

# *Tratamiento con amlodipino de la hipertensión arterial en el trasplante renal en protocolo con ciclosporina A*

L. M. Lou, A. Sanjuán, J. Paúl, C. Peralta, M. J. Bello, R. Moreno, L. Pastor y J. A. Gutiérrez Colón  
Servicio de Nefrología. Hospital Miguel Servet. Zaragoza.

## RESUMEN

*La introducción de la ciclosporina (CyA) ha supuesto una mejoría importante en la supervivencia del injerto renal. Sin embargo, su uso se acompaña de una serie de efectos secundarios, entre los cuales se encuentra la hipertensión arterial (HTA). La HTA inducida por la CyA se relaciona con la vasoconstricción de la arteriola aferente, con la disminución de la natriuresis y en menor grado con un incremento de la resistencia vascular periférica.*

*Los calcioantagonistas originan una vasodilatación de la arteriola aferente con disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la natriuresis, por lo que podrían disminuir el efecto hipertensivo y la nefrotoxicidad de la CyA. En su utilización debemos tener en cuenta que algunos de estos calcioantagonistas modifican su metabolismo.*

*El objetivo del trabajo es estudiar los efectos del calcioantagonista amlodipino sobre la HTA, función renal y metabolismo de la CyA en un grupo de 24 pacientes con trasplante renal en protocolo con CyA y prednisona.*

*Con este tratamiento se consigue un adecuado control tensional, con una incidencia moderada de efectos secundarios que fueron fácilmente reversibles, sin alteraciones significativas en los parámetros bioquímicos (glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasas, potasio). La función renal se mantuvo estable, sin variaciones en los niveles de creatinina plasmática (Crp), en el aclaramiento de creatinina, en la excreción fraccional de sodio ni en la proteinuria. Las dosis y niveles de CyA no sufrieron variaciones relevantes.*

*Como conclusiones, es útil la administración de amlodipino en el tratamiento de la HTA del trasplantado renal en protocolo con CyA, presenta pocos efectos secundarios, siendo éstos de fácil manejo y reversibilidad, y no origina alteraciones en los parámetros bioquímicos, en la función renal ni en el metabolismo de la CyA.*

**Palabras clave:** *Amlodipino. Ciclosporina. Trasplante renal. Hipertensión arterial.*

---

Recibido: 11-XI-93.  
En versión definitiva: 6-VII-94.  
Aceptado: 14-VII-94.

Correspondencia: Dr. Luis Miguel Lou Arnal.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Miguel Servet.  
Paseo Isabel la Católica, 1-3.  
50009 Zaragoza.

## AMLODIPINE IN HYPERTENSIVE RENAL ALLO GRAFTS RECIPIENTS RECEIVING CYCLOSPORINE

### SUMMARY

*Amlodipine (AML) is a new calcium channel blocker from the dihydropyridine group. In order to assess the effect of AML on blood pressure, biochemical parameters and cyclosporine levels we present our results in the treatment of 24 hypertensive renal transplant patients who were under an immunosuppressive regimen which included Cyclosporine and prednisone.*

*AML mean dose was 5-10 mg once daily with a follow-up period of six months. In 15 patients AML was used as a single drug; in 9 patients AML had to be accompanied by other drugs.*

*At the end of the study, systolic BP was reduced from  $166 \pm 20$  to  $145 \pm 13$  mm Hg ( $p < 0,05$ ); diastolic BP from  $98 \pm 11$  to  $87 \pm 6$  mm Hg ( $p < 0,05$ ). No statistically significant changes were observed in biochemical parameters (glycemia, serum uric acid, creatinine, total cholesterol, triglycerides, ALT and serum potassium). Cyclosporine levels were not influenced by AML. Side effects were seen in 5 patients necessitating withdrawal of AML in 3 of them.*

*In our study the administration of AML in the treatment of renal transplant hypertension: 1) has proved to be effective, 2) with few side effects, 3) and with no influence on biochemical parameters, graft function or cyclosporine levels.*

**Key words: Amlodipine. Cyclosporine. Kidney transplantation. Hypertension.**

### INTRODUCCION

La utilización de la CyA ha traído consigo una importante mejora en la supervivencia del TxR<sup>1</sup>. Su utilización, sin embargo, se acompaña de ciertos efectos secundarios<sup>2</sup>, entre los cuales se encuentra el desarrollo de hipertensión arterial<sup>3</sup>.

