

Mecanismos de nefrotoxicidad por ciclosporina A a nivel celular

R. García del Moral, M. Andújar y F. O'Valle

Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina y Hospital Clínico de Granada.

Nefrotoxicidad de la ciclosporina A y trasplante renal: presentación clínica e histología básica

La nefrotoxicidad es el principal efecto secundario de la ciclosporina A (CsA) y uno de los problemas más frecuentes e importantes que se presentan en el trasplante renal, ya que la diana del efecto tóxico es el propio órgano injertado ¹.

Desde el punto de vista clínico se han descrito cuatro síndromes renales bien caracterizados ^{2,3}:

- a) Disfunción aguda y reversible del injerto, que suele ocurrir en los primeros momentos del tratamiento.
- b) Disfunción retardada del injerto.
- c) Vasculopatía aguda (microangiopatía trombótica).
- d) Nefropatía crónica con fibrosis intersticial.

En la práctica clínica, todos estos síndromes pueden encontrarse de forma aislada o en combinación con enfermedad renal no relacionada con la CsA y/o con la reacción de rechazo del injerto.

La *disfunción aguda y reversible* es frecuente en los primeros días postrasplante, sobre todo de aquellos que se tratan con dosis altas de CsA, como es el cardíaco ³, de forma que es el síndrome clínico más parecido a los modelos animales de intoxicación por CsA ². Su relación con los niveles sanguíneos del fármaco no está bien definida, aunque generalmente se observa algún grado de disfunción renal cuando superan los 200 ng/ml y es frecuente con niveles por encima de 400 ng/ml. Desde el punto de vista analítico, el cuadro se comporta como un fallo prerrenal. Un hecho característico de este síndrome es su reversibilidad, de forma que la función renal se recupera rápidamente cuando se reducen los niveles séricos de CsA ⁴.

Según Myers ¹, la disfunción aguda por CsA está causada por la existencia de vasoconstricción de la arteriola aferente, en la que además está implicado el sistema renina-angiotensina ⁵ y la endotelina ^{6,7}, de forma que el mantenimiento de este fenómeno con

el tiempo probablemente conduce a las características lesiones de la nefropatía crónica por CsA.

La *disfunción retardada del injerto renal* es un síndrome eminentemente clínico, en el que, junto al propio efecto acumulativo de la CsA, parece depender del tiempo de isquemia fría previo al trasplante ².

La *microangiopatía trombótica por CsA* afecta por lo general a arteriolas y capilares en ausencia de infiltrado inflamatorio, a diferencia de la vasculopatía del rechazo agudo que tiende a aparecer en arterias interlobulares y arcuatas con presencia de endotelitis y engrosamiento intimal ^{2,8}. De este modo, las arteriolas muestran una combinación variable de cambios hialinos y fibrinoides que frecuentemente se identifican como depósitos de fibrinogeno mediante inmunofluorescencia. Por su parte, los capilares glomerulares presentan trombosis con descamación de células endoteliales y picnosis ^{8,9}. Estos fenómenos trombóticos parecen estar relacionados con el aumento en los niveles de tromboxano inducido por la CsA, tanto en modelos experimentales como en ensayos con voluntarios sanos ^{10,11}, si bien parece bastante probable que una especial susceptibilidad para desarrollar lesiones endoteliales mediadas por endotelina pueda encontrarse en la base del proceso ⁹.

Algunos de los pacientes trasplantados de riñón en tratamiento con CsA durante un año o más clínicamente suelen presentar niveles de creatinina de 2 mg/dl o superiores, y en las biopsias renales aparece una *nefropatía crónica con fibrosis intersticial* difícilmente diferenciable del rechazo crónico ².

Desde el punto de vista histopatológico, y pese a la gran diversidad de presentación clínica, las lesiones asociadas al fenómeno de nefrotoxicidad por CsA son relativamente constantes, aunque igualmente cambiantes de caso a caso, de manera que muchas de ellas aún se encuentran en discusión. De este modo se han descrito tubulopatía tóxica, congestión capilar peritubular, arteriopatía por CsA, fibrosis intersticial difusa y en bandas y esclerosis glomerular creciente ^{1,2,12,13}.

