



Regulación de Líquidos y Electrolitos

Por el Riñón Trasplantado

I. VILLEGAS, M.D.

Palabras claves: Riñón trasplantado, Regulación de agua y electrolitos, Ciclosporina A (CyA), Fracción excretada de sodio (FENa), Insuficiencia renal crónica (IRC), Insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), Rata de filtración glomerular (RFG), Rata de filtración glomerular por nefrona aislada (RFGNA), Retroalimentación tubuloglomerular (RATG), Necrosis tubular aguda (NTA), Acidosis tubular renal (ATR), Paratohormona (PTH), Azatioprina (Aza).

Se hace una revisión y actualización del comportamiento fisiológico del riñón trasplantado en relación con el agua y los principales electrolitos. Son múltiples los factores que afectan esta regulación, principalmente las drogas inmunosupresoras y en especial la ciclosporina A (CyA). Sin embargo, con base en experimentación con animales libres de influencias secundarias, se llega a la conclusión de que el riñón trasplantado, una vez superado el período inmediato que se manifiesta con poliuria, regula eficientemente el agua, el sodio y el potasio y continúa concentrando y diluyendo adecuadamente. La duración de la isquemia renal en frío se correlaciona positivamente con una disfunción en la regulación.

La fracción excretada de sodio (FENa) < 1% tiene un valor pronóstico y diagnóstico en el rechazo agudo, aun antes de que se produzcan aumentos en las cifras de creatinina. La hipercalcemia y la hipofosfatemia son de duración media y de grado leve y se relacionan con hiperparatiroidismo secundario, aunque hay fugas tubulares de ambos electrolitos. La CyA puede producir hiperkalemia, hiperuricemia y contribuir al desarrollo de acidosis hiperclorémica.

INTRODUCCION

A pesar del auge de los trasplantes renales en los últimos 30 años y su significado en el contexto de un tratamiento definitivo en la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), el comportamiento fisiológico del riñón trasplantado en relación con los líquidos y electrolitos, sólo ha sido estudiado parcialmente. La principal dificultad radica en que ha sido difícil encontrar un espécimen animal que esté libre de los múltiples factores que afectan los diferentes períodos del postrasplante, tales como las drogas usadas tanto en la inmunosupresión como en el tratamiento de los episodios de rechazo; el

acto quirúrgico, incluyendo el tiempo de isquemia y la preservación usada; la denervación renal y el estado urémico previo al trasplante. Este trabajo pretende revisar y actualizar en forma clara y concisa los aspectos más relevantes sobre regulación de líquidos y electrolitos por el riñón trasplantado, y la influencia sobre ellos de las drogas usadas en la inmunosupresión.

AGUA Y SODIO

Estudios de micropunción realizados en ratas, permiten extraer valiosas conclusiones sobre la regulación de sodio y agua por el riñón trasplantado, independiente de los factores agravantes mencionados (1). En este experimento, a ratas macho Sprague-Dawley se les practicó nefrectomía, con un tiempo de isquemia caliente de 5 min; posteriormente los riñones fueron perfundidos con la solución de Collins a 4°C por 20 min, y se guardaron a 4°C por períodos de 2, 12 y 16 h. En el acto quirúrgico de reimplantación en nuevos receptores, se mantuvieron fríos los riñones, hasta finalizar la revascularización. Sólo las nefronas sometidas a isquemia hasta de 2 h, conservaron su apariencia normal, sin cambios, a diferencia de la dilatación casi universal presentada por los otros dos grupos, en los que las presiones intratubulares estaban marcadamente aumentadas. Asimismo, la rata de filtración glomerular (RFG) por nefrona aislada (RFGNA) en los grupos de 12 y 16 h, fue la mitad de la del grupo de 2 h, semejante a la de ratas normales. El grupo de 2 h presentó poliuria inmediata postrasplante, que disminuyó progresivamente después de la primera hora, a diferencia de los otros grupos que tendieron a la oliguria o a presentar un retardo en la iniciación de la poliuria, menos marcada también. La osmolaridad urinaria en el grupo de 2 h mostró un ascenso constante hasta las 3 horas postrasplante; en cambio, los grupos de mayor isquemia permanecieron isostenúricos. Igual sucedió con la fracción excretada de sodio (FENa), demostrando una función tubular proximal de reabsorción intacta sólo en el grupo de 2 h.

