

SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA INMUNOSUPRESORA CON CICLOSPORINA POS - TRANSPLANTE TIPO ALOGÉNICO

* IRIS CÁRDENAS, * ROCÍO VEGA, * OSWALDO HERRERA CAVERO, ** CÉSAR LIENDO, ** LILIA VALDIVIA,

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de los resultados terapéuticos pos transplante tipo alogénico en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), desde diciembre de 1998 hasta julio de 1999, registrándose un total de 45 casos de transplante renal, 2 transplantes de médula ósea, 1 transplante cardíaco y un transplante de córnea. Sólo se pudieron rastrear los 45 casos renales.

Se evaluaron pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal, sometidos a transplante renal y con seguimiento clínico – terapéutico de casos durante el pos transplante inmediato, incidiendo principalmente en la terapia inmunosupresora con Ciclosporina oral (Sandimmune Neoral), anotando las interacciones principales que pudieron ocurrir con la medicación complementaria, así como reacciones adversas que pudieron presentarse.

Se observaron tres tipos de evolución: Grupo I (no disfunción primaria del injerto), Grupo II (disfunción primaria del injerto y posterior recuperación) y Grupo III (disfunción primaria y no recuperación), que respondieron a dosis diferentes de Ciclosporina para mantenerse dentro del rango terapéutico establecido en el protocolo de manejo (200 a 400 ng/ml de sangre). Se halló un elevado número de dosificaciones que se indicaron sin considerar la función renal del paciente, así como un total de 232 posibles interacciones medicamentosas entre la ciclosporina y fármacos adicionales, y 40 eventos de interacciones que tuvieron significado clínico.

Se sugiere administrar los medicamentos complementarios en dosis que concuerden con el estado recuperatorio del paciente intervenido, es decir, reajustar las dosis según la función renal, con la finalidad de aumentar la eficacia y seguridad en la terapia en este tipo de pacientes.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a transplantes alogénicos, son considerados de alto riesgo, debido a la etapa inmunosupresora que tienen que atravesar, para evitar el rechazo del injerto, lo cual les aumenta el riesgo de desarrollar infecciones, variaciones en el equilibrio electrolítico, cambios en el sistema enzimático y metabólico, y el médico tratante debe realizar rápidos cambios en la prescripción. Pero estos cambios deben adecuarse al estado del paciente, en cuanto a dosis y vía de administración se refiere, evitando posibles interacciones y poder informar sobre las reacciones adversas que se podrían generar o, en su defecto, reconocerlas a tiempo.

El principal objetivo del presente trabajo de investigación es el de definir e identificar las interacciones que se presentan con frecuencia y que hacen peligrar la terapia antirechazo. Estimar los niveles séricos óptimos de Ciclosporina que eviten los principales peligros de la terapia antirechazo. Interrelacionar las disfunciones renales con las RAM y la CICLOSPORINA.

* Instituto de Microbiología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica Universidad Nacional Mayor de San Marcos
E. Mail: d130034@unmsm.edu.pe ** Unidad de Transplante Renal – Servicio de Nefrología HNERM.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se diseñó un plan de estudio retrospectivo y descriptivo, usando para el análisis estadístico el método "t" de Student bilateral con confiabilidad para medias del 95%. Se eligieron entre otros, 45 trasplantes renales, utilizándose como fuente de información las historias clínicas de dichos pacientes, realizándose un seguimiento diario de la evolución durante el período pos trasplante inmediato (primera hospitalización), para lo cual se diseñó una ficha de recolección de datos (Ficha de seguimiento); la que registraba datos del receptor; Exámenes de Laboratorio (Hematológicos, Bioquímicos, Microbiológicos, Inmunológicos y Serológicos); una hoja farmacoterápica y datos de la donación.

Dosajes de Ciclosporina: El protocolo inmunosupresor profiláctico está basado en el uso de Ciclosporina (dosis inicial de 8 mg/kg. peso/día y reajustes de acuerdo a resultados de dosaje sérico), y corticoides (metilprednisolona de 2 mg/kg. peso/día durante los 10 primeros días pos trasplante, y rotación a prednisona de 0,2 mg/kg. peso/día el resto de la terapia).

