

Efectos tóxicos vasculares de la ciclosporina A

C. Caramelo, A. López Farré, A. L. García Villalón, L. Sánchez de Miguel, M. J. Gallego, A. Riesco, M. Montón, I. Millás, J. Gómez Macías, L. Hernando y S. Casado

Laboratorio de Nefrología e Hipertensión, Fundación Jménez Díaz, y Departamento de Fisiología, Universidad Autónoma, Madrid.

Nefrotoxicidad e hipertensión arterial son los dos efectos colaterales principales que acompañan a la utilización de ciclosporina A (CSA) ¹⁻⁴. Estos trastornos, aunque dependientes de la dosis empleada, muestran una gran heterogeneidad entre los diversos individuos e insuficiente correlación con los niveles de CSA plasmática a los que se manifiestan ³; pueden ocurrir en forma aguda o crónica y no aparecen únicamente en pacientes con trasplante renal, habiéndose descrito en trasplantes de otros órganos, así como también con el uso de CSA en situaciones distintas del trasplante, como uveítis o psoriasis ^{5, 6}. La toxicidad por CSA comparte con los análogos competitivos de la L-arginina la capacidad de inducir un modelo de hipertensión arterial de tipo farmacológico, circunstancia potencialmente aprovechable en medicina experimental. Los efectos tóxicos de CSA en especies comunes de animales de laboratorio, como rata y conejo, parecen ser de magnitud significativamente menor que en los humanos y no se dispone de una explicación convincente para este hecho.

Mecanismos de acción intracelular de la ciclosporina A

Debido a su empleo como inmunosupresor, el mecanismo de acción celular de la CSA se ha estudiado en mayor detalle en células linfoides y debemos, por lo tanto, referirnos a ellas en forma obligatoria ⁷⁻⁹. En estas células (fig. 1), CSA se une a una proteína citosólica, la ciclofilina, inhibiendo su actividad peptidilprolina cis-trans isomerasa (rotamasa) y formando un complejo tóxico CSA-ciclofilina. La diana de este complejo es una enzima citosólica, la calcineurina. La calcineurina es un complejo heterodimérico compuesto de una subunidad catalítica A y una subunidad reguladora B, que posee actividad enzimática serina/treonina fosfatasa dependiente de Ca^{2+} -calmodulina. El efecto funcional de la inhibición de la actividad de calcineurina por CSA es la interrupción de

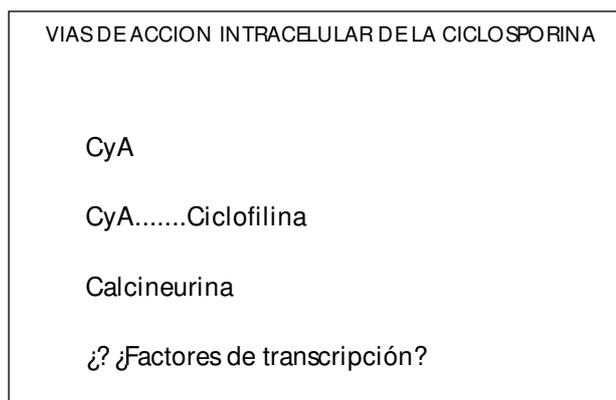


Fig. 1.—Vías de acción intracelular de la ciclosporina. CyA = ciclosporina A.

una vía de señalización dependiente de Ca^{2+} involucrada en el transporte celular de la subunidad citoplásmica de un factor de transcripción en las células T, el factor nuclear de células T-activadas (NF-AT), que es necesario para la expresión de genes inducida por antígenos. En ausencia de CSA, la calcineurina defosforila al NF-AT, provocando su translocación al núcleo celular. La resultante de estos efectos de CSA en los linfocitos es el bloqueo de la transición desde la fase G0 a G1 del ciclo celular (activación) y la inhibición de la expresión del RNA mensajero que codifica la síntesis de diversas proteínas. Sin embargo, no se conoce si un mecanismo similar es válido en el tejido vascular, ya que las vías de transmisión de señal de CSA están sin caracterizar en las células endoteliales y de músculo liso. En la práctica son escasos los datos referentes a efectos de la CSA en estos dos tipos celulares, un hecho un tanto sorprendente teniendo en cuenta las complicaciones vasculares del uso de esta droga. Más aún, al desconocerse qué función cumplen en el endotelio vascular ciclofilinas y calcineurina, no es todavía posible abordar adecuadamente las vías que conducen al daño funcional. Por añadidura, la afectación por CSA de otros

