

Bases racionales del empleo de ciclosporina en el síndrome nefrótico

J. Egido, J. L. Lerma, M. Gómez Chiari, C. Bustos, J. Alonso, A. Ortiz, F. Orbe y E. González

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma. Centro Asociado al CSIC. Madrid.

Los primeros estudios clínicos con ciclosporina (Sandimmun®) comenzaron al final de los años setenta. Desde entonces varias decenas de miles de receptores de trasplantes de riñón, hígado, corazón, médula ósea, pulmón y páncreas han sido tratados con esta medicación. En el comienzo de los años ochenta se empezaron a realizar estudios clínicos utilizando la ciclosporina en pacientes con enfermedades autoinmunes y enfermedades glomerulares, fundamentalmente con síndrome nefrótico por nefropatía de cambios mínimos y sus variantes (proliferativa mesangial con o sin depósitos de IgM y glomeruloesclerosis focal). Los primeros resultados sobre este aspecto se presentaron en el I Simposio Internacional sobre Ciclosporina y Enfermedades Autoinmunes, que tuvo lugar en Basilea en marzo de 1985.

El empleo de la ciclosporina en el tratamiento del síndrome nefrótico se basa en la hipótesis de que esta enfermedad era debida a un trastorno de la función de los linfocitos T que, liberando una o varias linfoquinas, producirían una pérdida de la electronegatividad de la pared capilar glomerular y con ello un aumento de la permeabilidad a las proteínas^{1,2}. Los primeros resultados mostraron, efectivamente, que la ciclosporina era eficaz en el tratamiento del síndrome nefrótico, sobre todo en los casos corticoidesensibles y corticodependientes, con una respuesta más discreta en los corticorresistentes.

En este trabajo revisaremos los avances en la patogenia del síndrome nefrótico idiopático (fig. 1), algunos aspectos de los mecanismos de acción de la ciclosporina y, por último, mostraremos algunos datos e hipótesis sobre el modo de acción de la ciclosporina en las enfermedades glomerulares.

Patogenia del síndrome nefrótico idiopático

1. Anomalías de la membrana basal glomerular

La única lesión detectada en el estudio ultraestructural de las biopsias renales de pacientes con nefropatía de cambios mínimos y sus variantes reside en la célula

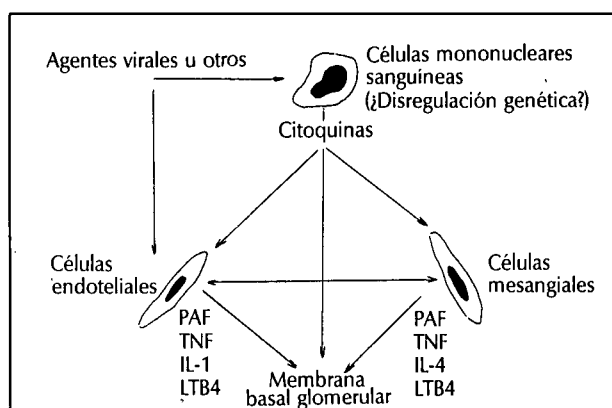


Fig. 1.—Esquema simplificado de la posible participación de citoquinas en el síndrome nefrótico.

epitelial de la pared capilar glomerular. Es conocido que la célula epitelial, junto con otros componentes de la membrana basal, interviene en la restricción al paso de las proteínas por tamaño y carga. Diversos estudios han demostrado en los últimos años que en la nefropatía de cambios mínimos existe un trastorno electroquímico de la membrana glomerular³. Sin embargo, los factores que intervienen en la alteración de los mecanismos de restricción de las proteínas no están bien aclarados.

2. Alteraciones de los linfocitos T

Desde hace varios años era conocida la existencia de alteraciones de la inmunidad celular en pacientes con síndrome nefrótico. Aunque algunas de las alteraciones de la respuesta inmune pueden ser secundarias a la pérdida de proteínas esenciales por la orina, la existencia de una disfunción inmune primaria parece ser un hecho importante en la patogenia de algunos trastornos del síndrome nefrótico. En 1974, Robert J. Shalhoub⁴ publicó su hipótesis sobre este tema. Este autor se basaba parcialmente en la rápida recidiva de la proteinuria después del trasplante en algunos pacientes con síndrome nefrótico resistente. Esto le hizo especular sobre la existencia de factores circulantes que podrían dañar la membrana glomerular. En otras palabras, la nefrosis lipoidea sería un trastorno sistémico de la inmunidad mediada

Correspondencia: Dr. J. Egido.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

por células, en la cual una alteración de algún clon de las células T induciría la producción de una linfotoxina circulante tóxica para la membrana basal glomerular. Esta secuencia patogénica se basaba también en cuatro relaciones clínicas bien definidas: 1) la remisión del síndrome nefrótico coincidiendo con el sarampión; 2) la susceptibilidad a las infecciones neumocócicas; 3) las remisiones inducidas por esteroides y ciclofosfamida, y 4) la existencia de alteraciones glomerulares de lesiones mínimas en pacientes con enfermedad de Hodgkin. Todos estos datos sugerían un trastorno de los linfocitos.