La *tubulopatía tóxica por CsA* es una lesión muy controvertida, pues aunque ha sido descrita repetidamente en biopsias postinjerto renal ^{12,13} y modelos

experimentales en ratas ¹⁴, resulta menos manifiesta en otros pacientes trasplantados ¹⁵, e incluso no se ha comunicado en algunos modelos experimentales ¹⁶. Clásicamente se manifiesta por la tríada lesional: *vacuolización tubular isométrica*, presencia de *mega-mitocondrias e inclusiones hialinas* en el citoplasma de las células tubulares y aparición de *microcalcificaciones tubulares* ^{2, 12, 13}. En nuestra experiencia, este tipo de lesiones se observan frecuentemente en los riñones trasplantados ¹⁷, aunque el hecho de que la tubulopatía sea más común en los riñones injertados que en los de pacientes portadores de otros trasplantes posiblemente indica que la isquemia fría y de reanastomosis ejerce un efecto potenciador sobre la misma.

La *congestión vascular peritubular* es más frecuente en los injertos renales y probablemente puede relacionarse en muchos casos con un rechazo concomitante ².

La *arteriopatía por CsA* se manifiesta por depósitos hialinos subintimales y periadventiciales PAS positivos semejantes a los observados en la arteriosclerosis hialina ^{2, 12, 13, 15, 18}, que alternan ocasionalmente con depósitos concéntricos de material mucoso rico en proteoglicanos. En ambos casos los depósitos suelen mostrar inmunofluorescencia positiva con sueros anti-IgM y C'3. En su evolución hacia la cronicidad, la arteriopatía tiende a la oclusión luminal progresiva, que provoca isquemia glomerular e intersticial.

La *fibrosis intersticial difusa* ¹² se manifiesta por exceso de colágeno estromal en ausencia de atrofia tubular marcada y probablemente se relaciona con oligoanuria persistente por isquemia prolongada del injerto, asociada o no a rechazo crónico.

La *fibrosis en bandas o franjas*, junto a atrofia tubular, se ha considerado como una lesión patognomónica de la nefrotoxicidad por CsA ^{2, 12, 13, 15}. Consiste en la alternancia a nivel cortical de áreas fibrosas en forma de bandas irregulares que engloban túbulos atroficos con otras de parénquima conservado. Suele existir cierto grado de infiltrado inflamatorio intersticial, aunque sin que aparezcan los fenómenos de tubulitis que caracterizan al rechazo intersticial. Esta lesión se ha tratado de poner en concordancia con las dosis acumuladas de CsA durante los primeros 6 meses de tratamiento, habiéndose propuesto que la disminución progresiva de las dosis de CsA contempladas en los protocolos terapéuticos tiende a producir la estabilización lesional ¹². Por el contrario, en otras series, la intensidad de la fibrosis se ha mostrado independiente de la dosis de CsA, con lo cual hoy día se postula que el factor de máxima influencia en la intoxicación crónica por este fármaco podría ser una susceptibilidad individual al fármaco, probable-

mente debida a diferencias en los sistemas enzimáticos detoxicantes ¹⁹.

En cuanto a la patogenia del proceso, la característica distribución en franjas de las lesiones aboga por una etiología isquémica ^{2, 12, 13, 20}, aunque en algunos modelos experimentales *in vivo* se ha postulado la existencia de un efecto fibrogénico directo por parte de la CsA ¹⁶. En este sentido, experiencias *in vitro* sobre cultivos celulares han mostrado resultados discordantes ²¹⁻²⁴, y desde que se describió la participación de la endotelina como mediador vasoactivo muy potente, cuya secreción es estimulada por la CsA ²⁵, parece muy probable que el efecto fibrogénico sea determinado por esta sustancia ^{26, 27}.