mecanismos, descrita en otros tipos celulares, hace aún más compleja la tarea de definir las bases moleculares de su toxicidad. Los mecanismos propuestos, como movilización de calcio, activación de proteína kinasa C, cambios en respiración mitocondrial o síntesis de proteínas de matriz, no han sido todavía explorados en células endoteliales, aunque se dispone de algunos datos en células de músculo liso vascular^{1-4, 10} (ver más abajo).

Toxicidad aguda por CSA

Se caracteriza básicamente por una disminución del filtrado glomerular y del flujo sanguíneo renal, en el que puede tener un papel central la producción renal de endotelina 1 (ET-1). Del mismo modo, se han observado aumentos de la presión arterial y de las resistencias periféricas totales (RPT)^{1, 2, 10, 11}. El hecho de que el descenso del flujo sanguíneo predomine sobre el del filtrado glomerular implica un aumento de la fracción de filtración^{1, 10}. En trabajos realizados principalmente por el grupo de la Universidad de Vanderbilt se ha encontrado que el uso de antagonistas de ET-1 puede revertir parcial o totalmente los efectos vasoconstrictores renales de la administración de CSA^{12, 13}. En estudios más detallados, empleando vasos renales aislados, se ha encontrado que los efectos contráctiles de la CSA sobre la arteriola aferente glomerular se pueden bloquear con antagonistas de la unión de la ET-1 al receptor ET A, mientras que la contracción por CSA de la arteriola eferente no se afecta por este mismo antagonista¹⁴. Este punto de vista acerca de la importancia de ET-1 en los efectos agudos de la CSA no es compartido por otros autores en cuanto a la respuesta presora sistémica, postulándose que es la estimulación simpatoadrenal la responsable principal de la misma¹⁵. Diversos estudios han sugerido que la CSA provoca una alteración en las señales de calcio en células contráctiles, que condiciona vasospasmo y contracción mesangial^{10, 16, 17}. Del mismo modo, se ha propuesto que un descenso en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras por parte de las células mesangiales y del músculo liso vascular puede ser un mecanismo patogénico de especial relevancia¹⁸⁻²¹.

Toxicidad crónica por CSA

Las lesiones vasculares que aparecen con la utilización crónica de CSA pueden ser indistinguibles anatomopatológicamente de las que acompañan a la hipertensión arterial, aunque algunos autores consideran que los infiltrados proteicos y la inmunofluo-

rescencia para complemento observadas en la pared arteriolar son suficientes como para caracterizar a la arteriopatía por CSA como una entidad independiente. La histología del daño renal incluye no sólo lesiones arteriolas, sino también fibrosis intersticial y atrofia tubular, que probablemente sean secundarios al daño vascular¹⁻⁴. No mencionamos en este artículo la toxicidad tubular directa por CSA, que constituye un capítulo independiente.

En términos funcionales, las consecuencias de la toxicidad por CSA son un aumento de las RPT y renales (RVR) y una disminución del filtrado glomerular. Si bien los efectos agudos y crónicos sobre las RPT y RVR son parecidos, esto no significa que necesariamente estén mediados por los mismos mecanismos. Estos efectos suelen acompañarse clínicamente de hipertensión arterial, que se ha referido en proporciones diferentes en distintas series, entre un mínimo de 10 y un máximo del 60 % de los pacientes tratados; la amplitud de este rango se debe probablemente a la heterogeneidad de dosis y situaciones clínicas en que se ha empleado la CSA.

Diversos estudios han analizado los posibles trastornos participantes en la toxicidad por CSA, pero los mecanismos precisos que permitan explicar el origen de las lesiones estructurales y funcionales son aún motivo de controversia, cuando no meras conjeturas.