Doctor Iván Villegas Gutiérrez, Médico Internista de la Univ. Pontificia Bolivariana, R-II de Nefrología de la Univ. de Antioquia, Medellín, Colombia.

La poliuria inicial, que es un hecho universal postrasplante, probablemente se debe a isquemia medular; si ésta es de corta duración, el gradiente osmótico medular se recuperará rápidamente.

Otro interesante hallazgo en el experimento anotado es la presencia de dilatación tubular, atribuida a obstrucción en la porción distal del túbulo proximal, probablemente por detritos celulares y material proteínico o por edema de las células epiteliales de la unión corticomedular. En resumen, la duración de la isquemia determina el grado de disfunción tubular proximal: si es corta, sólo la médula se afecta pero se recupera; si es prolongada, compromete también la corteza, produciendo daño mayor.

En conclusión, el riñón trasplantado y denervado conserva su capacidad intrínseca de regulación fisiológica de agua y sodio. No obstante, se debe hacer una salvedad en lo que respecta a la retroalimentación tubuloglomerular (RATG). Cuando el riñón contralateral se deja en su sitio, aquella permanece intacta, modulando apropiadamente la RFG a la carga de solutos; cuando el contralateral es extirpado, la carga osmolar y de solutos aumentada debiera producir una disminución en la RFG si no existiera un mecanismo compensatorio, pero lo que se observa es que se establece un nuevo punto de respuesta a la RATG, permitiendo un aumento compensatorio normal en la RFG del riñón único (2).

Estudios realizados en humanos han demostrado que el riñón trasplantado conserva, asimismo, la capacidad de concentración y dilución, formación de agua libre y, en sujetos no hipertensos, un eje normal renina-angiotensina-aldosterona, independientemente del protocolo de inmunosupresión usado.

Con base en los postulados anteriores sobre la regulación del sodio, Hong et al, propusieron la utilización de la FENa en el diagnóstico de rechazo renal agudo (3). La consideración teórica en que estos autores se basaban, suponía que una función tubular intacta con una perfusión renal disminuida (que se presenta en el rechazo agudo) se podía manifestar en una alteración de la regulación del sodio, aun antes de poder detectar una disminución en la RFG, y la mejor forma de observar este cambio era con la FENa más que con el sodio urinario, pues tomaba en consideración la carga real de sodio filtrado por el glomérulo y la fracción reabsorbida por los túbulos (es decir, una evaluación del balance glomerulotubular). En promedio, establecieron un valor normal de FENa de 14.5% en pacientes con IRCT en el período pretrasplante inmediato, que fue disminuyendo paulatinamente hasta alcanzar niveles normales entre el 7º y 14º días postrasplante (0.9 a 1.4%). De 31 pacientes que presentaron rechazo agudo temprano en las primeras 2 semanas postrasplante, en 17 de ellos (55%) la FENa descendió a niveles anormalmente bajos aun antes de las elevaciones de la creatinina sérica (2.6 días antes). Sólo en la mitad de los casos esta FENa baja correlacionó con la excreción urinaria baja de sodio

(< 20 mEq/L), y estos 17 pacientes presentaron un curso clínico más favorable que los 14 pacientes restantes, en los que la FENa no mostró tales cambios (indicando posiblemente mayor daño tubular y por ende peor pronóstico). A diferencia del rechazo, en la necrosis tubular aguda (NTA) la función tubular se altera. Así, los valores de la FENa en 46 pacientes que presentaron NTA (de un grupo de 118) fueron marcadamente superiores (5 a 14%) a la FENa tanto del grupo que presentó rechazo agudo como del que permaneció normal, y continuó elevada por 2 semanas cuando esta NTA fue oligúrica. En conclusión, el riñón con daño más severo y por lo tanto menos susceptible a responder al tratamiento antirrechazo, muestra un estado no ávido de sodio, explicado por la disfunción tubular.

En la Unidad Renal del Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín se realizó un estudio semejante hace 6 años, pero no encontró que la FENa tuviera un valor predictivo persistente, y se abandonó su utilización diagnóstica sistemática (García A., comunicación personal no publicada).

De todos modos, hoy se sabe que la FENa constituye un índice con múltiples excepciones, que hacen dudar su utilidad práctica (4).