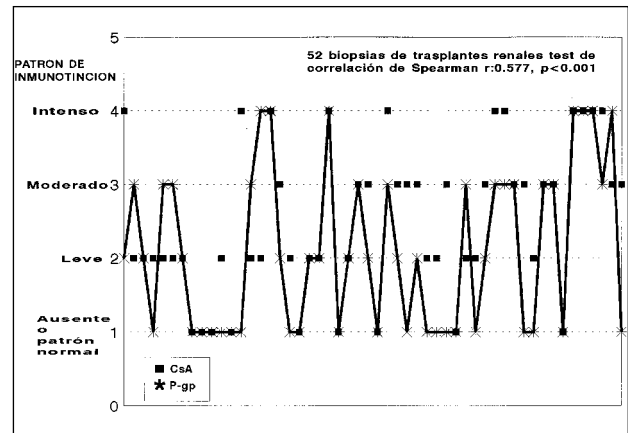


Fig. 1.—Representación gráfica de la correlación entre los patrones de depósito intrarrenal de ciclosporina A y la expresión de P-gp en 52 biopsias renales postrasplante.

La *esclerosis glomerular progresiva* ha sido la lesión más evidente encontrada en algunas series de nefropatía crónica asociada a tratamiento con CsA en trasplante hepático ¹⁵, donde la esclerosis glomerular ha llegado a suponer hasta el 53 %. Su etiología se ha relacionado con isquemia mantenida y probablemente en las series de trasplante renal estas lesiones sean de difícil valoración a causa de su asociación frecuente con episodios de rechazo y recidiva de la glomerulonefritis de base ^{2, 12, 13}.

En relación con las dificultades interpretativas de las lesiones relacionadas con la nefrotoxicidad de la CsA y su difícil estandarización, recientemente se ha publicado una revisión y clasificación de consenso entre expertos de esta patología sobre biopsias realizadas en enfermos con enfermedad autoinmune tratados con CsA ²⁰. En este trabajo, los signos más característicos de la nefropatía por CsA en los pacientes trasplantados (vacuolización tubular isométrica, calcificaciones, cuerpos de inclusión en las células tubulares y fibrosis intersticial en bandas) son

menos frecuentes que los hallazgos inespecíficos (colapso glomerular, engrosamiento de la cápsula de Bowman, hialinosis arteriolar similar a la observada en hipertensión o diabetes mellitus y atrofia tubular con fibrosis intersticial e infiltrado inflamatorio). En nuestra experiencia, estos hallazgos no hacen más que enfatizar la heterogeneidad de la respuesta de cada paciente y, por tanto, la necesidad de buscar nuevos caminos que puedan explicar este hecho.

Tubulopatía tóxica inducida por ciclosporina y su relación con el sistema detoxicante de la glicoproteína P

Respecto a la posible inducción de lesiones epiteliales específicas por parte de la CsA, es evidente que este fármaco, además de disminuir la filtración glomerular ^{1, 2, 5}, provoca importantes modificaciones de la reabsorción de sustratos por parte del túbulo proximal ²⁸. De igual modo, y aunque la tubulopatía tóxica por CsA es muy controvertida, en nuestra experiencia ¹⁷ es la lesión más frecuente en las biopsias renales postrasplante. Con esta evidencia, nuestra hipótesis de partida fue considerar que la toxicidad tubular de la CsA podría estar relacionada con una respuesta adaptativa defectuosa de los mecanismos enzimáticos detoxicantes del túbulo renal, y más concretamente del sistema vinculado a la P-glicoproteína (P-gp) inductora de multirresistencia farmacológica en neoplasias.

La P-gp, codificada en humanos por el gen MDR1 ²⁹ y presente en tejidos epiteliales secretores como el túbulo epitelial renal ³⁰, actúa como bomba expelente de sustancias hidrofóbicas, desde el citoplasma al exterior celular ³¹, participando en el fenómeno de multirresistencia a drogas, donde la CsA juega un papel modulador ³². En biopsias renales postrasplante nuestro grupo ha demostrado ³³ que existe asociación entre los depósitos intrarrenales de CsA y la sobreexpresión de P-gp (test de Spearman, $r = 0,577$, $p < 0,001$, fig. 1), así como que la presencia de bajos niveles tubulares de P-gp condiciona una mayor incidencia de inclusiones hialinas intratubulares en estas biopsias (fig. 2).