Efectos vasculares de la CSA en clínica humana y en animales de experimentación

El hallazgo de elevación de la presión arterial acompañando al uso de CSA llevó a orientar los esfuerzos de investigación alrededor de dos posibilidades patogénicas principales: la de la producción de sustancias vasoconstrictoras y la de la inhibición de mecanismos vasodilatadores. En la [tabla I](#) puede verse una lista de varios de los mecanismos de toxicidad vascular por CSA que se han propuesto. Dentro del contexto de este fenómeno tóxico con efectos en la presión arterial, se han descrito efectos de CSA sobre derivados del ácido araquidónico, factor activador de las plaquetas (PAF) y vasodilatación dependiente del endotelio¹⁻⁴.

Tabla I. Efectos de ciclosporina en células endoteliales

- Citotoxicidad.
- Hinchamiento y pérdida de fenestraciones.
- Cambios en síntesis de PGI₂ y TxA₂.
- Incremento de liberación de endotelina 1.
- Incremento de liberación de óxido nítrico.
- Acciones procoagulantes:
 - Liberación de factor VIII.
 - Disminución de la activación de trombodulina dependiente de proteína C.
 - Incremento de producción de tromboplastina.

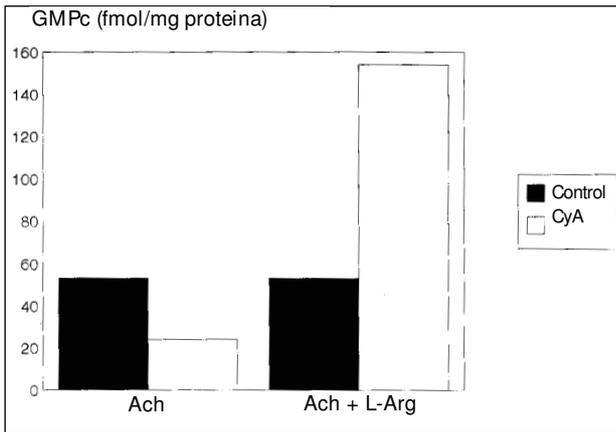


Fig. 2.—Diferencias en el efecto hipotensor de un agente dependiente de endotelio, acetilcolina (Ach), y de un agente independiente de endotelio, nitroprusiato sódico (SNP). Estudios en ratas Wistar, modificados de referencia 22, tratadas o no con ciclosporina A (CyA).

El postulado de la posible inhibición de mecanismos vasodilatadores llevó a proponer que la CSA tuviera un efecto sobre el endotelio vascular, lugar principal de generación de metabolitos vasorrelajantes. En trabajos de diversos grupos, incluyendo nuestro laboratorio, se han hallado pruebas claras de que la CSA ejerce una parte principal de su toxicidad sobre el endotelio vascular, sin afectar, al menos en etapas iniciales (inferiores a 2-3 semanas), al funcionamiento de la capa de células de músculo liso vascular²²⁻²⁴. Este fenómeno se ilustra en la figura 2, en la que se observa una disminución del descenso de presión arterial ante bolos de un agente vasorrelajante que ejerce su acción por vía endotelial, la acetilcolina, comparado con la normalidad del efecto hipotensor de un vasodilatador independiente de endotelio, el nitroprusiato sódico. Ambos agentes ejercen su acción hipotensora por medio de estimulación vía óxido nítrico de la producción de guanósín monofosfato cíclico (GMPC) en las células de músculo liso de las paredes de los vasos arteriales; sin embargo, mientras que el nitroprusiato libera óxido nítrico de su propia molécula, la acetilcolina provoca la generación endógena del mismo por parte de la célula endotelial.

