir ese metabolismo a través de la inhibición o estimulación del sistema enzimático citocromo P-450 (cit-P 450)^{3, 4}.

Pero, además, puede producirse interacción cuando juntamente con la CsA se administran otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, produciéndose un aumento del efecto tóxico de la CsA⁵⁻¹².

Hasta la actualidad ha sido descrita una importante relación de interacciones, creciendo la lista de las mismas de día en día¹³⁻³⁴ (tabla I).

Por otra parte, la intensidad de la interacción farmacocinética entre dos drogas se establece mediante la determinación de la «concentración fraccional inhibitoria» (FIC). Cocientes superiores a 1 son indicativos de antagonismo, e inferiores a 1 de sinergismo entre dichos fármacos³⁵.

Este cociente ha sido aplicado al estudio de la interacción inmunológica entre la CsA y otras drogas.

El objeto de nuestro trabajo consiste en mostrar la experiencia clínica de las interacciones observadas en nuestra práctica diaria, revisando algunos posibles mecanismos de interacción.

Tabla I. Interacciones de la CsA con otras drogas

Interacciones bien conocidas

AUMENTANDO NIVELES DE CsA (SINERGISMO)

Diltiazem^{13, 14}
Verapamil^{15, 16, 34}
Nicardipina¹⁷
Eritromicina^{13, 18}
Ketoconazol^{13, 19}
Coleréticos
Colagogos
Ac. quenoexicólico
Ticarcilina
Ciprofloxacina¹³
Aceite de oliva²⁰
Traconazol
Tamoxifeno
Pentazocina
Metoclopramida
Doxiciclina

DISMINUYENDO NIVELES DE CsA (ANTAGONISMO)

Fenitoína²²
Rifampicina²³
Isoniacida²⁴
Trimetoprim-sulfametoxazol IV²⁵
Somatostatina
Dicumarínicos
Metoprolol
Omeprazol
Sulfinpirazona

AUMENTANDO LA NEFROTOXICIDAD POR EFECTO ADITIVO

Anfotericina⁵
Aminoglucósidos^{6, 7}
Manitol⁸
Trimetoprim oral⁹
Adriamicina¹⁰
Melfalan¹¹
Aciclovir¹²
Digoxina
Captopril
1,25 OH colecalciferol

Interacciones sospechadas

Esteroides²⁶
Antagonistas receptores histamina²⁷
Tiazidas
Sulfinpirazona
Contraceptivos²⁸
Andrógenos²⁹
Antiinflamatorios no esteroideos
Alcohol (altas dosis)⁴
Nafcilina³⁰
Norfloxacina
Moxalactam
Ceftazidima
Fenobarbital³¹
Carbamacepina³²
Alimentos³³

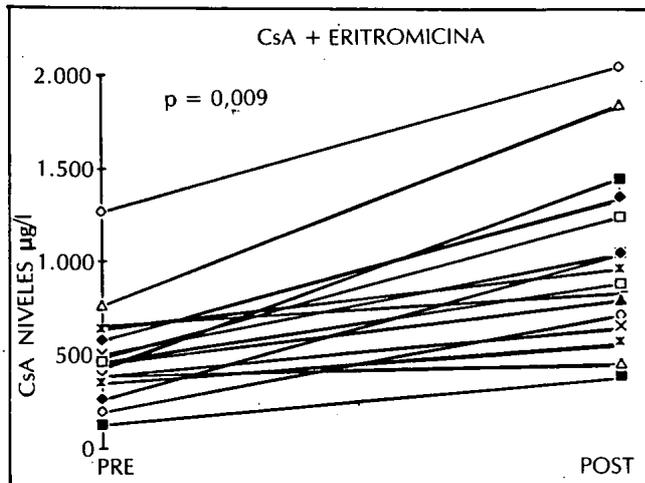


Fig. 1.—Interacción farmacodinámica de la eritromicina con la CsA. Ascenso del nivel de CsA en sangre total (RIA policlonal) (n = 16).