La CyA, por mecanismos fisiopatológicos no bien conocidos, produce una vasoconstricción extensa con incremento de la resistencia vascular periférica<sup>4</sup> y efectos renales adversos con vasoconstricción de la arteriola aferente glomerular, descenso del flujo sanguíneo renal, del filtrado glomerular y de la natriuresis<sup>5, 6</sup>. Esto condiciona una elevación de la tensión arterial en breve plazo en pacientes normotensos y puede empeorar una HTA preexistente.

Se ha postulado la eficacia de los bloqueantes de los canales del calcio como fármacos idóneos en el tratamiento de las alteraciones producidas por la ciclosporina, especialmente de los derivados del grupo de las dihidropiridinas. El uso de estos calcioantagonistas se acompaña de una disminución de la resistencia vascular periférica y de un aumento de la natriuresis<sup>7, 8</sup>. Provocan una vasodilatación de la arteriola aferente que puede disminuir el efecto hipertensivo de la CyA y reducir su nefrotoxicidad a corto y largo plazo. Por este mecanismo de acción serían adecuados en el tratamiento de la HTA originada por la

CyA. Diversos estudios muestran que los calcioantagonistas administrados a pacientes trasplantados renales en protocolo con CyA producen una caída de la presión arterial y de la resistencia vascular renal<sup>9, 10</sup>.

El efecto de estos fármacos en el metabolismo de la CyA es variable. La nifedipina, el felodipino y el isradipino no afectan los niveles de ciclosporinemia; sin embargo, otros agentes, como el diltiacen, el nicardipino y el verapamil, pueden incrementar de manera significativa sus niveles<sup>10-15</sup>.

El amlodipino es un moderno calcioantagonista de la familia de las dihidropiridinas, activo por vía oral, recientemente introducido en nuestro país para el tratamiento de la HTA y de la cardiopatía isquémica.

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia de este calcioantagonista en el control de la HTA del paciente trasplantado renal en protocolo con CyA, recoger sus efectos secundarios, sus posibles efectos metabólicos y su influencia sobre la función del injerto y sobre los niveles de ciclosporinemia.

### MATERIAL Y METODO

Se incluyen en el estudio 24 pacientes trasplantados renales en protocolo con ciclosporina A, con una evolución del trasplante superior a los tres meses,

con función renal estable (Crp inferior a 2,5 mg/dl sin sufrir alteraciones remarcables durante el seguimiento por rechazo agudo, rechazo crónico, problemas urológicos u otras patologías), con presión arterial diastólica entre 95-110 mm de mercurio en tres tomas separadas por veinticuatro horas, tras un período de dos semanas durante el cual fueron discontinuados los fármacos hipotensores en caso de que los precisasen. Se descartaron como causas de HTA la vásculo-renal, el rechazo crónico o la HTA maligna.

En ellos se inició tratamiento con el calcioantagonista amlodipino administrado por vía oral en una única toma matinal a dosis de 5 mg, pasando a 10 mg en caso de insuficiente control tensional. De precisar la combinación de otro hipotensor, se añadió un betabloqueante al tratamiento.

El período de seguimiento estuvo comprendido entre tres y seis meses. Se monitorizaron las cifras de tensión arterial en nuestra consulta con periodicidad inicialmente semanal y posteriormente quincenal e igualmente se evaluaron la tolerancia clínica y presencia de efectos secundarios imputables al fármaco.