En la figura 3 puede verse cómo este fenómeno de disminución de vasorrelajación ocurre también en vasos aislados extraídos de ratas tratadas con CSA²³. Un aspecto de interés adicional se representa en la figura 4: los vasos obtenidos de animales tratados con CSA presentan una producción disminuida de GMPC; sin embargo, al añadir un exceso de L-arginina al medio, no sólo se consigue restablecer una producción normal de GMPC, sino que llegan a alcanzarse valores supranormales. Este dato confirma que la alteración producida por CSA no afecta a la guanilato

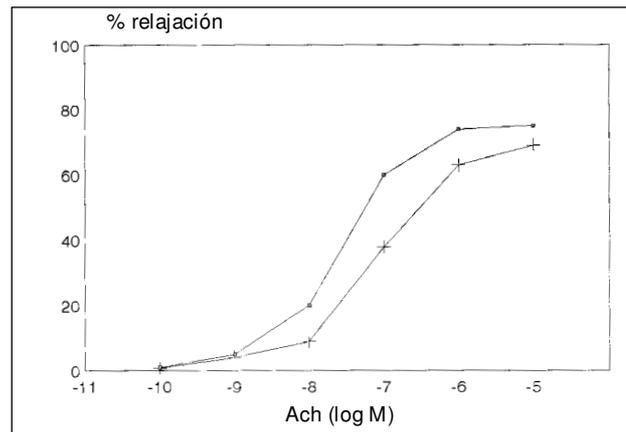


Fig. 3.—Inhibición del efecto vasorrelajante de la acetilcolina (Ach) en arterias femorales de animales tratados con ciclosporina A (□) con respecto a controles (+). Modificado de referencia 23.

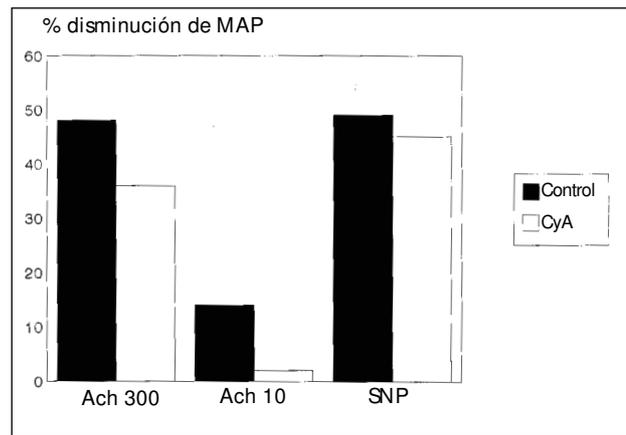


Fig. 4.—Efecto del tratamiento con ciclosporina A (CyA) sobre la producción de GMPC por segmentos de arteriolas. Reversión por L-arginina (L-Arg). Modificado de referencia 23.

ciclasa, enzima generadora de GMPC; más aún, el hecho de que el aporte de L-arginina, sustrato de la óxido nítrico sintasa, produzca un aumento intenso de GMPC indica que la actividad óxido nítrico sintasa no sólo no está inhibida, sino que puede hallarse incrementada. En este sentido están en curso estudios en nuestro laboratorio tendentes a caracterizar la producción de óxido nítrico por los vasos arteriales de animales tratados con CSA y establecer por qué tipo de óxido nítrico sintasa está mediada.

Efectos de la ciclosporina en células endoteliales

La tabla I recoge los principales datos de la literatura acerca de los efectos endoteliales de CSA. Las primeras pruebas acerca de una posible toxicidad en-

dotelial de la CSA provienen de observaciones en los vasos renales de pacientes tratados con esta droga. Por razones desconocidas, estas lesiones son más marcadas en la especie humana que en los modelos animales y consisten inicialmente en el desarrollo de vacuolas y posterior necrosis y desprendimiento celular en el endotelio de arteriolas y pequeñas arterias renales. Al desprenderse, estas células endoteliales dejan expuestas zonas de membrana basal y matriz, que ofrecen un terreno apropiado para la acumulación de fibrina y plaquetas. Diversos autores han referido la aparición de alteraciones de células endoteliales en cultivo al ser tratadas con CSA, tal como se detalla en la [tabla II](#) ^{4, 9, 25-30}. Estos cambios implican la existencia de efectos citotóxicos de CSA sobre el endotelio, de mecanismo bioquímico aún desconocido, pero con proyección funcional en al menos dos áreas: la regulación del tono vascular y del equilibrio entre factores pro y anticoagulantes. El primer grupo de trastornos podría explicar la aparición de hipertensión arterial y el segundo las lesiones con aspecto similar al síndrome urémico hemolítico/púrpura trombótica trombocitopénica halladas en algunos pacientes con intoxicación por CSA ¹.