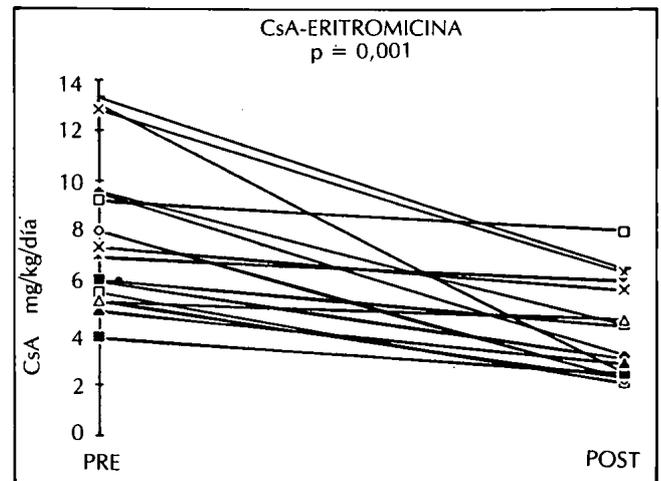


Fig. 2.—Interacción farmacodinámica de la eritromicina con la CsA. Descenso de la dosis de CsA para adecuar los niveles sanguíneos (n = 16).

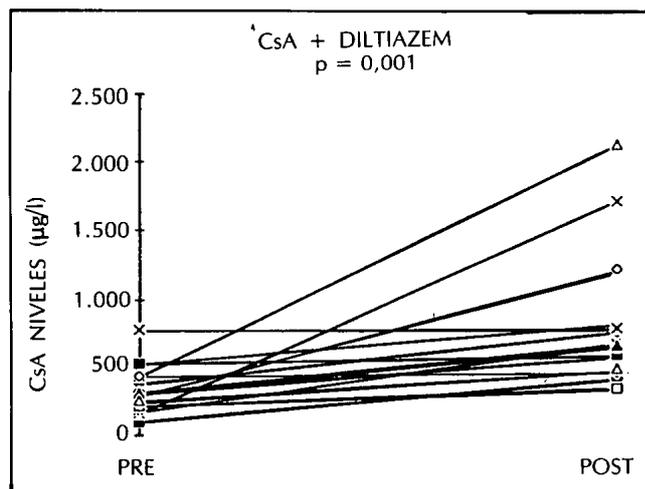


Fig. 3.—Interacción farmacodinámica del diltiazém con la CsA. Ascenso del nivel de CsA en sangre total (RIA policlonal) (n = 17).

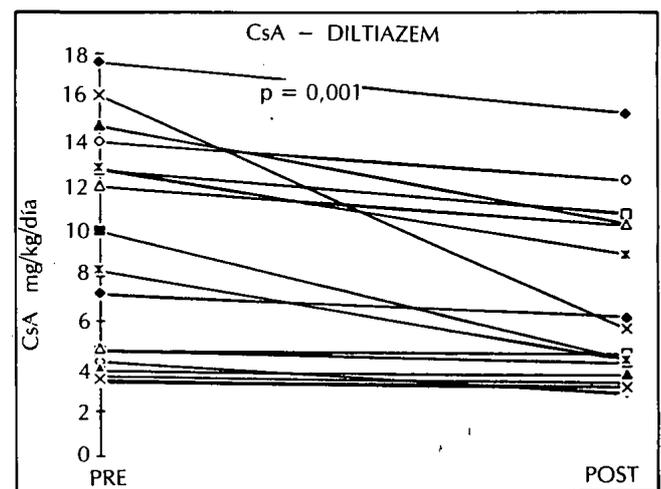


Fig. 4.—Interacción farmacodinámica del diltiazém con la CsA. Descenso de la dosis de CsA para adecuar los niveles sanguíneos (n = 17).

Material y método

Doscientos setenta pacientes a quienes se ha practicado un trasplante renal (TR) en nuestro hospital entre marzo de 1984 y diciembre de 1988 han recibido tratamiento inmunosupresor con CsA, bien sea asociada a prednisona (protocolo I), a PNS y GAL (protocolo II) o a PNS y anticuerpo monoclonal OKT 3 (protocolo III). La CsA se administró IV, 4 mg/kg/día, en dos dosis cada doce horas, durante dos a cuatro días, y cuando se inició la vía oral a 12 mg/kg/día (protocolo I) o a razón de 2,5 mg/kg/día IV en dos dosis cada doce horas, y 8 mg/kg/día, también en dos dosis cada doce horas, al reiniciar la vía oral (protocolos II y III). Posteriormente la dosis de CsA se redujo progresivamente para mantener niveles en

sangre total considerados en límites terapéuticos entre 300-800 ng/ml (RIA policlonal).