Se determinaron de forma basal y a los uno, tres y seis meses los niveles de glucosa, ácido úrico, transaminasas (GOT), potasio, colesterol, triglicéridos, creatinina plasmática y ciclosporinemia (por el método RIA monoclonal específico). Asimismo se determinaron los valores de aclaramiento de creatinina plasmática y la excreción fraccional de sodio mediante su determinación en plasma y orina de veinticuatro horas y la proteinuria en veinticuatro horas al inicio del estudio y en los meses uno, tres y seis del mismo. Valorando otros factores que podrían influir en la HTA, se mantuvieron las medidas higiénico-dietéticas previas a la instauración del tratamiento hipotensor (dieta, actividad física) y se determinó el peso de los pacientes al inicio del tratamiento y a los uno, tres y seis meses.

Las cifras de Crp, aclaramiento de creatinina y la ciclosporinemia del grupo en tratamiento hipotensor en monoterapia con amlodipino se contrastaron con un grupo control de 32 trasplantados renales sin tratamiento hipotensor, equiparables en cuanto a protocolo inmunosupresor, edad, sexo, función renal y tiempo postrasplante.

Los datos recogidos se introdujeron en la base de datos R-Sigma, los resultados se expresan en medias y desviaciones estándar, realizándose la comparación entre las medias con la t de Student-Fischer. Se correlacionan las variables cualitativas mediante el chi cuadrado y las numéricas mediante el análisis de la varianza (ANOVA).

## RESULTADOS

Se han incluido en el estudio 24 pacientes trasplantados renales, 15 varones y 9 mujeres, con eda-

des comprendidas entre 22 y 65 años (media  $44 \pm 12$ ) y con un tiempo medio de evolución del injerto de  $11 \pm 9$  meses.

Tenían historia previa de HTA en hemodiálisis 19 trasplantados y en 5 casos la HTA apareció tras el TxR.

De los 24 pacientes, 12 se mantuvieron en monoterapia con amlodipino, en 9 se precisó añadir betabloqueantes para lograr un adecuado control tensional y en 3 se suspendió el fármaco por efectos secundarios.

Los efectos secundarios relacionados con el amlodipino (tabla I) aparecieron en 5 de los 24 pacientes, siendo el más frecuente el desarrollo de edemas y apareciendo en un caso cefaleas y en otro taquicardia. Estas complicaciones fueron leves y de fácil reversión tras la suspensión del fármaco o reducción de su dosis. En tres trasplantados fue necesario suspender el calcioantagonista. En 4 pacientes, el amlodipino sustituyó a otra dihidropiridina en el control de la HTA por efectos secundarios importantes; de ellos, en un caso no se toleró tampoco el nuevo fármaco y en tres se consiguió un correcto control tensional sin la aparición de secundarismos.

**Tabla I.** Efectos secundarios atribuibles al amlodipino

Efecto secundario	Actitud
1. Edemas marcados + epigastria.....	Abandono tratamiento
2. Edemas marcados + cefalea .....	Abandono tratamiento
3. Edemas marcados.....	Abandono tratamiento
4. Edemas marcados.....	Reducción dosis
5. Taquicardia.....	Asociación $\beta$ -bloqueante

La tensión arterial sistólica y diastólica descendieron significativamente en las primeras semanas, pasando de una media de  $166 \pm 20/98 \pm 11$  al inicio del tratamiento a  $145 \pm 13/87 \pm 6$  a los seis meses (tabla II). No se registraron alteraciones metabólicas significativas, sin variaciones en los niveles de glucosa ( $0,92 \pm 0,12$  g/l pretratamiento y  $1,0 \pm 0,16$  g/l postratamiento), ácido úrico ( $7,09 \pm 1,43$  mg/dl pre y  $7,1 \pm 1,7$  mg/dl post), colesterol ( $249 \pm 29$  mg/dl pre y  $246 \pm 39$  mg/dl post), triglicéridos ( $164 \pm 49$  mg/dl pre y  $152 \pm 45$  mg/dl post), GOT ( $24,2 \pm 29$  UI pre y  $32,4 \pm 34$  UI post) y K ( $4,48 \pm 0,4$  mEq/l pre y  $4,36 \pm 0,5$  mEq/l post) (tabla III). El peso de los pacientes se mantuvo estable ( $70,1 \pm 11,7$  kg pre y  $70,9 \pm 12,3$  kg post).