Tabla II. Efectos de ciclosporina en células de músculo liso y mesangiales

- Aumento del pico de Ca^{2+} citosólico por acción de vasoconstrictores.
- Aumento de la entrada y salida de calcio.
- Aumento de la síntesis de factor activador de las plaquetas.
- Inhibición del efecto de interleuquina 1 B sobre la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico.
- Aumento de la expresión del receptor ET B de la endotelina.
- Incremento de proliferación vía endotelina generada por células endoteliales.

En trabajos recientes de nuestro laboratorio hemos encontrado que la exposición de células endoteliales bovinas en cultivo a diversas concentraciones de GSA conlleva un incremento marcado de la producción de óxido nítrico, que, sin embargo, no sólo no se acompaña de un aumento, sino de un descenso en la producción de GMP cíclico, segundo mensajero reconocido del óxido nítrico. Al mismo tiempo, las células expuestas a CSA expresan proteínas asociadas al sufrimiento celular (HSP70) y fragmentación del DNA, que sugieren la existencia de una agresión endotelial por parte de la CSA (López Farré y cols., datos no publicados). El aumento de la producción de óxido nítrico tras períodos de incubación relativamente prolongados (18-24 h) ³⁰, pero no en espacios de tiempo cortos (4 o menos horas) ³¹, sugiere que el referido aumento de óxido nítrico podría estar rela-

cionado con la isoenzima inducible de óxido nítrico sintasa. Abundando en el mismo tema, existen datos en células de origen nervioso y endoteliales indicando una disminución de formación de óxido nítrico en períodos cortos de incubación, atribuibles a una inhibición de la actividad de la forma constitutiva de la sintasa de óxido nítrico ³². Este dato de posible incremento de expresión de sintasa de óxido nítrico inducible, así como la expresión de HSP70 y fragmentación de DNA, sugieren la puesta en marcha de mecanismos de transcripción de señales de síntesis proteica y expresión génica por la acción de CSA y requieren una mayor profundización experimental.

Efectos de la ciclosporina en células de músculo liso vascular y mesangiales

Varios grupos han buscado la existencia de efectos directos de la CSA sobre estos tipos celulares, que son la pieza clave de los efectos de hipercontractilidad vascular y disfunción glomerular asociados al uso de CSA. Los principales resultados de estos estudios se enumeran en la [tabla II](#). Entre estos datos debemos destacar el efecto de CSA incrementando la movilización de calcio, hallado tanto en células mesangiales como de músculo liso vascular ^{10, 16, 17}, y el bloqueo de la inducción por citoquinas de la sintasa inducible de óxido nítrico en presencia de CSA ³³. Este último resultado podría presuponer una diferencia entre células endoteliales, en las que la CSA aumenta la producción de óxido nítrico y mesangiales, en las que ocurre lo contrario. Un corolario interesante de los efectos de la CSA sobre células endoteliales se ha encontrado en experimentos recientes de nuestro laboratorio, en los que se observa una disminución de captación de calcio por células de músculo liso coincubadas con endotelio tratado con CSA ³⁰. Bunchman y Brookshire han descrito un fenómeno de proliferación de músculo liso secundario a un aumento de producción de ET-1 por células endoteliales tratadas con CSA ³⁴. Si bien la proyección fisiológica de estos hallazgos no está aún claramente establecida, dirigen la atención hacia las posibles interacciones existentes entre los diversos tipos celulares de la pared arterial sometidos a tratamiento con GSA.