POTASIO

El potasio es regulado en forma normal, generalmente por el riñón trasplantado (2). Sin embargo, se pueden presentar tanto hipo como hiperkalemia. La primera ha ocurrido en el período posoperatorio inmediato, y se relaciona con la diuresis osmótica después de un trasplante exitoso, con la poliuria en la fase de recuperación de la NTA o con la acidosis tubular renal (ATR) proximal (tipo II). La hiperkalemia es menos común, pero hay informes que encuentran una predominancia de hasta 30% (> 5.0 mEq/L) en los 3 primeros meses postrasplante (DeFronzo R/A et al., 1977). El defecto que explica este hallazgo parece residir en el túbulo distal, debido a una falta de respuesta a los mineralocorticoides 9 α -fluorhidrocortisona (pseudohipoaldosteronismo), y se ha visto que mejora con el tiempo cuando el injerto funciona adecuadamente. También se ha relacionado con la ATR tipo IV, como se verá más adelante. La excreción de potasio se deteriora a medida que aumenta el tiempo de isquemia en frío, pero se encontró normal en ratas sometidas a sólo 2 horas de isquemia (1). La importante influencia ejercida por las drogas inmunosupresoras en la regulación fisiológica renal de los electrolitos, principalmente del potasio, se analizará posteriormente.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Es frecuente la aparición de ATR en el postrasplante exitoso, y se han informado todos los tipos descritos (proximal, distal con o sin pérdida de bicarbonato y con hiperkalemia) (5), incluso en el síndrome de Fanconi completo.

Generalmente el defecto proximal mejora en el primer año postrasplante, a diferencia del distal que es más persistente, y cuyo origen radica en la disfunción tubular distal producida por la isquemia inicial (2). La mayoría de los pacientes en este caso se presenta con acidosis metabólica hiperclorémica y con pH urinario inapropiadamente alto, debido al defecto de acidificación distal. Recientemente se ha encontrado que esta ATR distal postrasplante también se puede asociar a un déficit en la producción de aldosterona, que se acompaña de hiperkalemia (6). La ATR, asimismo, constituye una clave en el diagnóstico de rechazo crónico. Cinco de 6 pacientes con ATR distal estudiados por Battle et al (6), presentaron este tipo de rechazo, y los autores sugieren que puede constituir una clave inicial diagnóstica de adverso pronóstico. Como se verá luego, la CyA puede llegar a producir un defecto semejante.

CALCIO, FOSFORO y PARATOHORMONA

La regulación fisiológica por el riñón trasplantado de los iones divalentes, ha sido extensamente estudiada. Casi todos los pacientes trasplantados presentan algún grado de hiperparatiroidismo secundario (7).

Los niveles de calcio pueden encontrarse normales o aumentados; se ha informado hipercalcemia en el 9 al 33% de los casos (8), debida a reabsorción tubular, a aumento en la absorción intestinal (disminuida por los esteroides) o a recambio óseo, estimulados por la paratohormona (PTH). Los niveles elevados de calcio fallan en suprimir la PTH, como se esperaría por un mecanismo de retroalimentación, debido a un nuevo punto de ajuste más alto (9). En promedio, la hipercalcemia aparece a los 69 días (10), pero típicamente regresa a niveles normales a los 6 meses postrasplante, aunque se ha documentado hasta 11 años después (10), siendo más común en pacientes con evidencia radiológica previa de enfermedad ósea (11). Este hiperparatiroidismo se asocia a la restauración de los niveles de la vitamina D y a la actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa. Sin embargo, además del efecto de la PTH, otros factores como el uso de esteroides y de diuréticos y la depleción de fosfato, contribuyen a generar hipercalcemia. En los últimos años se describió una fuga de calcio en el nivel tubular, que cuando aparece lo hace en el primer semestre postrasplante, que puede persistir hasta el segundo año, reparándose luego espontáneamente (2).

Recientemente se describió una mayor incidencia de hipercalcemia cuando se mide calcio ionizado en lugar de calcio total (9), tan alta como 66% y aun con niveles normales de PTH. Estos autores encontraron una correlación positiva entre el calcio ionizado y la duración de diálisis pretrasplante, y negativa con el tiempo de duración del trasplante, y sugieren que el período postrasplante se puede dividir en tres subperíodos, que marcan un *contiuus*, desde el hiperparatiroidismo en el subperíodo inmediato, seguido de una secreción inapropiada de PTH con un punto de ajuste del calcio anormal, y por último una normalización de la hormona. Este hallazgo es importante porque podría constituir lo único

anormal que indique la presencia de hiperparatiroidismo con calcio total normal.