Hemos estudiado la influencia de algunos fármacos sobre los niveles sanguíneos de CsA (RIA policlonal en sangre total, n = 300-800 ng/ml), en 41 pacientes (22 varones y 19 hembras con edad media de treinta y ocho años), que presentaron 49 episodios de variación en los niveles sanguíneos de CsA al añadir a su tratamiento inmunosupresor de base determinados medicamentos, según expresamos más adelante.

Las determinaciones del nivel sanguíneo de CsA se han practicado siempre mediante extracción de sangre periférica a las 7 de la mañana, doce horas después de la última dosis de CsA. Hemos considerado «variación» al incremento o disminución en el nivel de CsA igual o superior al 20 % sobre el valor previo.

Todos los pacientes recibían dosis estables de CsA al menos desde cinco días antes del inicio del tratamiento sospechoso de interacción con la CsA.

El tiempo en que se ha presentado la interacción ha oscilado entre tres días (caso de los anticonvulsivantes) y dos años pos-TR (eritromicina).

Las dosis de CsA variaban según el paciente y se expresan en las figuras 2 y 4.

En los casos en que se ha practicado aclaramiento de CsA, éste se ha calculado como la dosis IV dividida entre el área bajo la curva (AUC), según el método trapezoidal⁴, y pasando la CsA a vía IV para evitar las posibles interferencias derivadas de la variable absorción de la CsA administrada por vía oral.

Para el tratamiento estadístico (interacciones eritromicina-CsA y Diltiazém-CsA) se ha aplicado el test de Wilcoxon.

Resultados

A) Sinergismo con la CsA

Hemos observado 43 episodios de aumento en los niveles sanguíneos de CsA en 38 pacientes que recibieron tratamiento con eritromicina (16), ketoconazol (1), norfloxacin (1), ciprofloxacina (1), diltiazém (17), verapamil (1), cimetidina (1) o disminución en los mismos al suspenderse el tratamiento con cimetidina (2), ranitidina (2) y nifedipina (1).

El intervalo entre el inicio del tratamiento y el descubrimiento de la variación en los niveles de CsA osciló entre $3,5 \pm 1$ días para la eritromicina y 22 ± 8 días en el caso de la cimetidina, siendo la $\bar{x} = 6,8 \pm 7,6$ días.

La eritromicina (4 g IV/día-2 g/día oral) fue administrada en 16 pacientes con neumonía por *Legionella pneumofila* o de causa no filiada y en un caso por infección urinaria. Todos los pacientes presentaron una acentuada variabilidad interindividual en cuanto a la intensidad de la interacción.

El nivel medio de CsA subió de 542 ± 330 ng/ml a 1.010 ± 303 ng/ml ($p = 0,009$), requiriendo un descenso de la dosis de CsA de $7,6 \pm 3,1$ a $3,5 \pm 1,6$ mg/kg/día ($p = 0,001$) para normalizar los niveles sanguíneos.

Coincidiendo con ello, el incremento del nivel medio de creatinina plasmática (de 408 ± 285 μ mol/l a 457 ± 278 μ mol/l) no fue significativo ($p = 0,023$) (figs. 1 y 2).

Dos pacientes precisaron diltiazém y uno verapamil por ángor pectoris. En otros 15 casos se administró profilácticamente diltiazém para elevar los niveles de CsA en sangre, manteniéndolos dentro de márgenes terapéuticos.

El ascenso del nivel medio de CsA fue de 342 ± 166 ng/ml a 796 ± 480 ng/ml ($p = 0,001$), necesitando una reducción de la dosis de CsA de $9,2 \pm 4,9$ a $6,6 \pm 3,8$ mg/kg/día ($p = 0,001$) para

mantener niveles terapéuticos de CsA (figs. 3 y 4). Bajo estas circunstancias la creatinina plasmática media experimentó un descenso de 261 ± 191 a 230 ± 123 μ mol/l, que no alcanzó significación estadística ($p = 0,2$).