Alternativas preventivas o terapéuticas para bloquear la toxicidad por CSA

La carencia de una droga inmunosupresora de eficacia equivalente a la CSA, pero desprovista de toxicidad, ha llevado a continuar con la utilización de ésta, a pesar de los efectos secundarios que conlleva,

y ha creado la necesidad de desarrollar abordajes preventivos o terapéuticos para limitar la magnitud de las acciones adversas. En este sentido, uno de los aspectos más inquietantes de la toxicidad por CSA es la posibilidad de que los efectos tóxicos estén directamente relacionados o sean idénticos a los inmunosupresores³⁵. En esta línea de razonamiento habría que preguntarse si al intentar una maniobra terapéutica que bloquee la toxicidad no estemos haciendo lo mismo con el efecto terapéutico de la droga. Este es un tema aún por resolver y la respuesta estará probablemente en la elucidación de los mecanismos intracelulares de toxicidad por CSA. Entre tanto, diversos grupos han realizado ensayos farmacológicos con fines antitóxicos, que si bien en algunos casos han conseguido resultados potencialmente aplicables, no han proporcionado aún una solución práctica eficaz al problema. Los ensayos referidos han estado, naturalmente, estrechamente relacionados con las diversas hipótesis acerca de la patogenia de la toxicidad por CSA³⁶⁻⁴⁰. La **tabla III** recoge algunos de los principales agentes empleados contra el daño renal y vascular por CSA. Puede verse la considerable variabilidad de los compuestos utilizados, entre los que destacan análogos o precursores de derivados vasodilatadores y antagonistas de derivados vasoconstrictores de la ciclooxigenasa. En estudios de nuestro laboratorio se ha descrito que el precursor de óxido nítrico, L-arginina, ejerce un efecto protector sobre la disminución de función renal y el déficit de la vasodilatación dependiente de endotelio producidos por CSA en ratas normales^{22, 23}. Estos resultados se han visto confirmados posteriormente por otros grupos⁴¹, aunque todavía resta por establecerse el mecanismo preciso por el cual la L-arginina y su producto el óxido nítrico disminuyen la toxicidad de CSA. Como confirmación indirecta de la importancia de esta vía, en la reciente reunión de la Sociedad Americana de Nefrología se han presentado varias comunicaciones demostrando un incremento del deterioro de la función renal por CSA en presencia de antagonistas de la formación de óxido nítrico⁴²⁻⁴⁴.

Tabla III. Posibles antagonistas de la toxicidad por ciclosporina A

Análogos de prostaglandinas.
Aceite de pescado (eicosapentanoico).
Antagonistas de tromboxano.
Antagonistas del factor activador de las plaquetas.
Antagonistas de endotelina 1.
L-arginina.
Bloqueantes de canales de calcio.
Antagonistas dopaminérgicos D1: fenoldopam.

Los datos patofisiológicos obtenidos recientemente y que acabamos de reseñar, si bien no han resuelto aún todas las incógnitas, permiten augurar la aparición de alternativas preventivas de uso clínico que permitan limitar la toxicidad de CSA en un plazo no excesivamente lejano. Si se conseguirá este objetivo antes o después de la aparición de terapéuticas anti-rechazo más eficaces que las pautas actuales de inmunosupresión es en realidad la principal incógnita.