La excreción fraccional de sodio se incrementó ligeramente en el primer mes, pasando de  $1,2 \pm 0,4$  % a  $1,4 \pm 0,5$  %, para estabilizarse posteriormente en valores similares a los previos de  $1,1 \pm 0,5$  % (diferencias no estadísticamente significativas). Cuatro pa-

**Tabla II.** Control de cifras tensionales en los pacientes en tratamiento con amlodipino

TA	Inicial	1 mes	3 meses	6 meses	P
Sst.	166 ± 20	149 ± 19	147 ± 15	145 ± 13	< 0,05
Diast.	98 ± 11	90 ± 10	87 ± 6	87 ± 6	< 0,05

cientes presentaban proteinuria inferior a 1 g/24 h, que no sufrió variación a lo largo del estudio.

Contrastando el grupo en tratamiento con amlodipino con el grupo control, se mantienen en ambos cifras similares de Crp y de aclaramiento de creatinina. No fue preciso modificar de forma relevante las dosis de C y A ni se registraron variaciones en sus niveles sanguíneos, precisando estos pacientes dosis similares a las del grupo control para mantener niveles semejantes (tabla IV). Se aprecia un ligero descenso en las cifras de Crp y en las dosis y niveles de C y A, influido por las variaciones en los pacientes con menor tiempo de evolución del trasplante, sin alcanzar significación estadística.

## DISCUSION

Los factores que intervienen en la aparición de HTA en el paciente portador de un trasplante renal son múl-

tiples: antecedentes de HTA en diálisis, estenosis de la arteria renal, función del injerto, tratamiento con ciclosporina y esteroides, obesidad, etc.<sup>16</sup>.

El efecto de la CyA en el aumento de tensión arterial puede apreciarse más claramente al existir una incidencia aumentada de HTA en pacientes TxR tratados con CyA con respecto a los tratados con azatioprina<sup>17</sup>; efecto que también se ha comprobado en otras enfermedades inmunológicas<sup>18</sup> y en trasplantes cardíacos o de médula ósea tratados con CyA<sup>19,20</sup>.

La CyA produce una vasoconstricción de la arteriolar aferente con aumento de la resistencia vascular renal<sup>4,5,9</sup> y disminución de la natriuresis<sup>6,21</sup>, y en menor grado un aumento de las resistencias periféricas<sup>4</sup>. El mecanismo fisiopatológico no es bien conocido, implicándose los factores siguientes: Vasoconstricción renal crónica relacionada con la homeostasis del calcio intracelular mediante la unión de la CyA a las proteínas transportadoras del calcio intracelular<sup>4,22</sup>; disminución de la vasorregulación mediada por el factor relajante del endotelio<sup>23</sup>; inhibición del factor estimulante de la prostaciclina, originando una disminución de su síntesis y permitiendo la vasoconstricción inducida por el tromboxano<sup>24</sup>, y finalmente la hipomagnesemia por pérdida urinaria con aumento en la contractilidad de los vasos<sup>25</sup>. Por otra parte, la relación entre la CyA y el sistema renina-angiotensina no está

**Tabla III.** Variaciones de los parámetros bioquímicos en los pacientes en tratamiento con amlodipino

	Inicio	1 mes	3 meses	6 meses	P
Glucosa g/l.....	0,92 ± 0,12	0,96 ± 0,20	0,97 ± 0,14	1,0 ± 0,16	NS
Ac. úrico mg/dl.....	7,09 ± 1,43	6,95 ± 1,10	7,10 ± 1,70	7,1 ± 1,7	NS
Colesterol mg/dl.....	249 ± 29	252 ± 33	252 ± 36	246 ± 39	NS
Triglicér. mg/dl.....	164 ± 49	155 ± 52	148 ± 56	152 ± 45	NS
GOT UI.....	24,2 ± 29	27,3 ± 27	28,4 ± 21	32,4 ± 34	NS
Potasio mEq/l.....	4,48 ± 0,4	4,28 ± 0,4	4,34 ± 0,5	4,36 ± 0,5	NS