Una mujer de cuarenta y dos años que recibió un injerto de cadáver fue tratada con 240 mg/día oral de diltiazém por presentar ángor siete días después del TR. Cuatro días más tarde los niveles de CsA eran de 1.000 μ g/ml, permaneciendo elevados a pesar de la reducción de la dosis de CsA. El día vigésimo primero se pasó la CsA a vía endovenosa, 50 mg cada doce horas en infusión durante dos horas (1,5 mg/kg/día) para realizar el estudio de aclaramiento de la CsA. Con diltiazém el aclaramiento fue de 1,18 ml/min/kg, y sin diltiazém 3,8 ml/min/kg. Posteriormente se pasó la CsA de nuevo a vía oral, reintroduciendo el diltiazem a la dosis de 240 mg/día. Dos meses más tarde la dosis de CsA era 4,9 mg/kg/día, y el nivel sanguíneo 580 μ g/l (RIA policlonal).

En una segunda paciente con ángor se inició tratamiento con verapamil a los veinte días del TR, efectuando el estudio de aclaramiento de la CsA con idéntica metodología. El aclaramiento con verapamil fue 1,12 ml/min/kg y sin verapamil 2,03 ml/min/kg. La elevación en el nivel de CsA en sangre fue importante (previo al tratamiento 460 μ g/l, bajo tratamiento 920 μ g/l), con descenso de la creatinina plasmática de 743 a 630 μ mol/l.

En cuanto a los antagonistas de los receptores de la histamina, en un paciente se detectó elevación en el nivel de CsA después del inicio de tratamiento oral con cimetidina (600 mg/día) y otros tres presentaron descenso en el mismo tras suspender el tratamiento con cimetidina en dos casos y ranitidina en uno. El nivel medio de CsA pasó de 716 ± 249 a 410 ± 124 ng/ml. Precisaron una disminución (o aumento, según el caso) de dosis de CsA de $1,1 \pm 0,8$ ml/kg/día para mantener los niveles de CsA dentro de límites normales. La creatinina plasmática permaneció estable (de 194 ± 84 a 191 ± 58 μ mol/l).

Los casos de interferencia ocasionada por la suspensión de nifedipina retard a los tres meses del TR (disminución de los niveles de CsA) o el tratamiento con norfloxacin —seis meses pos-TR— y ciprofloxacina —treinta y tres días pos-TR— (elevación de niveles sanguíneos de CsA en ambos casos), cursaron sin repercusión sobre la creatinina plasmática.

B) Antagonismo con la CsA

Hemos observado descenso en el nivel de CsA o niveles persistentemente bajos en seis pacientes (dos varones y cuatro hembras; edad media: $38,5 \pm 12$ años), tratados con fenitoína (2), fenobarbital (2) y rifampicina (2).

En el caso del tratamiento anticomicial el intervalo entre el inicio del tratamiento y la detección de niveles bajos fue de $3,5 \pm 0,8$ días. El descenso de niveles de CsA fue de 360 ± 24 a 139 ± 67 ng/ml. Requieren un incremento de dosis de CsA de $12,4 \pm 2$ a $13,9 \pm 1,5$ mg/kg/día para normalizar los niveles de la misma. La creatinina plasmática disminuyó de 248 ± 74 a 135 ± 45 μ mol/l.

Los dos casos de interacción con la rifampicina se observaron a los quince días y un año pos-TR. En ambos la rifampicina se introdujo como tratamiento de neumonía por *Legionella pneumophila*. El intervalo entre el inicio del tratamiento y la elevación del nivel de CsA fue de tres días, el descenso en los niveles de CsA fue de 400 ± 126 a 110 ± 6 ng/ml y la creatinina plasmática disminuyó de 272 ± 104 a 236 ± 41 μ mol/l. Precisan un aumento de $2,5 \pm 0,7$ a $5,2 \pm 2,2$ mg/kg/día de CsA para alcanzar niveles normales en sangre.

Discusión

En los últimos años, desde el tratamiento habitual con CsA en el trasplante de órganos son numerosos los estudios publicados que intentan resumir las interacciones observadas entre la CsA y otros fármacos y sustancias variadas, tanto en la experimentación animal como en la clínica diaria.