El hecho de que la intensidad de los depósitos intracelulares de CsA no se correlacione con los niveles séricos del fármaco y sí con la inducción del sistema antitóxico celular de la P-gp, aunque con una moderada heterogeneidad de la respuesta, aboga por la existencia de susceptibilidad individual en la expresión de la P-gp en respuesta a la agresión farmacológica ³³.

La dependencia directa de la inducción de P-gp por la CsA ha podido ser comprobada en un modelo *in vitro* sobre cultivos celulares a través de la estimu-

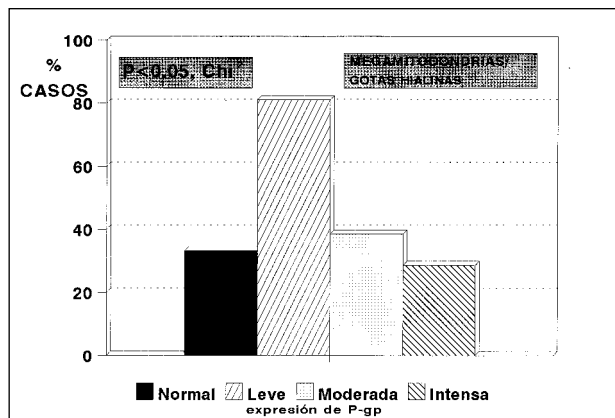


Fig. 2.—Representación gráfica de la distribución de megamitochondrias/gotas hialinas intratubulares en función de la expresión de P-gp. Se observa cómo la incidencia es máxima en los casos con menor sobreexpresión de la proteína.

lación crónica de la línea MDCK de túbulo renal con CsA a dosis de 1 µg/ml y realizando determinaciones de P-gp con AcMos mediante citometría de flujo a los 7, 30 y 60 días postratamiento ³³. La experiencia ha demostrado un aumento progresivo de los niveles basales de P-gp, con más número de células positivas y mayor intensidad de fluorescencia por célula después de 30 y 60 días (fig. 3).

En la hipótesis expuesta consideramos que la no activación de la bomba detoxicante en algunos individuos podría explicar la aparición de nefrotoxicidad o, alternativamente, que una excesiva respuesta de P-gp en los linfocitos CD4 conduciría a crisis de rechazo resistentes a CsA en estos pacientes, un hecho que ha sido sugerido muy recientemente ^{34, 35}.

En este sentido, los resultados preliminares obtenidos sobre un modelo de nefrotoxicidad crónica por

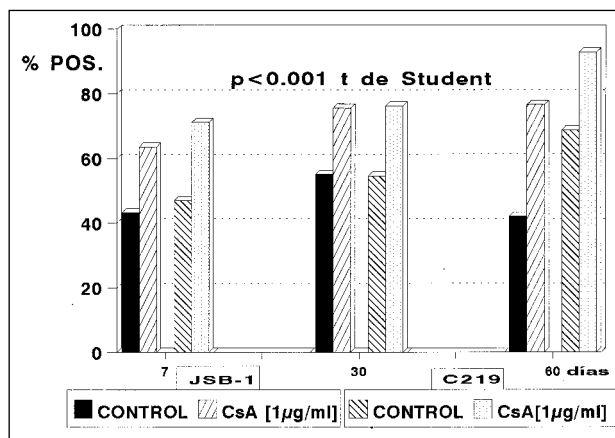


Fig. 3.—Expresión de P-gp en la línea MDCK incubada con CsA. En ordenadas se representa el porcentaje de células inmunoteñidas frente a dos anticuerpos anti-P-gp y en abscisas los tiempos de incubación con el fármaco.