Bibliografía

1. Remuzzi G y Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *Am J Kidney Dis* 13:261-272, 1989.
2. Mason J: Pharmacology of cyclosporine. Pathophysiology and toxicology of cyclosporin in humans and animals. *Pharmacol Rev* 42:423-434, 1989.
3. Myers BD: Cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
4. Kopp JB y Klotman PE: Cellular and molecular mechanism of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1:162-179, 1990.
5. Nizze H, Mimisen MJ, Zollinger HV, Brocheriov C, Gokal JM, Henry K, Stowe JP y Stovin PG: Cyclosporine-associated nephropathy in patients with heart and bone marrow transplants. *Clin Nephrol* 30:248-260, 1988.
6. Deray G, Benhimida M, Le Hoiang P, Maksud P, Aupent B, Baumelou A y Jacobs C: Renal function and blood pressure in patients receiving long-term, low dose cyclosporine therapy for idiopathic autoimmune uveitis. *Ann Intern Med* 117:578-583, 1992.
7. Liu J: FK506 and cyclosporine: molecular probes for studying intracellular signal transduction. *TIPS* 14:182-288, 1993.
8. Kunz Jy Hall MN: Cyclosporin A, FK506 and rapamycin more than just immunosuppression. *TIBS* 18:334-338, 1993.
9. Schreiber SL: Immunophilin-sensitive protein phosphatase action in cell signalling pathways. *Cell* 70:365-368, 1992.
10. Skorecki K, Rutledge WP y Schrier RW: Acute cyclosporine nephrotoxicity: prototype for a renal membrane signalling disorder. *Kidney Int* 42:1-10, 1992.
11. Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harvie BR, Ichikawa I y Hoover RL: Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 37:1487-1491, 1990.
12. Iwasaki S, Homma T y Kon V: Site-specific regulation in the kidney of endothelin and its receptor subtypes by cyclosporine. *Kidney Int* 45:592-597, 1994.
13. Fogo A, Hellings SE, Inagami T y Kon V: Endothelin receptor antagonism is protective in *in vivo* acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 42:770-774, 1992.
14. Lanese DM y Conger JD: Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 91:2144-2149, 1993.
15. Chiu PJ, Vemulapalli S, Sabin C, Rivelli M, Bernardino V y Sybertz EJ: Sympathoadrenal stimulation, not endothelin, plays a role in acute pressor response to cyclosporine in anesthetized rats. *J Pharmacol Ther* 261:994-999, 1992.
16. Meyer H, Lehnert H y Schrier RW: Potential mechanism of cyclosporin A-induced vascular smooth muscle contraction. *Hypertension* 13:352-360, 1989.
17. Pfeilschifter J: Cyclosporine A augments vasoconstrictor-induced rise in intracellular free calcium in rat renal mesangial cells. *Biochem Pharmacol* 37:4205-4210, 1988.
18. Stahl RAK, Adler S, Baker PJ, Johnson RJ, Chen YP, Pritzl P y Couser WG: Cyclosporine A inhibits prostaglandin E₂ forma-