El método de dosaje de ciclosporina fue el de inmunodiálisis monoclonal, usando Kits de reactivos, controles y calibraciones para ciclosporina monoclonal en sangre total X Systems TDxFLx, TDx de ABBOTT, en un analizador TDx modelo 9520-xx.

RESULTADOS

Como resultados de la investigación se tienen los siguientes cuadros:

POBLACION DE RECEPTORES – DESCRIPCION

POBLACION EN ESTUDIO: 45 casos clínicos en 44 pacientes (01 paciente tuvo dos trasplantes durante el período de estudio y fueron considerados por separado).

CUADRO N°1 DISTRIBUCION DE RECEPTORES SEGUN GRUPOS ETAREOS

EDADES	CASOS	%
10-20	0,6	13,3
21-40	21	46,7
41-60	16	35,5
>60	02	04,5
TOTAL	45	100,0

CUADRO N°2 DISTRIBUCION DE RECEPTORES SEGUN EL SEXO:

SEXO	CASOS	%
MASCULINO	28	62,2
FEMENINO	17	37,8
TOTAL	45	100,0

CUADRO N°4 DISTRIBUCION DE RECEPTORES SEGUN NUMERO DE TRANSPLANTES RECIBIDOS

	CASOS	%
Primer transplante	41	91,1
Segundo transplante	03	0,67
Tercer transplante	0,1	02,2
TOTAL	45	100,0

CUADRO N°5 DISTRIBUCION DE RECEPTORES SEGUN TIPO DE DONACION RECIBIDA

TIPO	CASOS	%
D.C.	37	82,3
D.V.R.	02	04,4
D.V.N.R.	06	13,3
TOTAL	45	100,0

D.C. : Donación Cadavérica
D.V.R. : Donación Viva Relacionada
D.V.N.R. : Donación Viva No Relacionada

IDENTIFICACION INMUNOLOGICA EN RECEPTORES**CUADRO N°6 Distribución de receptores según tipo sanguíneo (en los 45 casos):**

G.S.	FACTOR Rh	CASOS	%
O	Positivo	29	64,4
A	Positivo	08	17,8
B	Positivo	08	17,8
AB	Positivo	-	-
TOTAL	Positivo	45	100,0

CUADRO N°7 Distribución de receptores según panel reactivo de compatibilidad. (sólo para los de donación cadavérica)

PANEL	CASOS	%
Respondedor	0,5	13,5
No Respondedor	32	86,5
Hiperrespondedor	-	-
TOTAL	45	100,0

Respondedor: panel positivo hasta 50%
No Respondedor: panel 0
Hiperrespondedor: panel positivo mayor a 51%

POBLACION DONANTE CADAVERICO - DESCRIPCION**CUADRO N°19 DISTRIBUCION DE DONANTES SEGUN TIPO SANGUINEO**

O.S.	Rh	CASOS	%
O	Positivo	13	65
A	Positivo	05	25
B	Positivo	02	10
AB	Positivo	.	.

CUADRO N°20 DISTRIBUCION DE DONANTES SEGUN NOSOCOMIOS DE PROCEDENCIA

HNERM : 07
Fuera HNERM : 13
Organo viajero : cero

NOSOCOMIO	CASOS	%
Hosp. Dos de Mayo	04	30,7
Hosp. C. Heredia	02	15,4
Hosp. FF.PP.	02	15,4
Hosp. A. Loayza	02	15,4
Hosp. C. Ulloa	01	07,7
Hosp. de Collique	01	07,7
Hosp. S. Bernales	01	07,7
TOTAL	13	100,0

CUADRO N°21 DISTRIBUCION DE DONANTES SEGUN CAUSAS DE MUERTE CEREBRAL

HNERM (07)

ACV	04	57,14%
TEC	02	28,57%
T.C.	01	14,79%
TOTAL	07	100,0%

FUERA DEL
HNERM (13)

ACV	05	38,46%
TEC	07	53,85%
PAF	01	07,69%
TOTAL	13	100,0%

ACV : Accidente Cerebro-Vascular
TEC : Traumatismo Encéfalo
T.C. : Tumor Cerebral
PAF : Proyectoil de Arma de Fuego