**Tabla IV.** Valores de creatinina plasmática, aclaramiento de creatinina plasmática, dosis y niveles de ciclosporina en el grupo tratado con amlodipino y en el grupo control

	Inicio		1 mes		3 meses		6 meses		P
	Crp/CICrp	DC/Niv. C	Crp/CICrp	DC/Niv. C	Crp/CICrp	DC/Niv. C	Crp/CICrp	DC/Niv. C	
G. AMLODIPINO .....	1,75	69,4	1,66	67,6	1,58	76,3	1,54	74,1	NS
	3,9	218	3,7	251	3,5	207	3,4	191	NS
G. CONTROL .....	1,73	70,0	1,67	66,7	1,65	68,7	1,66	68,3	NS
	3,8	210	3,8	230	3,6	201	3,5	173	NS
	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

G. AMLODIPINO: Grupo con amlodipino.

G. CONTROL: Grupo control.

Crp: Creatinina plasmática en mg/dl.

CICrp: Aclaramiento de creatinina plasmática en mlx'.

DC.: Dosis de CyA en mg/kg.

Niv. C.: Niveles de ciclosporina en sangre.

NS: Diferencia no significativa.

clara; algunos autores no encuentran diferencias significativas en la actividad de la renina plasmática entre protocolos con CyA y con AZA<sup>6</sup>, aunque el principal mecanismo causante de la vasoconstricción podría ser la activación de la renina dentro de la pared de las arterias renales<sup>26</sup>; y el mal control de la HTA con la restricción de sodio y la importante respuesta al captopril sugerirían hiperreninemia. Curtis y colaboradores<sup>6</sup> encuentran una reducción en la excreción de sodio inducida por la CyA, comportándose la HTA más como volumen dependiente que como renina dependiente. Recientemente se han implicado mecanismos vasculares y renales dependientes del guanosin monofosfato cíclico y del péptido natriurético atrial en la etiopatogenia de la HTA inducida por la CyA<sup>27</sup>.

Esta vasoconstricción originaría una alteración en la función del injerto a corto y largo plazo<sup>5, 10, 22</sup>. La protección frente a las lesiones inducidas por la CyA y frente a la isquemia constituyen aspectos nefroprotectores de los antagonistas del calcio. Este efecto se debe fundamentalmente a dos factores: en primer lugar, a la vasodilatación de las arteriolas aferentes por efecto directo y atenuación de la vasoconstricción intrarrenal inducida por sustancias endógenas circulantes (angiotensina II, endotelina-1)<sup>28</sup>, permitiendo disminuir la resistencia vascular renal y manteniendo el flujo renal y el filtrado glomerular a pesar del descenso en la tensión arterial<sup>9, 12, 15, 28, 29</sup>; y en segundo lugar, a un aumento moderado de la natriuresis por su efecto sobre la hemodinámica intrarrenal y por inhibición directa de la reabsorción tubular de sodio<sup>6, 7, 28, 30</sup>. La albuminuria puede aumentar de forma no significativa.

Otros fármacos hipotensores no actúan de forma tan específica a este nivel. Así, los inhibidores de la enzima de conversión son capaces de disminuir la tensión arterial en estos pacientes, pero no disminuyen la resistencia vascular renal<sup>8, 31</sup>.

En nuestro estudio, el amlodipino, tanto en monoterapia como en asociación, a dosis única diaria de 5-10 mg/día, se ha mostrado como un útil agente hipotensor, con buen control de la tensión arterial sistólica y diastólica. Su manejo no entraña especiales riesgos ni trae consigo complicaciones importantes. Los efectos secundarios fueron principalmente edemas, y aun cuando dieron paso a la suspensión del fármaco en algunos casos, fueron leves, de fácil manejo y reversión.