Los niveles séricos de fósforo generalmente están bajos en el postrasplante temprano, aunque la hipofosfatemia se ha descrito hasta 1 $\frac{1}{2}$ años después (12).

Los factores implicados principalmente son el hiperparatiroidismo persistente (la PTH regula la reabsorción de 2/3 del fósforo), la fosfaturia inducida por esteroides, la fuga renal tubular y el excesivo uso de antiácidos. La incidencia está entre 20 y 80% (2,12), y aunque usualmente es bien tolerada y leve, puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de osteomalacia. No obstante, el papel protagónico atribuido a la paratohormona en la génesis de la hipofosfaturia, en el período tardío postrasplante, se ha descrito esta condición a pesar de niveles normales de PTH (13). La explicación a este hecho no es clara, pero pudiera ser por una sensibilidad aumentada de los túbulos renales a niveles normales de PTH, lo que causaría la fosfaturia. Esta sensibilidad aumentada puede ser causada por los esteroides.

Cuando se comparan el calcio y el fósforo, se encuentra que la absorción del primero se afecta más tempranamente que la del segundo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC); sin embargo, a diferencia de lo que sucede con el calcio, la absorción del fósforo permanece baja después del trasplante exitoso, por lo que las absorciones se disocian, siendo más notable el fenómeno en los pacientes persistentemente hipofosfatémicos (14), aun con niveles normales de vitamina D. Lo anterior indica que el metabolismo del calcio y el fósforo responde a factores no comunes, y que en la hipofosfatemia postrasplante es dudoso el valor que tiene el suplemento oral de fosfatos, en vista de la mala absorción. El efecto de las drogas inmunosupresoras sobre el fósforo se discutirá luego.

MAGNESIO, ALUMINIO, ACIDO URICO Y CREATININA

Poco se ha escrito sobre la regulación fisiológica que del magnesio hace el riñón trasplantado. Cuando se han medido los niveles, generalmente se han encontrado disminuidos, y los factores a que se atribuye el desorden incluyen la desnutrición proteicoalórica pretrasplante, la hipercalcemia y el uso de esteroides (7).

Igual escasez de literatura existe sobre el aluminio. Las coloraciones de aluminio en la superficie del hueso trabecular disminuyen después de un trasplante exitoso (15). En general, los niveles séricos descienden a lo normal 10 días después de implantado el injerto y 3 meses después la excreción urinaria es comparable a la normal. Además, se ha encontrado que el trasplante es un medio más efectivo que la terapia con desferroxamina para corregir la histología ósea alterada por aluminio, y parece ser que al suprimir el medio urémico, aun con niveles altos de aluminio en el hueso, la osteodistrofia mejora (15).

Más adelante se hablará de la influencia de la CyA sobre el ácido úrico. La regulación fisiológica que hace el riñón trasplantado sobre la creatinina es variable (16). En 100 pacientes con trasplantes funcionantes por más de 1 año, la excreción de creatinina disminuyó progresivamente de 1420 a 1240 mg/d, 7¹/₂ años después del trasplante, y esta disminución fue mayor en quienes posteriormente requirieron diálisis o murieron, comparativamente con aquellos que permanecieron con riñón eufuncionante. Sin embargo, la imposibilidad de demostrar parámetros clínicos en el postrasplante inmediato que identificaran estos patrones de excreción de creatinina, hacen débiles estos hallazgos e indican la necesidad de realizar mediciones de la RFG por métodos diferentes a la creatinina.

EFFECTOS DE LAS DROGAS INMUNOSUPRESORAS

Ciclosporina A (CyA)

Se han descrito varias anomalías en la regulación de los electrolitos por el riñón trasplantado. Comparados con pacientes que han recibido azatioprina (Aza) quienes reciben CyA han tenido una FENa alta, con fracción excretada de potasio baja, e hiperkalemia transitoria > 5.3 mEq/L en el 9 al 30% de los casos (vs 2.5 con Aza) (17). Además, la CyA reduce la excreción renal de ácido, y se ha informado acidosis hiperclorémica con brecha aniónica normal. Sin embargo, la influencia de la CyA es poca en el equilibrio acidobásico. No son claros los mecanismos por los cuales la CyA produce hiperkalemia, pero posiblemente se deba a que esta droga promueve la reabsorción tubular distal del cloro, por lo cual altera la diferencia de potencial negativo intraluminal, dando como resultado la disminución de la secreción de potasio (18). Un segundo mecanismo involucra la inhibición de la producción local de prostaglandina E-2, que a su vez evita la absorción tubular distal de cloro, y un tercer mecanismo es el hipoadosteronismo hiporreninémico que lleva a ATR tipo IV. En los pacientes que han permanecido hiperkalémicos más de 6 meses postrasplante se ha encontrado un grado leve de acidosis, disminución en la depuración de creatinina y fibrosis intersticial leve, y la administración de furosemida no corrigió la hiperkalemia (19).