CsA en rata son muy alentadores. Hemos observado que los animales tratados (8 y 25 mg/kg/día) presentan un incremento de los niveles de P-gp en la membrana de los linfocitos circulantes, con el dato sobreañadido y aún más interesante de que este fenómeno se amortigua notablemente cuando los animales reciben una dieta exenta de cloruro sódico (datos aún no publicados). En conexión con ello, la influencia de los choques hipertónicos con cloruro sódico en la inducción del fenómeno MDR dependiente de P-gp ha sido comunicado muy recientemente sobre líneas celulares *in vitro* ³⁶.

Fibrogénesis colágena inducida por ciclosporina A

La fibrosis intersticial del riñón depende esencialmente de mecanismos relacionados con los fibroblastos intersticiales ³⁷, de forma que se ha demostrado sobre fibroblastos de riñones enfermos que estas células tienen un índice mitótico elevado y muestran aumento de la síntesis de colágeno con secreción diferencial de sus distintos tipos en relación con los cultivos de control ³⁸.

Los estímulos que provocan la proliferación fibroblástica son múltiples, destacando el papel que juega el epitelio tubular (efecto paracrino) ³⁹ y los linfocitos y macrófagos intersticiales mediante la secreción de numerosas citocinas moduladoras ⁴⁰.

Como ya se ha mencionado, una causa importante de fibrosis intersticial acelerada es la intoxicación crónica por CsA ^{1, 2, 12, 13, 15, 20}. Como es sabido, la CsA bloquea la activación de células T y la liberación por estas células de factores que controlan la proliferación celular ⁴¹, por lo cual, si se acepta el papel inductor de colagenogénesis por parte de las citocinas secretadas por linfocitos y macrófagos, la acción fibrogénica de la CsA tendría un carácter relativamente paradójico ⁴².

Sin embargo, ya se ha mencionado que el depósito tisular excesivo de fibras colágenas podría ser consecuencia de una acción directa de la CsA sobre los fibroblastos, tal y como se ha descrito en la gingiva ^{22, 23}.

Al intentar reproducir estos estudios *in vitro*, utilizando la línea fibroblástica VERO de origen renal estimulada durante siete días con CsA (0,5 y 1 µg/ml), nos ha sido imposible demostrar incremento de la fibrogénesis mediante inmunotinción intracelular por citometría de flujo de los precursores colágenos ni valorando funcionalmente la síntesis de colágeno a través de la incorporación de prolina tritiada en los cultivos (fig. 4). Por ello, nuestros resultados coinciden con otros trabajos anteriores, donde se propone la existencia de heterogeneidad en la respuesta fibroblástica a la CsA dependiendo de la línea empleada ²¹.

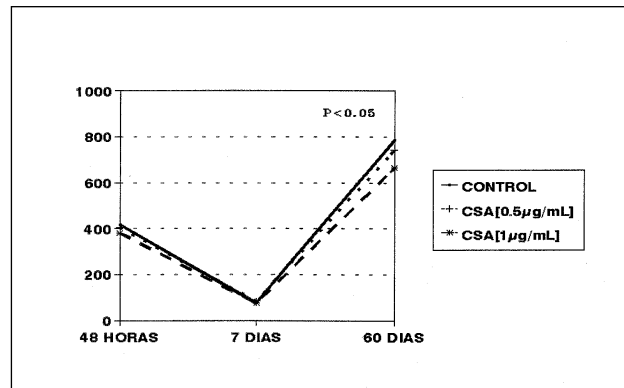


Fig. 4.—Representación gráfica de la incorporación de prolina tritiada a los cultivos de la línea VERO tras incubación con CsA. No se observa incremento en la captación del precursor respecto a los controles no tratados.