No detectamos alteraciones metabólicas indeseables atribuibles al fármaco, sin variaciones relevantes en los niveles de glucosa, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, transaminasas y potasio.

La función renal se mantuvo estable, sin alterar los niveles de Crp ni el aclaramiento de creatinina. La excreción fraccional de sodio se incrementó ligeramente

en las primeras semanas, para retornar a valores previos con posterioridad, y la proteinuria no sufrió alteraciones significativas. Tampoco se apreciaron alteraciones en los niveles de ciclosporinemia ni necesidad de variaciones reseñables en la dosis a lo largo del tratamiento, siendo estos niveles y estas dosis similares a las del grupo control.

En conclusión, en la HTA postrasplante renal en tratamiento con ciclosporina, el amlodipino se muestra como un útil agente hipotensor, de fácil manejo, con efectos secundarios de escasa entidad y rápidamente reversibles, carente de efectos metabólicos indeseables, sin alteraciones relevantes de la función renal y sin inducir alteraciones en los niveles sanguíneos de ciclosporina. Son necesarios estudios a más largo plazo para valorar sus efectos sobre la toxicidad crónica inducida por la ciclosporina.

## Bibliografía

1. Ponticelli C, Minetti L, Di Palo FQ, Vegeto A, Belli L, Corbetta G, Tarantino A, Civati G: The Milan clinical trial with cyclosporine in cadaveric renal transplantation. A three years follow-up. *Transplantation* 45:908-913, 1988.
2. Kahan BD: Cyclosporine. *N Eng J Med* 321:1725-1738, 1989.
3. Schachter M: Cyclosporine A and hypertension. *J Hypertens* 6:511-516, 1988.
4. Curtis JJ, Luke RG, Dubovsky E, Diethelm AG, Whelchel JD, Jones P: Cyclosporine in therapeutic doses increases renal allograft vascular resistance. *Lancet* 2:477-479, 1986.
5. Myers BD, Sibley R, Newton L, Tomlanovic SJ, Boshkos C, Stinson E, Luetscher J, Whitney DJ, Krasny D, Koplon NS, Perloth MG: The long-term course of cyclosporine-associated chronic nephropathy. *Kidney Int* 33:590-600, 1988.
6. Curtis JJ, Luke RG, Jones P, Diethelm AG: Hypertension in cyclosporine treated renal transplant recipients is sodium dependent. *Am J Med* 85:134-138, 1988.
7. Stone PH, Antman EM, Muller JE, Braunwald E: Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiovascular disorders: Hemodynamic effects and clinical applications. *Ann Intern Med* 93:886-904, 1980.
8. Romero JC, Ray L, Granger JP, Ruilope LM, Rodicio JL: Multiple effects of calcium entry blockers on renal function in hypertension. *Hypertension* 10:140-151, 1987.
9. Curtis JJ, Laskow DA, Julia BA y cols.: Nifedipine is a more effective vasodilatador than captopril in cyclosporine transplant hypertension (Abstract). *Kidney Int* 35:512, 1989.
10. Morales JM, Andrés A, Rodríguez E, Alcázar JM, Montoyo C, Rodicio JL: Calcium antagonist therapy prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: A prospective study. *Transplant Proc* 24:89-91, 1992.
11. Pedersen EB, Sorensen SS, Eskjer H, Skovbon H, Thomsen K: Interaction between cyclosporine and felodipine in renal transplant patients. *Kidney Int* 41 (supl. 36):S82-S86, 1992.
12. McCreary JB, Francos GF, Burke JF, Michael HJ: The beneficial effects of Isradipine on renal hemodynamics in cyclosporine treated renal transplant patients. *Transplantation* 55:672-673, 1993.
13. Bourbigot B, Guiserik J, Airiau J, Bressollette L, Morin JF, Cledes J: Nifedipine increases cyclosporine blood levels. *Lancet* 1:1447 (carta), 1986.
14. Lindholm A, Henricsson S: Verapamil inhibits cyclosporine metabolism. *Lancet* 1:1262 (carta), 1987.