DOSIFICACION SIN REAJUSTE DE ACUERDO A FUNCION RENAL RESIDUAL DEL PACIENTE

CUADRO N°25 (CUADRO RESUMEN)

MEDICAMENTO	FRECUENCIA EN EL ESTUDIO	%
Acyolovir	04	01,1
Amikacina	01	00,6
Amoxicilina	15	08,6
Atenolol	02	01,1
Azatioprina	02	01,1
Cefalotina	08	04,6
Ceftazidime	02	01,1
Ceftriaxona	04	02,3
Cotrimoxazol	02	01,1
Gentamicina	01	00,6
Metoclopramida	03	01,7
Metronidazol	01	00,6
Norfloxacino	19	10,9
Ranitidina	92	52,6
Vancomicina	02	01,1
Verapamil	19	10,9
TOTAL	175	100,0

ALTERACIONES POSIBLES OBSERVADAS ENTRE CICLOSPORINA Y LA MEDICACION COMPLEMENTARIA

CUADRO N°26 CUADRO RESUMEN DE INTERACCIONES POSIBLES
OBSERVADAS ENTRE CICLOSPORINA COMPLEMENTARIA

POSIBLES ALTERACIONES	TOTAL 44 casos	%
Acyolovir	02	0,9
Amikacina	03	1,3
Ceftriaxona	11	4,7
Ciprofoxadin	01	0,4
Cotrimoxazol	04	1,7
Furosemida	05	2,2
Imipenem	06	2,6
Metoclopramida	03	1,3
Metronidazol	01	0,4
Nifedipino	13	5,6
Norfloxacino	24	10,3
Omeprazol	04	1,7
Rifampicina	03	1,3
Verapamil	152	65,5
TOTAL	232	100,0

Protocolo de inmunosupresión incluye ciclosporina y prednisona (metilprednisolona), los que registraron 183 posibles interacciones, que no fueron consideradas en la tabla.

INTERACCIONES QUE TUVIERON SIGNIFICACION CLINICA ENTRE CICLOSPORINA
Y MEDICACION ADICIONAL

CUADRONº27

FRACCIONES MOSTRADAS	GRUPO I		GRUPO II	
	Nº pacientes	Nº eventos	Nº pacientes	Nº eventos
- Ceftriaxona	01	02	01	01
- Corticoidea	02	02	06	10
- Cotrimoxazol	02	02	01	01
- Metronidazol	-	-	01	01
- Norfloxacino	05	06	04	05
- Omeprazol	-	-	01	03
- Rifampicina	-	-	01	03
- Verapamil	01	01	02	03

FRACCIONES MOSTRADAS	GRUPO III		TOTAL		
	Nº pacientes	Nº eventos	Nº pacientes	Nº eventos	%
- Ceftriaxona	-	-	02	03	7,5
- Corticoidea	-	-	08	12	30,0
- Cotrimoxazol	-	-	03	03	7,5
- Metronidazol	-	-	01	01	2,5
- Norfloxacino	-	-	09	11	27,5
- Omeprazol	-	-	01	03	7,5
- Rifampicina	-	-	01	03	7,5
- Verapamil	-	-	03	04	10,0
		TOTAL	28	40	100,0

MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN TRANSPLANTE RENAL

CUADRO N° 30: OTROS

MEDICAMENTO	CASOS	PRESENTACION	UNIDADES EMPLEADAS
SOLUCIONES PARENTERALES:			
Cloruro de sodio 0,9%	27	1000 ML. (FR)	47
Dextrosa 10%	3	1000 ML. (FR)	12
Nutriente entera Isotónico	1	FR	17
Furosemida	25	10mg/mlX2ml. (AM)	269
Bicarbonato de sodio 8,4%	17	20 ml. (AM)	274
Cloruro de potasio 14,9%	8	10 ml. (AM)	18
REHIDRATACION ORAL:			
Sales de Rehid. Oral	4	SOBRE	15
ANTIBIOTICOS:			
Amoxilina	27	500 mg. (Cáp)	297
Clindamicina	11	600 mg. (AM)	262
Imipenem/Cilastatina	09	500 mg. (AM)	144
Ciprofloxacino	09	250 mg. (TB)	177
Ceftazidime	09	1 G (AM)	89
Amikacina	07	500 mgX2ml. (AM)	30
Certrioxona	06	1G. (AM)	71
Vancomicina	05	500 mg. (AM)	45
Gentamicina	04	80 mgX2ml. (AM)	20
Ciprofloxacino	04	200 mg. (AM)	66
Cotrimoxazol	03	TB	35
Cefuroxime	02	750 mg. (AM)	8
Oxacilina	02	500 mg. (AM)	11
Ampicilina	01	1 G. (AM)	12
INMUNOSUPRESOR:			
Azatioprina	10	50 mg (TB)	85