El hallazgo simultáneo de una secreción incrementada de endotelina por influjo de la CsA en la línea fibroblástica VERO realizada en nuestro laboratorio (fig. 5), así como la demostración de un efecto análogo sobre la línea epitelial MDCK de túbulo renal estimulada con CsA ⁴³, plantea la hipótesis de que la fi-

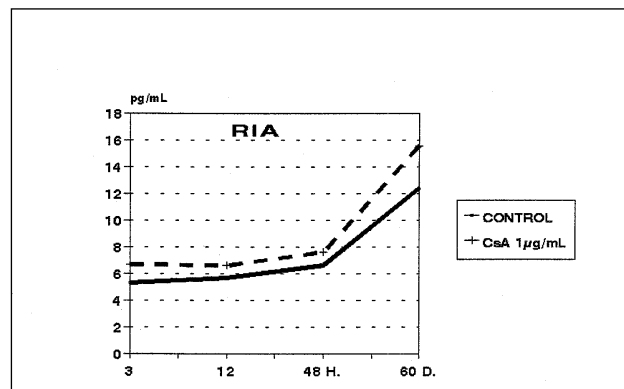


Fig. 5.—Determinación de endotelina en los sobrenadantes de los cultivos de la línea VERO mediante RIA tras estimulación con CsA.

brosis intersticial asociada a la nefrotoxicidad por CsA sea un efecto indirecto dependiente de la endotelina a través de un efecto autocrino, y sobre todo paracrino, por parte del epitelio tubular. En este sentido hemos analizado el efecto de la endotelina-1 a dosis de 2,5 ng/ml sobre la línea celular VERO de fibroblastos renales. La producción de colágeno fue evaluada mediante la incorporación de prolina ³H y excreción de compuestos tritiados al medio a los 2 y 7 días de incubación.

Los resultados indicaron que tanto la incorpora-

ción de prolina tritiada al medio como la excreción de compuestos tritiados al mismo se incrementó de forma estadísticamente significativa frente a los cultivos de control (figs. 6 y 7).

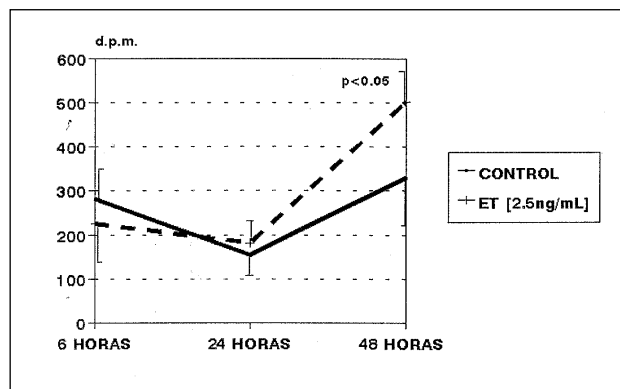


Fig. 6.—Representación gráfica de la incorporación de prolina tritiada en la línea VERO tras estimulación con endotelina-1. Se observa incremento de la incorporación del precursor a las 48 horas (t de Student).

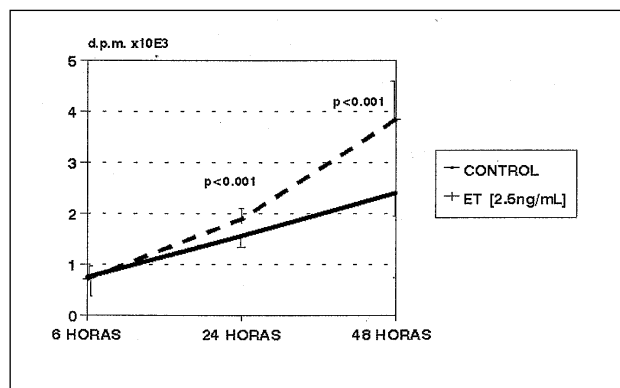


Fig. 7.—Detección de la excreción de colágeno al medio de cultivo por la línea VERO tras estimulación con endotelina-1. La gráfica pone de manifiesto un incremento notable y progresivo a partir de las 48 horas postincubación.

Estos resultados coinciden con lo demostrado para los fenómenos de remodelación tisular, donde se ha descrito que tanto la Et-1 como la Et-3 aumentan la síntesis del colágeno de forma dosis-dependiente sobre cultivos de fibroblastos cardíacos⁴².