C. CARAMELO y cols.

- tion by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 35:1161-1167, 1989.
19. Kurtz A, Pfeilschifter J, Kuhn K y Koch KM: Cyclosporine A inhibits PGE₂ release from vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Com* 147:542-549, 1987.
 20. Brown Z y Held GH: Cyclosporin inhibits prostacyclin production by cultured human endothelial cells. *Transplant Proc* 19:1178-1180, 1987.
 21. Stunnon NDC y Struthers AD: Hormonal and other mechanisms involved in the pathogenesis of cyclosporin-induced nephrotoxicity and hypertension in man. *Clin Sci* 86:1-9, 1990.
 22. Gallego MJ, López Farré A, Riesco A, Montón M, Grandes SM, Barat A, Hernando L, Casado S y Caramelo CA: Blockade of endothelium-dependent responses in conscious rats by cyclosporin A: effect of L-arginine. *Am J Physiol* 264 (Heart Circ Physiol 33): H708-H719, 1993.
 23. Gallego MJ, García Villalón AL, López Farré A, García J, Garrón MP, Casado S, Hernando L y Caramelo CA: Mechanisms of the endothelial toxicity of cyclosporin A. *Circ Res* 74:477-484, 1994.
 24. Gerkens JF: Cyclosporine treatment of normal rats produces a rise in blood pressure and decreased renal vascular responses to nerve stimulation, vasoconstrictors and endothelium-dependent dilators. *Pharmacol Exp. Ther* 1989; 250 (3): 1105-1112.
 25. Zoja C, Furci L, Ghilardi F, Zilia P, Benigni A, Benigni A y Remuzzi G: Cyclosporin induced endothelial cell injury. *Lab Invest* 55: 455-462, 1986.
 26. García Maldonado M, Kaufman CE y Camp PC: Decrease in endothelial cell-dependent protein C activation induced by thrombomodulin by treatment with cyclosporine. *Transplantation* 51:701-705, 1991.
 27. Bunchman TE y Brookshire CA: Cyclosporine induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 88:310-314, 1991.
 28. Bunchman TE y Brookshire CA: Cyclosporine inhibition of extracellular matrix synthesis by human vascular endothelin. *Transplantation Proc* 23:332-333, 1991.
 29. Collins P, Wilkes M, Razak K, Abbot S, Harley S, Box C, Zaichi M, Bloke D, Cunningham J y Sheiland A: Cyclosporine and cremophor modulate Von Willebrand factor release from cultured human endothelial cells. *Transplantation* 56:1218-1223, 1993.
 30. Gallego MJ, López Farré A, Cernadas MR, Garrón MP, Casado S y Caramelo C: Effects of cyclosporin A on endothelial cells in culture. *J Am Soc Nephrol* 4:550, 1993 (Abstract).
 31. Wilkes M, Wellington M, Hutton P, Adu D y Richards NT: Cyclosporin A and FK506 inhibit nitric oxide production by human endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 5:991, 1994 (Abstract).
 32. Dawson TM, Steiner JP, Dawson VL, Dinerman J, Uhi GR y Snyder SH: Immunosuppressant FK506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:9808-9812, 1993.
 33. Muhl H, Kunz D, Rob P y Pfeilschifter J: Cyclosporine derivatives inhibit interleukin 1B induction of nitric oxide synthase in renal mesangial cells. *Eur J Pharmacol* 249:95-100, 1993.
 34. Bunchman TE y Brookshire CA: Smooth muscle cell proliferation by conditioned media from cyclosporine-treated endothelial cells: a role of endothelin. *Transplant Proc* 23:967-968, 1991.
 35. Schreiber MB, Baumann G y Zenke G: Inhibition of T-cell signalling pathways by immunophilin-drug complexes are side effects inherent to immunosuppressive properties. *Transplantation Proc* 25:502-507, 1993.
 36. Smith SR, Creech EA, Schaffer V, Martin CC, Rakmit A, Douglas FL, Klotman PE y Coffman TM: Effects of thromboxane synthase inhibition with C6513080 in human cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 41:199-205, 1992.
 37. Pollak R, Knight R, Moses MF, Maddux M, Veremis S, Van Buren C, Lewis R, Scott E, Cole M, Hyndman V, Morán M y Kaman BD: A trial of the prostaglandin E₂ analogue, emoprost, to reverse chronic cyclosporine-associated renal dysfunction. *Am J Kidney Dis* 80:336-341, 1992.
 38. Elzinga L, Kelley VE, Houghton DC y Bennett WM: Modification of experimental nephrotoxicity with fresh oil as the vehicle for cyclosporine. *Transplantation* 43:271-274, 1987.
 39. Jorkasky D K, Audet P, Shusterman N, Ilson B, Dafoe D, Hedrich D y Stote RM: Fenoldopam reverses cyclosporine-induced renal vasoconstriction in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 19:567-572, 1992.
 40. Rodríguez-Puyol D, Lamas S, Olivera A, López Farré A, Ortega G, Hernando L y López Novoa JM: Actions of cyclosporine A on cultured mesangial cells. *Kidney Int* 35:632-637, 1989.
 41. De Nicola L, Thomson SC, Wead LM, Brown MR y Gabbai FB: Arginine feeding modifies cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Clin Invest* 92:1859-1865, 1993.
 42. Bobadilla NA, Tapia E, Franco M, López B, García-Torres R, Alvarado JA y Herrera-Acosta J: Chronic inhibition of nitric oxide enhances renal vasoconstriction and histological damage in cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 5:917, 1994 (Abstract).
 43. Gardner MP, Houghton D y Bennett WM: Clinically relevant pharmacokinetics in cyclosporine nephrotoxicity by concurrent nitric oxide inhibition. *J Am Soc Nephrol* 5:922, 1994 (Abstract).
 44. Shemata M, Shortland JR, Rafter AT, Cope G y El Namas AM: The role of nitric oxide in cyclosporin induced nephrotoxicity in the rat. *J Am Soc Nephrol* 5:931, 1994 (Abstract).