15. Wagner K, Henkel M, Heinemeyer G, Neumayer HH: Interaction of calcium channel blockers and cyclosporine. *Transplant Proc* 20 (suppl. 2):561-568, 1988.
16. Sánchez Plumed: Aspectos patogénicos, clínicos y evolutivos de la hipertensión arterial en el trasplante renal. Estudio de factores etiológicos y pronósticos. Tesis doctoral, Universidad de Valencia, Facultad de Medicina, 1992.
17. Chapman JR, Marcén R, Arias M, Raine AEG, Dunnill MS, Morris PJ: Hypertension after renal transplantation. A comparison of cyclosporine and conventional immunosuppression. *Transplantation* 43:860-864, 1987.
18. Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC: Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med* 77:652-656, 1984.
19. Thompson ME, Shapiro AP, Johnsen AM: New onset of hypertension following cardiac transplantation: A preliminary report and analysis. *Transplant Proc* 15:2573-2577, 1983.
20. Loughran TP, Deeg HJ, Dahlberg S, Kennedy MS, Storb R, Thomas ED: Incidence of hypertension after marrow transplantation among 112 patients randomized to either cyclosporine or methotrexate as graft-versus-host-disease prophylaxis. *Br J Haematol* 59:547-553, 1985.
21. Dieperink H, Leyssac PP, Kemp E, Starklint H, Frandsen NE, Tvede N, Moller J, Buchler Fredericksen P, Rossing N: The nephrotoxicity of cyclosporine A in humans. Effects on glomerular filtration and tubular reabsorption rates. *Eur J Clin Invest* 17:493-496, 1987.
22. González-Molina M, Cabello M, Frutos MA y cols.: Análisis multifactorial de la función renal en pacientes trasplantados con ciclosporina A. ¿Bloquean los antagonistas del calcio su nefrotoxicidad a largo plazo? *Nefrología* VIII (supl. 1):57-58, 1988.
23. Dint Xuan AT, Fan TP, Higenbottan TW, Clelland C, Smither R, Wallwork J: Cyclosporine A impairs endothelium-derived relaxing factors mediated vasorelaxation: A possible mechanism from cyclosporine-induced systemic hypertension in transplant recipients. IV Congress of the European Society for Organ Transplantation, 1-4 November 1989. Barcelona, Spain. Book of abstracts, 78.
24. Bennet WM: Basic mechanisms and pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17:297-302, 1985.
25. June CH, Thompson CB, Kennedy MS, Loughran T, Deeg HJ: Correlation of hypomagnesemia with the onset of cyclosporine-associated hypertension in marrow transplant patients. *Transplantation* 1986.
26. Mason J: Renal side-effects of cyclosporine. *Transplant Proc* 3:1280-1283, 1990.
27. Blum G, Caramelo C, Garvin R, López Farré A, Gallego MJ, Casado S, Hernando L, Plaza JJ: Regulación del volumen extracelular en pacientes con trasplante renal tratados con o sin ciclosporina A: papel del guanosin monofosfato cíclico y del péptido natriurético atrial. *Nefrología* XIV, 2:211-217, 1994.
28. Naylor WG: *Amlodipino*. Springer-Verlag Ibérica, pp. 100-110. Barcelona, 1994.
29. Epstein M, Loutzenhiser R (eds.): *Calcium antagonist and the kidney*. Hanley and Belfus, Philadelphia, USA, pp. 33-37, 1990.
30. Licates G, Scaglione R, Canguzza A, Parrinello G, Lipari R, Merlino G, Amato P: Amlodipine and renal function in hypertensive patients. *J Hypertens* 10 (supl. 4):259 (abstract), 1992.
31. Mourand G, Ribstein J, Mimram A: Converting-enzyme inhibitor versus calcium antagonist in cyclosporine-treated renal transplants. *Kidney Int* 43:419-425, 1993.