* Medicamentos empleados en menos de 30 casos y que no serán considerados para el Stock de Emergencia en caso de transplante renal

DISCUSIÓN

Debido a la biodisponibilidad variable (absorción errática) que presenta la ciclosporina por vía oral, las dosis administradas, por sí solas, no predicen los efectos que la droga pueda generar, siendo necesario monitorizar las concentraciones séricas para asegurar un nivel adecuado de inmunosupresión.

El mantenimiento de los niveles terapéuticos (200-400 ng/ml de sangre durante los primeros tres meses pos trasplante), es esencial para asegurar la supervivencia del injerto.

La muestra poblacional mostró tres tipos de evolución (Grupo I: No disfunción primaria del injerto y no recuperación). Se trató de evaluar y establecer la relación existente entre el uso y el nivel sérico de ciclosporina que podría servirnos para tomar acciones pertinentes de acuerdo al tipo de paciente. El método estadístico analítico empleado fue la prueba de la "t" de Student bilateral con intervalos de confianza del 95%.

Analizando los resultados en el Grupo I, la dosis inicial promedio de ciclosporina fue de 7.81 ± 0.13 mg/kg. peso/día (aproximadamente 8 mg/kg. peso/día) tratando de mantener el dosaje dentro del rango terapéutico. El reajuste de dosis entre la primera y segunda semanas fue significativo estadísticamente ("t" de Student bilateral = $0.02 < p < 0.05$), pero entre las semanas 2da-3ra y 3ra-4ta no lo fueron ("t" = $p > 0.02$, en cada caso).

En el Grupo II con el mismo protocolo se observó resultados estadísticamente significativos en el reajuste de dosis entre la 1ra. - 2da. Semana ("t" $p < 0.001$), y entre 2da. - 3ra. Semanas ("t" = $0.02 < p < 0.05$) debido a las variaciones en las indicaciones para mantener dosajes séricos en nivel terapéutico, no siendo así en el caso de comparación entre la 3ra - 4ta semanas ("t" = $0.05 < p < 0.10$).

En el Grupo III sólo se halló variación significativa entre la 1ra - 2da semanas ("t" = $0.02 < p < 0.05$), más no así en las demás semanas (2da - 3ra semanas y 3ra. - 4ta. Semanas "t" = $p > 0.2$, en cada caso).

Al realizar comparaciones intergrupales semana a semana, con respecto a las dosis se observó que entre el Grupo I y II la variación es significativa en las semanas 1ra - 3ra ("t" = $0.02 < p < 0.05$ y $0.01 < p < 0.02$, respectivamente); altamente significativa en la 4ta. Semana ("t" = $p < 0.001$) y no significativa en la 2da. Semana ("t" = $0.1 < p < 0.2$).

Comparando el Grupo II vs. III, se observan variaciones no significativas en todas las semanas ("t" = $p > 0.2$). Y observando el Grupo I vs II, sólo fueron significativas las comparaciones en las semanas 1ra y 4ta ("t" = $0.02 < p < 0.05$, en ambos casos), no así en las demás semanas ("t" = $p > 0.2$ en la 2da semana y $0.05 < p < 0.01$ en la 3ra semana) Estos resultados nos indican que las mayores variaciones en cuanto a dosis, se presentan entre las dos primeras semanas de terapia con ciclosporina y fueron determinadas por dosaje sanguíneo resultante y la biodisponibilidad en cada paciente. Que las variaciones significativas a nivel de la 4ta semana entre los valores registrados en el Grupo I y los otros dos, señalan que es necesario tener en cuenta el tipo de evolución inmediata presentada por el paciente considerandos que:

- Una fase no muy prolongada de disfunción renal primaria puede ser necesaria en el proceso de regeneración celular en un injerto luego de un determinado tiempo de isquemia y se reperfunde (pues en la reperfusión existe producción de radicales libres de oxígeno reactivo, tales como el radical superóxido, que modifican funcional y estructuralmente macromoléculas importantes como proteínas, lípidos de membrana, enzimas, etc.). (19,31,33).

- Fármacos como la ciclosporina podrían quizá retardar esta fase, aunque se mantengan los niveles terapéuticos (quizá a dosis no completamente convenientes para el tipo de evolución presentada) en vista de sus efectos tóxicos a nivel renal, vasoconstricción renal, disminución del porcentaje de filtración tubular, etc. (19,31,33).

- Se debe considerar la marcada disminución de la dosis requerida en los pacientes que sufrieron DPI lo que podría indicar que quizá exista un fenómeno de acumulación de la droga en las células renales que estaría señalando la diferencia, o tal vez la mayor sensibilización de ellas a la acción del inmunosupresor. Por lo cual señalamos, además, que el promedio de las dosis usadas para el primer grupo bordeó el valor de 6.5 mg/kg/día, mientras que para el segundo y tercero se situó entre los valores 4.8 a 5 mg/kg/día para mantener el dosaje dentro de los niveles terapéuticos.

Las comparaciones entre los dosajes de los diferentes grupos, no fueron estadísticamente significativas debido a que se trató de mantener a todos los pacientes dentro de los niveles terapéuticos standard y se observa que los niveles promedio de ciclosporina en sangre, para el grupo I, se mantuvieron entre 250 – 350 ng/ml sin causar mayores problemas en la evolución; las del grupo II sufrieron una disminución desde aproximadamente 320 ng/ml hasta bordear los 270 ng/ml y caer a 195.7 ng/ml en la última semana de estancia hospitalaria. En los pacientes del grupo III, los niveles séricos giraron alrededor de los 266 ng/ml durante las semanas de estudio, sin embargo, los injertos no recuperaron su función. Cabe señalar que los valores promedio de los niveles séricos de ciclosporina han variado semana a semana, no sólo por los reajustes de las dosis, sino por la disminución o suspensión momentánea de corticoides debido a riesgos por inmunosupresión (09 casos), o por interacciones que se han podido producir con el uso de fármacos complementarios, sobretudo aquellos que se utilizaron en las complicaciones infecciosas (norfloxacin, ceftriaxona, etc.; en 10 casos) que pudieron elevar el nivel sérico, o el uso de fármacos inductores enzimáticos (rifampicina, en 01 paciente) que hace que los niveles disminuyan.

Debemos orientar la atención con respecto a las variaciones en los dosajes de creatinina, como una manera de medir la función renal en los diferentes grupos: mientras en el grupo I, a una dosis total promedio de 6.5 mg/kg/día, se observa una disminución progresiva de creatinina semana a semana, mostrando una franca recuperación de la función renal, no ocurre lo mismo en los demás grupos. En el grupo II, los niveles promedio de creatinina se mantuvieron en valores altos durante las semanas de estudio (aproximadamente 6 mg%) y al término del mismo, la dosis promedio de ciclosporina fue de 5.1 gm/kg/día, el dosaje promedio se situó alrededor del rango 320 – 250 ng/ml y luego

cae a un nivel subterápico, pero con recuperación de la función renal y sin peligro de rechazo. En el grupo III, la dosis total promedio se ubicó en 5.3 mg/kg/día, el dosaje estuvo entre el rango 200-250 ng/ml y la creatinina nunca descendió de los valores cercanos a 7.5 mg%, indicando falla renal que estuvo dentro de rangos terapéuticos de ciclosporina.