El magnesio también se ha encontrado disminuido en forma directamente proporcional a los niveles de CyA, y la hipomagnesemia en estos casos se ha asociado a la presencia de convulsiones (20).

Hiperuricemia, gota y CyA

Hasta en 84% de los pacientes tratados con CyA se han encontrado niveles elevados de ácido úrico, frecuentemente en los 3 primeros meses postrasplante, siendo mayor la frecuencia si, además, reciben diuréticos (90% vs 60% si no los toman) (21). Sin embargo, sólo se desa-

rolló gota en el 7% de aquellos. La causa es la disminución de la función renal de depuración de uratos, debida a que la carga de filtración presentada a los túbulos es menor y, además, a un aumento en la reabsorción tubular.

Los niveles regresan a límites normales rápidamente después de suspender la droga. En los próximos meses se publicarán los resultados de un estudio que actualmente se está llevando a cabo en la Unidad Renal del Hospital San Vicente de Medellín, que analiza el ácido úrico en los primeros 60 meses, en más de 300 pacientes trasplantados y con función renal básicamente normal.

Informaciones preliminares indican que la incidencia de hiperuricemia es semejante a la informada y que existe una correlación positiva y significativa entre el ácido úrico y la dosis de CyA en los primeros meses postrasplante (García A et al, comunicación personal).

Esteroides

Su uso disminuye la absorción intestinal de calcio y fósforo, al bloquear la acción de la PTH sobre la síntesis de la vitamina D-3 en el nivel renal (11, 12), y al disminuir los receptores para el calcitriol de las células epiteliales yeyunales, que a su vez normalmente induciría la síntesis celular de un sistema de transporte calciodependiente (22). Un novedoso mecanismo para explicar la hipofosfatemia producida por el uso de esteroides es la absorción de fosfatos, la cual se aumenta normalmente en el intestino al disminuir la concentración de hidrogeniones, y se sabe que los esteroides potencian la secreción ácida gástrica y median en la producción de acidosis hiperclorémica (14). También disminuyen la reabsorción tubular de magnesio y la diuresis postrasplante (7). La excreción de creatinina presenta una correlación negativa con la dosis promedio diaria de esteroides, quizás debido a una función renal más comprometida (16).

Ciclofosfamida y Aza

La ciclofosfamida afecta la absorción intestinal de fosfato (14). Poco se ha escrito sobre la Aza y los electrolitos, pero parece no afectarlos.

En conclusión, el riñón trasplantado con función normal regula en forma eficiente los líquidos y electrolitos, de manera casi semejante a lo normal; no obstante, son múltiples los factores que modulan esta respuesta, destacándose la influencia de los agentes inmunosupresores y en especial la CyA. Todos los hallazgos revisados deben orientar al médico nefrólogo y al profesional en Nutrición y Dietética en el tratamiento de su paciente trasplantado, y cada vez se debería recurrir con mayor frecuencia a las posibilidades diagnósticas que ofrecen las variaciones de los electrolitos en el seguimiento del postrasplante, aun antes de los aumentos en las cifras séricas de creatinina.

ABSTRACT

An update of the physiology of the transplanted kidney in relation to its management of water and electrolytes is done. This regulation depends largely on the effect of immunosuppressive drugs, mainly ciclosporine A (CyA). Based on animal experiments, the conclusion is that the transplanted kidney, once the initial poliuric period is overcome, regulates water, sodium and potassium properly and keeps its dilution and concentration capacity. The length of time of the cold renal ischemia has a positive correlation

with this dysfunction.

When the fractional excretion of filtered sodium (FENa) is less than 1%, it has an important diagnostic and prognostic value for the acute rejection, even before the creatinine levels are affected. There is a low level hypercalcemia and hypophosphatemia, related to a secondary hyperparathyroidism. Cyclosporine A can produce hyperkalemia, hyperuricemia and can contribute to the development of hyperchloremic acidosis.