Por una parte existe una interacción de tipo inmunológico. Colombani et al.³⁶ han estudiado la interacción entre la CsA y los antagonistas del calcio, demostrando el sinergismo entre CsA y verapamil, actuando ambos en puntos diferentes a los flujos de calcio de la membrana celular linfocitaria.

Pero la interacción se observa más frecuentemente en la clínica a nivel farmacodinámico. La CsA es un endecapéptido cíclico lipofílico con una biodisponibilidad variable interindividualmente entre el 20 y 50 % de la dosis administrada^{4, 35}. Se une a las proteínas plasmáticas, principalmente lipoproteínas, en un 80 %, y circula también unida a los hematíes. Su metabolismo es fundamentalmente hepático a través del sistema monooxigenasa, principalmente a través del cit P-450. Se elimina por secreción biliar y sólo un 6 % de la dosis administrada se elimina por la orina^{3, 4, 35}.

Dada la metabolización fundamentalmente hepática, los inductores o supresores del cit-P450 pueden reducir o aumentar la concentración de CsA. Los agentes inductores del cit-P450 pueden reducir la relación concentración-dosis. Por el contrario, los agentes inhibidores del metabolismo hepático, a través de un efecto competitivo sobre las enzimas microsomales, especialmente el cit-P450, pueden aumentar la concentración de CsA a través de la reducción de su metabolismo.

Algunas de las interacciones están perfectamente

establecidas, siendo constantes cuando se asocian los dos fármacos. Así sucede cuando se administran simultáneamente CsA y eritromicina^{13, 18}, rifampicina^{13, 23}, ketoconazol^{11, 13, 19}, diltiazém^{13, 14}, nifedipina o verapamil^{13, 15, 16}. Todos ellos tienen un efecto directo sobre el metabolismo hepático. Diltiazém ejerce una inhibición directa sobre el cit-P450. Lo mismo sucedería con la fenobarbitona, pero en sentido antagonista.

Otras interacciones, sin embargo, son inconstantes, presentándose ocasionalmente, como sucede con la cimetidina o ranitidina²⁷, carbamacepina³³, esteroides²⁶. En algunos casos la interacción es más bien excepcional. Sería el caso de trimetoprim oral⁹, diuréticos tiazídicos, algunos antibióticos —moxalactám, ceftazidima, doxiciclina, nafcilina³¹—, norfloxacin, ciprofloxacina¹³ o de los antiinflamatorios no esteroideos. Las razones para explicar este comportamiento no están suficientemente claras. Conviene recordar, no obstante, que la interacción puede ser debida a disminución en la absorción o a la diferente biodisponibilidad y marcada variación interindividual^{4, 34}, hechos posibles en las últimas interacciones citadas.

Los agentes que tienen un efecto nefrotóxico directo conocido pueden actuar sinérgicamente con la CsA a nivel de la nefrona, potenciando así la nefrotoxicidad. Sería el caso de la anfotericina⁵, aminoglicósidos^{6, 7}, melfalán¹¹, aciclovir¹² y trimetoprim²⁵. El mecanismo de interacción en estos casos se explica por la generación *in situ*, y especialmente en el segmento s-3 del túbulo contorneado proximal, que contiene el sistema cit-P450, de metabolitos nefrotóxicos⁴.

En cuanto a la intensidad de la interacción, en nuestra experiencia las interacciones más potentes se han manifestado con la eritromicina, diltiazém y ketoconazol —en sentido sinergista—, y con la rifampicina —en sentido antagonista—. Esta última ha sido manifiesta en los dos casos de pacientes con neumonía por *Legionella* ya citados, en los que la rifampicina se asoció a eritromicina. En estos dos casos fue más potente el efecto antagonista de la rifampicina que el sinergista de la eritromicina, con importante descenso en los niveles de CsA, según ya se ha expuesto.

Estamos de acuerdo con algunos autores^{36, 37} en que el estudio de los metabolitos de la CsA puede revelar datos muy importantes sobre la actividad y toxicidad de la misma y, consecuentemente, sobre las interacciones con otros fármacos. Algunos metabolitos tienen mayor potencial inmunosupresor M1, M18, M21—, mientras que otros son más nefrotóxicos —M17—.