Sin embargo, llama la atención, las diferentes complicaciones infecciosas que se presentaron durante el estudio y que fueron causadas por gérmenes intrahospitalarios, en su mayoría, lo que determinó el uso de drogas antimicrobianas, encontrando que en total se encontraron 55 casos de dosificaciones inadecuadas a este tipo de terapia, todas con sobredosis relativa. Es necesario remarcar que la mayoría de ellos interactúa con ciclosporina y en el caso de los aminoglicósidos, habría aumentado la nefrotoxicidad.

La gama de medicamentos utilizados nos ha reportado un total de 415 interacciones potenciales, de acuerdo de la literatura científica respectiva, sin embargo se separan 232 de ellas, debido a las referidas a interacción con corticoides, aclarando que estos se darían incluso en condiciones normales en el protocolo de inmunosupresión profiláctico en trasplante renal, para optimizarlo con el uso de dos tipos de fármacos que actúan a diferente nivel celular.

Las posibles interacciones observadas, a excepción de la rifampicina, incrementan el nivel sérico de ciclosporina y de verapamil, droga empleada como protector renal, registran el mayor número de episodios (65.60% del total). Tal como se aprecia en el cuadro N° 25, y 26, el verapami constituyó el 10.9% de dosificaciones mal prescritas. Los antibióticos correspondieron al 21.4 y 30.4% del total.

En el cuadro N° 27 se puede apreciar que la ciclosporina tuvo interacción significativa desde el punto de vista clínico. Los antimicrobianos siguen siendo un punto importante, incidiendo en los niveles séricos de la ciclosporina, lo que origina un reajuste en la terapia o la suspensión del fármaco (se observó en 11 pacientes).

Se considera que una interacción medicamentosa tuvo significancia clínica si al administrarse origina variaciones muy marcadas en el nivel sérico de ciclosporina (aumento o disminución abrupta), sin variación de la dosis administrada del inmunosupresor, y sin que hubiese alguna otra condición aparente que lo genere.

En el caso de corticoides, debido a las complicaciones que se presentaron en algunos pacientes, las dosis fueron disminuidas drásticamente o suspendidas temporalmente en algunos casos (09 casos), lo que permitió observar una disminución en el dosaje sérico sin variación de la dosis de ciclosporina.

En los grupos de estudio definidos, el mayor número de interacciones demostradas se dieron en el grupo II (27 eventos); con respecto al grupo I sólo 13 eventos. En el grupo III no se registraron interacciones demostradas debido a que en la mayoría de ellos se suspendió definitivamente la inmunosupresión debido a la presencia de rechazo irreversible y riesgo para la vida del paciente de continuarse con esta terapia.

CONCLUSIONES

1. Los Profesionales de la salud involucrados en los trasplantes alogénicos, deben tener en cuenta los resultados obtenidos en base a la observación directa, en especial la función del fármaco es importante porque se debe hacer los cálculos serios para las modificaciones de las dosis, así como el descubrimiento a tiempo de las interacciones medicamentosas durante la terapia prescrita por el médico responsable.

2. El nivel sérico de ciclosporina en el grupo de pacientes sin disfunción primaria del injerto, estuvo sobre los 300 ng/ml y menores a 400 ng/ml, sin evidenciar signos de nefrotoxicidad por la droga, sin embargo, los niveles séricos en los pacientes del grupo II debieron girar alrededor máximo de los 300 ng/ml para evitar posibles efectos nefrotóxicos que pudieran afectar al injerto y prolongar su fase de disfunción, sin descuidar la adecuada inmunosupresión. El rango de dosis de ciclosporina que fue aplicable en los grupos de estudio estuvo entre los 6.7 a 7.0 mg/kg peso/día, sin peligro de inadecuada inmunosupresión.

3. Las variaciones en los reajustes de dosis de ciclosporina se dieron en todos los pacientes entre la 1ra y 2da semanas, por lo tanto, el monitoreo de ciclosporina debe ser continuo durante este período, a fin de realizar las correcciones oportunamente.

4. Una dosificación inadecuada de ciclosporina podría prolongar la fase de disfunción primaria del injerto en un paciente con trasplante renal. La combinación de una no función temprana y la inmunoterapia con ciclosporina podría acentuar la nefrotoxicidad por este inmunosupresor.