REFERENCIAS

1. Norlen B J, Engerberg A, Kallskog O, Wolgast M; Nephron function of the transplanted rat kidney. *Kidney Int* 1978; 14:10-20
2. Helderman J H; Regulation of salt and water by the transplanted kidney. In: Kokko J P, Tannen R L; *Fluids and electrolytes*, Philadelphia, W B Saunders Co, 1986, pp, 644-51
3. Hong C D, Kapoor B S, First M R, Pollac V E, Alexander JW; Fractional excretion of sodium after renal transplantation. *Kidney Int* 1979; 16: 167-78
4. Zarich S, Fang LST, Diamond J R; Fractional excretion of sodium. *Arch Intern Med* 1985; 145: 108-12
5. Halperin M L, Goldstein M B, Stinebaugh B J, Richardson RMA ; Renal tubular acidosis. In: Maxwell M H, Kleeman C R, Narins R G (Ed.) : *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 4th ed, New York, Mc Graw Hill Book Co, 1987, pp, 675-89
6. Battlee D C, Mozes M F, Manaligod J, A-rruda JAL, Kurtzman N A; The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with kidney transplantation. *Am J Med* 1981; 70: 786-96
7. Swartz G H, David D S, Riggio et al; Hypercalcemia after renal transplantation. *Am J Med* 1970; 49: 42-51
8. De Francisco AM, Riancho J A, Amado J A et al : Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin D metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1987; 19: 3721-3
9. Vezzoli G, Elli A, Palazzi et al; High plasma ionized calcium with normal PTH and total calcium levels in normal-function kidney transplant recipients. *Nephron* 1986; 42: 290-4
10. Christensen M S, Nielsen H E, Topping S; Hypercalcemia and parathyroid function after renal transplantation. *Acta Med Scand* 1977; 201: 35-9
11. Benabe J E, Martinez-Maldonado M; Disorders of calcium metabolism. In: Maxwell M H, Kleeman C R, Narins RG (Ed.): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*. 4th ed, New York, McGraw Hill Book Co, 1987, pp 759-88
12. Brautbar N, Kleeman C R; Hypophosphatemia and hyperphosphatemia: clinical and pathophysiologic aspects. In : Maxwell M H, Kleeman C R, Narins R G (Ed.): *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*, 4th ed, New York, McGraw Hill Book Co, 1987, pp 789- 830
13. Rosenbaun RW, Hruska K A, Korkor A, Anderson C, Slatopolsky E; Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981; 19: 568-78
14. Farrinton K, Varghese Z, Newman S P, Ahmed K Y, Fernando O N, Moorhead J F; Dissociation of absorptions of calcium and phosphate after successful cadaveric renal transplantation. *Brit Med J* 1979; 1: 712-4
15. Piraino B, Carpenter B J, Puschett J B; Resolution of hypercalcemia and aluminum bone disease after renal transplantation. *Am J Med* 1988; 85: 728-30
16. Kasiske B L; Creatinine excretion after renal transplantation. *Transplantation* 1989; 48: 424-8
17. Chan M K, Wong K K, Cheng K P, LI M K; Clinical prevalence and significance of electrolyte disorders in cyclosporine- A treated patients. *Transplant Proc* 1988; 20: 705-8
18. Stahl RAK, Kanz L, Maier B, Schollmeyer P; Hyperchloremic metabolic acidosis with high serum potassium in renal transplant recipients: a cyclosporine A associated effect. *Clin Neph* 1986; 245-8
19. Foley R J, Hamner R W, Weinman E J; Serum potassium concentrations in cyclosporine- and azathioprine-treated renal transplant patients. *Nephron* 1985; 40: 280-5
20. Morris P J; Cyclosporine. In: Morris P J (Ed.): *Kidney transplantation-Principles and practice*. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1988, pp 285-327
21. Lin H S, Roher L L, McQuillan M A, Schamaltz S, Palella T D, Fox I H; cyclosporine-induced hyperuricemia and gout. *N Eng J Med* 1989; 321: 287-92
22. Hunsicker L G; Nutritional requirements of renal transplant patients. In: Mitch WE, Klahr S (Ed.): *Nutrition and the kidney*. 1st ed, Boston/Toronto, Little Brown, 1988, pp, 224-38