Por todo lo expresado hasta aquí concluimos diciendo que hemos de ser extremadamente cautos cuando se coadministran drogas que pueden aumen-

tar los niveles de CsA en sangre, contribuyendo así a potenciar su nefrotoxicidad, o aquellas que pueden disminuir dichos niveles, con el consiguiente riesgo de desencadenar un episodio de rechazo. Conviene, por tanto, monitorizar seriadamente los niveles de CsA en sangre para evitar los riesgos anteriormente citados, así como tener en cuenta la marcada variabilidad inter e intraindividual para adecuar la dosificación de la CsA y de los fármacos que pueden interactuar con la CsA, individualizando cada caso y teniendo presente el carácter constante de algunas interacciones o el inconstante o excepcional de otras. Por último, no hay que olvidar que algunos fármacos podrían potenciar el efecto inmunosupresor de la CsA, produciendo una sobreinmunosupresión, con los riesgos que ello puede conllevar.

Bibliografía

1. Calne RY, Rolles K, White DJG, Thirus S, Evans DB, Henderson R, Hamilton DR, Boowe N, McMaster P, Gibby O y Williams R: Cyclosporin A in clinical organ grafting. *Transplant Proc* 13:349-358, 1981.
2. Calne RY, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, White DJG, Evans DB, Dunn DC, Pentlow BD y Rolles K: Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet* 2:1323-1327, 1978.
3. Maurer G, Loosli HR, Schreier E y Keller B: Disposition of cyclosporine in several animal species and man. I. Structural elucidation of its metabolites. *Drug Metab Dispos* 12:120-126, 1984.
4. Kahan BD: Individualization of Cyclosporine therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Transplantation* 40:457-476, 1985.
5. Kennedy MS, Deeg HJ, Siegel M, Crowley JJ, Storb R y Thomas ED: Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporine after marrow transplantation. *Transplantation* 35:211-215, 1983.
6. Bennet WM: Comparison of cyclosporine nephrotoxicity by aminoglycoside nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 25:s126-s129, 1986 (suppl 1).
7. Termeer A, Hoitsma AJ y Koene RAP: Severe nephrotoxicity caused by the combined use of gentamicin and cyclosporine in renal allograft recipients. *Transplantation* 42:220-221, 1986.
8. Brunner FP, Hermle M, Mihatsch MJ y Thiel G: Mannitol potentiates cyclosporine nephrotoxicity. *Clin Nephrol* 25:s130-s136, 1986 (supl. 1).
9. Thompson JF, Chalmers DHK, Hunnissett AGW, Wodd RFM y Morris PJ: Nephrotoxicity of trimethoprim and cotrimoxazole in renal allograft recipients treated with cyclosporine. *Transplantation* 36:204-206, 1983.
10. Poules RL, Evans B, Poole C, Pedrazzini A, Crofts M, Pollard C y Hughes G: Cyclosporine for the preservation of graft-vs-host disease in 72 patients with acute myeloblastic leukemia in first remission receiving matched sibling bone marrow transplantation. *Transplant Proc* 15:2624-2627, 1983 (suppl. 1).
11. Morganster GR, Powles R, Robinson B y McElwain TJ: Cyclosporine interaction with ketoconazole and melphalan. *Lancet* 2:1342, 1982.
12. Johnson PC, Kumor K, Welsh MS, Woo J y Kahan BD: Effects of coadministration of cyclosporine and acyclovir on renal function of renal allograft recipients. *Transplantation* 44:329-331, 1987.
13. Castelao AM, Sabate I, Griño JM, Gilvernet S, Andres E, Sabater R y Alsina J: Cyclosporin A drug interactions. *Transplant Proc* 20:66-69, 1988.
14. Griño JM, Sabate I, Castelao AM y Alsina J: Influence of diltiazem on cyclosporin clearance. *Lancet* 1:1387, 1986.
15. Sabate I, Griño JM, Castelao AM y Ortola J: Evaluation of Cyclosporin-Verapamil interaction with observations on parent Cyclosporin and metabolites. *Clin Chem* 34:2151, 1988.