5. La polifarmacia a que son sometidos los pacientes con trasplante renal incrementa la complejidad de la farmacocinética de la ciclosporina, por lo tanto, se genera potenciales interacciones medicamentosas. Los fármacos utilizados durante esta experiencia y que registraron interacciones con ciclosporina tienen gran significado clínico y estadístico y se deben evitar o de lo contrario, restringir su uso debido a las alteraciones del metabolismo de este inmunosupresor y una mayor probabilidad de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. BELITSKI, P.: "Rational clinical for kidney transplant immunosupresion" Transplantation Proceedings. 26(5): 2465-69. 1994.
2. BENNETT W. Et al: "Drug dosing guidelines in patients with renal failure". Western Journal of Medicine. J. 161.155(6): 633-38. 1992.
3. BENNETT W. M. "Guide to drug dosage in renal failure". Clinical Pharmacokinetics, J. 162. 15(5): 326-48. 1998.
4. CARMELLO C. y col: "Efectos tóxicos vasculares de la ciclosporina A" Nefrología, 15 (1): 61-65. 1995.
5. EDITORIAL MEDICA INTERNACIONAL S.A.: "Farmacia Hospitalaria". 2da. Edición (p 1271-1309). 1992
6. FAULDS D. et al.: "Cyclosporin, a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunoregulatory disorders". Drugs, 45(6): 953-1040. 1993.
7. GARCÍA DEL MORAL y col.: "Mecanismos de nefrotoxicidad por ciclosporina a nivel celular". Nefrología. 15(1): 55-59. 1995
8. HONEY, L. L. et al.: "Does ciprofloxacin interact with cyclosporine". Annals of Pharmacotherapy. J. 221.

- 28(1): 93-95, 1994.
9. HOLLANDER, A. et al.: "The effect of grapefruit juice on cyclosporine and prednisone metabolism in transplant patient". *Clinical Pharmacology Therapy*. 57(3): 318-324. 1995
 10. HUMERT, H. et al.: "Steady-state pharmacokinetics of cyclosporine A in renal transplant patients: does an influence of age or body weight exist?". *Transplantation Proceedings*. 26 (5): 2479-84. 1994.
 11. JORNET, P. Y col.: "Consideraciones terapéuticas y económicas del trasplante renal". *Farmacia Hospitalaria*. 19(1): 11-5. España 1995.
 12. KAHAN, B. D.: "Immunosuppressive therapy with cyclosporine for cardiac transplantation". *Circulation*. J. 27,75(1): 40-53. 1987
 13. KAHAN, B.D.: "Horizonts in organ transplantation". *Surgical Clinics on orth América*. 74(5): 1086-87. 1994.
 14. KARLIX, J.: "Solid organ transplantation". *American Pharmacy*. J. 175. 34(9): 59-69. 1994.
 15. KIM, J.H. et al.: "Infection and Cyclosporine". *Reviews of Infection Diseases*. 11 (5): 691-97. 1998.
 16. KIRK, J.K.: "Significant drug-nutrient interactions". *American Family Physician*. 51(5) 1175-82. 1995.
 17. KOLANSKY, G.: "Cyclosporine: pharmacokinetics, administration and efficacy in organ transplantation and other applications" *Hospital Formulary*. J. 123 24 (10): 583-94. 1989.
 18. LAND W.: "Clinical immunosuppressive matrix in organ transplantation". *Transplantation Proceedings*. 26(5): 2479-84. 1994.
 19. LEVINE, R.: "Ischemia: from acidosis to oxidation". *FASEB*. 7: 1242-46. 1993
 20. LINDHOLM, A. et al.: "A prospective study of cyclosporine concentration in relation to its therapeutic effect and toxicity after renal transplant". *British Journal of Clinical Pharmacology*. 30:443-52. 1990
 21. MANGOLD, J.B. et al.: "Pharmacokinetics and metabolism of cyclosporine G in humans" *Drug metabolism and disposition: The biological fate of chemicals*. J. 160, 22 (6): 873-79. 1994.
 22. NINNO, M. A., et al.: "Criteria for use of cyclosporine in adult transplant recipients". *Clinical Pharmacy*. 12(9): 696-98. 1993.
 23. MARTINDALE: "The Extra Pharmacopeia". 29th edition. The Pharmaceutical Press: London. P. 614-19. 1989.
 24. MICROMEDEX Inc.: "Cyclosporine". Vol. 84. Exp. 30/06/95.
 25. MORRIS, P.: "Kidney transplantation: Principles and practice". Fourth edition. W. B. Saunders Company: USA p. 1-7, 8-21, 179-96. 1994
 26. PABICO, R. C. et al.: "Effects of cyclosporine a on chronic renal transplant rejection". *Transplantation Proceedings*. 26(5): 2577 - 79. 1995.
 27. PALLARDO, L. M. et al.: "Analysis of the risk factors of late in renal transplantation under cyclosporine immunosuppression". *Transplantation Proceedings*. 26(5): 2536-37. 1994.
 28. PDR: "Physician Desk Reference". 44th Edition. Medical Economics Company: USA. P 1450-53. 1990.
 29. PORTER, G. A. et al.: "Cyclosporine-associated hypertension". *Archives of Internal Medicine*. J. 17. 150(2): 280 348. 1990.
 30. REIGELMAN, R. K. Y col.: "Cómo estudiar un estudio y probar una prueba: lectura crítica de la literatura médica: Publicación Científica Nº 531. OPS - OMS. USA p 27 - 38. 1992.
 31. RIVAS CABAÑERO, L. y col.: "Mecanismos básicos de nefrotoxicidad". *Nefrología*. 15(1): 44-47. 1995.
 32. RODIGHIERO, L. Y col.: "Therapeutic drug monitoring of cyclosporin: practical applications and limitations". *Clinical Pharmacokinetics* j. 162 16(1) 27-35. 1998.
 33. RODRIGUEZ P. Y col.: "Papel de los radicales libres en la fisiopatología renal". *Nefrología*. 15 (1): 49-53. 1995.
 34. RUILPE, L. M. et al.: "Evaluation of the renal effects of calcium antagonists". *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 23 (55): 549-53. 1994.
 35. SANDS, M. et al.: "Interactions of cyclosporine with antimicrobial agents". *Reviews of Infection Diseases*. 11(5): 691-97. 1998.
 36. SCOTT, J. P. et al.: "Adverse reactions and interactions of cyclosporine". *Medical Toxicology*, J. 206 3(2): 197-121. 1998.