Bibliografía

1. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity (review). *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
2. Racusen LC y Solez K: Nephrotoxicity of cyclosporine and

- others immunosuppressive and immunotherapeutic agents. En: *Toxicology of the Kidney*. Hook JB y Goldstein RS (eds.), Raven Press, pp. 319-360, New York, 1993.
3. Greenberg A, Egel JW, Thompson ME y cols.: Early and late forms of cyclosporine nephrotoxicity: studies in cardiac transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 9:12-22, 1987.
4. Henny FC, Klehbloesem CH, Molenaar AJ, Paul LC, Breimer DD y Van Es LA: Pharmacokinetics and nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplantation* 40:261-265, 1985.
5. Andert SE, Feichtinger E, Grabenwöger M, Grimm M, Schreiner W y Müller MM: Cyclosporine A increases angiotensin converting enzyme activity in heart transplant patients. *Transplant Proc* 25:2735-2737, 1993.
6. Miyauchi T, Tomobe Y, Shiba R y cols.: Involvement of endothelin in the regulation of human vascular tonus: potent vasoconstrictor effect and existence in endothelial cells. *Circulation* 81:1874-1880, 1990.
7. Grieff M, Loertscher R, Alshohaib Sy, Stewart DJ: Cyclosporine-induced elevation in circulating endothelin-1 patients with solid-organ transplants. *Transplantation* 56:880-884, 1993.
8. First MR, Smith RD, Weiss MA y cols.: Cyclosporine-associated glomerular and arteriolar thrombosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 21:1567-1570, 1989.
9. Fojo A, Hakim RC, Sugiura M, Inagami T y Kon V: Severe endothelial injury in a renal transplant patient receiving cyclosporine. *Transplantation* 49:1190-1192, 1990.
10. Grace AA, Barradas MA, Mikhailidis DP, Jeremy JY, Moorhead JF, Sweny P y Dandora P: Cyclosporine A enhances platelet aggregation. *Kidney Int* 32:889-895, 1987.
11. Rossini M, Belloni A, Remuzi G y Perico N: Thromboxane receptor blockade attenuates the toxic effect of cyclosporine in experimental renal transplantation. *Circulation* 81 (suppl. 1):61-67, 1990.
12. Bergstrand A, Bohman O, Farnsworth A y cols.: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop. *Clin Nephrol* 24:107-119, 1985.
13. Banfi G, Imbasciati E, Fogazi GB y Tarantino A: Renal lesion in cyclosporine A-treated kidney transplant patients. *Appl Pathol* 5:95-100, 1987.
14. Thomson AW, Whiting PH y Simpson JG: Cyclosporine: immunology, toxicity and pharmacology in experimental animals. *Agents Actions* 15:306-327, 1984.
15. Dische FE, Neuberger J, Keating J, Parsons V, Calne RY y Williams R: Kidney pathology in liver allograft recipients after long-term treatment with cyclosporin A. *Lab Invest* 58:395-402, 1988.
16. Jackson NM, Hsu CH, Visscher GE, Venkatachalam MA y Humes HD: Alterations in renal structure and function in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Therap* 242:749-756, 1987.
17. García del Moral R, Navarro N, Montes A, Aguilar D y Aneiros J: Immunohistochemical markers of renal tubular injury and cyclosporin nephrotoxicity in kidney allograft biopsies. *Nephron* 121-122, 1992.
18. Morozumi K, Thiel G, Albert FW, Banfi G, Gudat F y Mihatsch MJ: Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. *Clin Nephrol* 38:1-8, 1992.
19. Lemaire M, Fahr A y Mauer G: Pharmacokinetics of cyclosporine: inter and intraindividual variations and metabolic pathway. *Transpl Proc* 22:1110-1112, 1990.
20. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO y cols.: Cyclosporin A nephropathy: standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 41:23-32, 1994.
21. Tipton DA, Stricklin GP y Dabbous MK: Fibroblast heterogeneity in collagenolytic response to cyclosporine. *J Cell Biochem* 46:152-165, 1991.