16. Lindholm C y Henricsson S: Verapamil inhibits cyclosporin metabolism. *Lancet* 1:1262-1263, 1987.
17. Bourbigot B, Guiserix J, Airiau J, Bresollette L, Morin JF y Cledes J: Nicardipine increases cyclosporin blood levels. *Lancet* 1:1447, 1986.
18. Griño JM, Sabate I, Castelao AM, Guardia M, Seron D y Alsina J: Erythromycin and Cyclosporine. *Ann Intern Med* 105:467-468, 1986.
19. Gumbleton M, Brown JE, Hawksworth G y Whiting PH: The possible relationship between hepatic drug metabolism and ketoconazole enhancement of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation* 40:454-455, 1985.
20. Veda CT, Lemaire M, Gsnellg y Nussbaumer K: Intestinal lymphatic absorption of cyclosporine A following oral administration of an olive oil solution in rats. *B Opham and Drug Diop* 4:113-124, 1983.
21. Keown PA, Stiller CR, Laupacis AL, Howson W, Cloes R, Stawecki M, Koegler J, Carruthers G, McKenzie N y Sinclair NR: The effects and side effects of cyclosporine: relationship to drug pharmacokinetics. *Transplant Proc* 14:659-661, 1982.
22. Freeman DJ, Laupacis A, Keown PA, Stiller CR y Carruthers SG: Evaluation of cyclosporine-phenytoin interaction with observations on cyclosporine metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 18:887-893, 1984.
23. Modry DL, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC y Shumway NE: Acute rejection and massive cyclosporin requirements in heart transplant recipients treated with rifampin. *Transplantation* 39:313-314, 1985.
24. Langhoff E y Madsen S: Rapid metabolism of cyclosporin and prednisone in kidney transplant patients on tuberculostatic treatment. *Lancet* 2:1303, 1983.
25. Jones DK, Hakim M, Wallwork J, Higenbottam TW y White DJG: Serious interaction between cyclosporin A and sulphamidine. *Br Med J* 292:728-729, 1986.
26. Klintmalm G y Sawe J: High dose methylprednisolone increases plasma cyclosporin levels in renal transplant recipients. *Lancet* 1:731, 1984.
27. Giacomelli R, Filingieri V, Famularo G, Calogero A, Nardi S, Iacona A, Stortoni F, Sacchetti S, Cervelli V, Tonietti G y Casciani CU: Cyclosporin and H2-receptor antagonists: Current therapy in Nephrology. Sorrento, *Abstracts*, p. 53, 1988.
28. Ross WB, Roberts D, Griffin PJA y Salaman JR: Cyclosporin interaction with danazol and norethisterone. *Lancet* 1:330, 1986.
29. Broch Moller E y Ekelund B: Toxicity of cyclosporine during treatment with androgens. *N Engl J Med* 313:1416, 1986.
30. Veremis SA, Maddux MS, Pollack R y Mozes MF: Subtherapeutic cyclosporine concentrations during nafcillin therapy. *Transplantation* 43:913-914, 1987.
31. Carstensen H, Jacobsen N y Dieperink H: Interaction between cyclosporin A and phenobarbitone. *Br J Clin Pharmacol* 21:550-551, 1986.
32. Lele P, Peterson P, Yang S, Jarrell B y Burkee JF: Cyclosporin and tegretol. Another drug interaction. *Kidney Int* 27:344, 1985 (abst.).
33. Ptachcinsky RJ, Venkataramanan R, Roenthal JT, Burckart GJ, Taylor RJ y Hakala TR: The effect of food on cyclosporine absorption. *Transplantation* 40:174-176, 1985.

34. Cockburn ITR y Krupp P: Sandimmun®. An appraisal of drug interactions. En Andreucci V y Dal Canton A: *Current therapy in nephrology*. Kluwer Academic Publishers, 503-518, Massachusetts, 1989.
35. Colombani PM, Brig E, Wells M y Hess AD: Drug-drug interaction between cyclosporine and agents affecting calcium dependent lymphocyte proliferation. XII Intern Cong Transplant Society Sydney, Book II, p. 129, 1988 (abst).
36. Burckart G, Wang CP, Venkataramanan R y Ptachcinski R: Cyclosporine metabolites I. *Transplantation* 43:932, 1987.
37. Rosano TG, Freed MB y Lempert N: Cyclosporine metabolites II. *Transplantation* 43:932-933, 1987.