37. SELLS, R. A. et al.: "First-line cyclosporin A monotherapy in cadaveric renal transplantation". Transplantation Proceedings 26(5): 2538 - 41. 1994.
38. SKETRIS, I. et al.: "Factors affecting compliance with cyclosporine in adult renal transplant patients". Transplantation Proceedings 26(5): 2538-41. 1994.
39. STEIN, J.H. (Editor in chief): "Internal Medicine" Second edition. Little Brown and Company. USA 1987 p 762-63.
40. STORK, M. et al.: "Ciclosporine levels in diabetic (type I) patients undergoing Kidney and pancreas transplantation: role of a new galencial formulation". Transplantation Proceedings J. 258. 26(5): 1996-98. 1994.
41. USP DI: "Drug Information for the Health Care Professional". 14th edition I: 1081-85. 1997.
42. VENKATARAMAN, R. et al.: "Clinical pharmacokinetics in organ transplant patients". Clinical pharmacokinetics and Disease Processes, J. 162, 16(3): 134-54. 1989.
43. WAUTERS, J. P. et al.: "Ten year experience with low dose cyclosporine A in renal transplantation". Transplantation Proceedings 26(5): 2528-29. 1994.

*Un médico danés, mientras realizaba la tinción de bacterias, tomó equivocadamente solución de Lugol y la vertió sobre el extendido, que había sido teñido previamente con violeta de genciana. Creyendo arruinado su preparación, trató de lavarla con alcohol a fin de empezar nuevamente. Cuando examinó el preparado que él creía decolorado, observó con sorpresa que muchas bacterias presentaban un intenso color púrpura. Gracias a este «accidente» el nombre de **Gam** se ha hecho familiar en todo laboratorio de bacteriología.*