22. Willershhausen-Zönnchen B, Lemmen C y Schumacher U: Influence of cyclosporine A on growth and extracellular matrix synthesis of human fibroblasts. *J Cell Physiol* 152:397-402, 1992.
23. Schincaglia GP, Forniti F, Cavallini R, Piva R, Calura G y Del Senno L: Cyclosporin-A increases type I procollagen production and mRNA level in human gingival fibroblasts *in vitro*. *J Oral Pathol Med* 21:181-185, 1992.
24. Ghiggeri GM, Altieri P, Oleggini R, Valenti F, Ginevri F, Perfumo F y Gusmano R: Cyclosporine enhances the synthesis of selected extracellular matrix proteins by renal cells «in culture». Different cell responses and phenotype characterization. *Transplantation* 57:1382-1388, 1994.
25. Bunchman TE y Brookshire CA: Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 88:310-314, 1991.
26. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC y Weber KT: Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 27:2130-2134, 1993.
27. O'Valle F, López-Hidalgo J, Revelles F y cols.: Inducción de fibrogénesis colágena *in vitro*. Estudio comparativo del efecto de endotelina y ciclosporina A. *Nefrología* 14 (Supl. 3):1 (Abst), 1994.
28. Heering P, Schadewaldt P, Bach D y Grabensee B: Nephrotoxicity of cyclosporine in humans. Effect of cyclosporine on glomerular filtration and proximal tubular reabsorption. *Clin Invest* 71:1010-1015, 1993.
29. Roninson IB: The role of the *mdr-1* (P-glycoprotein) gene in multidrug resistance *in vitro* and *in vivo*. *Biochem Pharmacol* 43:95-102, 1992.
30. Cerdón-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR y Melamed MR: Expression of the multidrug resistance gene products (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *JHistochem Cytochem* 38:1277-1287, 1990.
31. Gottesman MM: How cancer cells evade chemotherapy: Sixteenth Richard and Linda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res* 53:747-754, 1993.
32. Twentyman PR: Cyclosporins as drug resistance modifiers. *Biochem Pharmacol* 43:109-117, 1992.
33. García del Moral R, O'Valle F, Andújar M y cols.: Relationship between P-glycoprotein expression and cyclosporin A in kidney. An immunohistological and cell culture study. *Am J Pathol* 1995 (en prensa).
34. Yousem SA, Sartori D y Sonmez-Alpan E: Multidrug resistance in lung allograft recipients: posible correlation with the development of acute and chronic rejection. *J Heart Lung Transplant* 12:20-26, 1993.
35. Gómez-Morales M, Bustos M, Montes A y cols.: Influence of intrarenal deposits of Cyclosporin A on acute renal transplant rejection. *Nephron* 1995 (en prensa).
36. Wei LY y Roepe PD: Low external pH and osmotic shock increase the expression of human MDR protein. *Biochemistry* 33:7229-7238, 1994.
37. Nath KA: Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 20:1-17, 1992.
38. Rodemann HP y Muller GA: Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis* 17:684-686, 1991.
39. Kneeth A, Fine LG, Kleinman KS y cols.: Fibroblasts of rabbit kidney in culture. II. Paracrine stimulation of papillary fibroblasts by PDGF. *Am J Physiol* 261:292-299, 1991.
40. Strutz F y Neilson EG: The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int* 45 (Suppl. 45):S-106-S-110, 1994.
41. Sigal NH y Dumont FJ: Cyclosporin A, FK-506, and Rapamycin: Pharmacologic probes of lymphocyte signal transduction. *Annu Rev Immunol* 10:519-527, 1992.
42. Kovacs EJ: Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissues. *Immunol Today* 12:17-23, 1991.
43. García del Moral R, Aguilar Peña M, Lucena Robles M y cols.: Secreción de endotelina por las células del túbulo renal y modulación inducida por la ciclosporina A sobre la línea MDCK en cultivo. *Nefrología* 13 (Supl. 1):7 (Abst), 1993.
44. Guarda E, Katwa LC, Myers PR, Tyagi SC y Weber KT: Effects of endothelins on collagen turnover in cardiac fibroblasts. *Cardiovasc Res* 27:2130-2134, 1993.