3. Producción de una linfoquina con características supresoras

En un intento de caracterizar más adecuadamente la naturaleza y la causa(s) del trastorno inmunológico propuesto por Shalhoub, diversos autores han identificado numerosas anomalías de la respuesta inmune en pacientes con síndrome nefrótico⁵⁻⁸. De esta forma se ha demostrado que estos enfermos tienen algún grado de anergia en los tests cutáneos, que mejoran con la remisión, presentan aumento de la IgM sérica y descenso de la IgG, anomalías en los estudios *in vitro* de inmunidad celular y otros.

En conjunto, las observaciones clínicas e inmunológicas sugerían la participación de una linfoquina supresora. En este sentido son de destacar los trabajos de Schnaper^{7,9} que ha demostrado la existencia en suero y en orina de una linfoquina que suprime la respuesta celular. Esta proteína, producida por linfocitos T supresores tras la estimulación con lectinas, interferones u otros antagonistas, inhibe *in vivo* la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado y la producción de anticuerpos⁹. Su presencia en la orina se correlacionó de forma muy notable con la respuesta del síndrome nefrótico a los esteroides¹⁰. Sin embargo, la producción de esta linfoquina no se limita a la nefropatía de cambios mínimos, sino que también se encuentra en todos los pacientes con síndrome nefrótico respondedor a esteroides. Estudios posteriores de este autor han demostrado que esa linfoquina es una proteína con un peso molecular de 13.000 a 18.000 daltons y que es secretada por los linfocitos de estos pacientes. Sin embargo, esa linfoquina no parece que sea la causa de la proteinuria, puesto que la inyección, de manera aguda o crónica, durante cuatro o seis meses a ratones no fue capaz de provocarla⁹. Por ello es probable que esa linfoquina sea un simple marcador de algunos de los mecanismos que conducen a la proteinuria en el síndrome nefrótico.

4. Producción de un factor vasopermeabilizador

La posibilidad de una linfoquina con capacidad de incrementar la permeabilidad vascular, provocando proteinuria, ha sido abordada por otros autores. Así, Lagrue

y cols.⁶ observaron que los sobrenadantes de cultivo de linfocitos de pacientes con síndrome nefrótico, estimulados con mitógenos como la concanavalina A, contenían un factor que aumentaba la permeabilidad de los vasos en la piel. Además, la inyección de estos sobrenadantes en la arteria renal de rata provocaba proteinuria importante e inmediata. Este factor (factor de permeabilidad vascular) tenía un peso molecular de 30.000-60.000 daltons¹¹. El significado específico de este factor no está aún aclarado. De hecho, los sobrenadantes de linfocitos de una larga serie de pacientes con síndrome nefrótico inducían un aumento de la permeabilidad capilar independiente del tipo histológico. Más aún, este factor se ha hallado en los sobrenadantes de linfocitos de pacientes con síndrome nefrótico en remisión o incluso en controles¹²⁻¹⁵.

5. Papel potencial del factor activador de las plaquetas (PAF) y de citoquinas, así como del factor de necrosis tumoral (TNF)

Recientemente se han identificado varios mediadores lipídicos o proteicos capaces de inducir proteinuria. Entre ellos, el factor activador de las plaquetas (PAF) y citoquinas, así como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1), ocupan un papel preeminente¹⁶⁻²³. El PAF es un mediador fosfolipídico definido como 1-O-alkil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfolina, sintetizado por una gran variedad de células inflamatorias, células endoteliales y mesangiales^{16,17}. La inyección del PAF en la aorta abdominal de conejos y de ratas induce proteinuria y la pérdida de cargas negativas de la pared capilar glomerular²⁴. Datos recientes sugieren que el PAF es uno de los mediadores potenciales tempranamente liberado durante el daño glomerular, iniciando la producción de otros mediadores y expandiendo la posibilidad de daño renal ulterior^{23,25}. El TNF es una proteína con un peso molecular de 17.000 daltons, inicialmente descrito como un factor capaz de producir necrosis hemorrágica en tumores²⁶. Actualmente se sabe que el TNF es producido, además de por los macrófagos y polimorfonucleares, por células endoteliales y mesangiales^{26,27}. El papel de TNF está siendo considerado actualmente en la patogenia del daño glomerular²⁵. En un modelo de nefritis experimental por anticuerpos antimembrana basal glomerular, el TNF es capaz de inducir un aumento de la proteinuria cuando se inyecta por vía sistémica²¹.

Nuestro grupo ha abordado recientemente la posible participación del PAF y del TNF en la producción de la proteinuria. En primer lugar hemos estudiado un modelo de síndrome nefrótico experimental muy parecido bajo el punto de vista clínico e histológico a la nefropatía de cambios mínimos. Los resultados obtenidos han demostrado que tanto el PAF como el TNF son producidos por células glomerulares de ratas inyectadas con adriamicina^{19,28,30}. La mayor liberación de estos mediadores tuvo lugar entre los días decimocuarto y vigésimo

primero, fecha de la máxima proteinuria (figs. 2 y 3). La administración de antagonistas del PAF previno la aparición de proteinuria e indujo a su vez una normalización en la producción de TNF por células glomerulares.

Estos datos son importantes, puesto que aunque previamente son importantes, puesto que aunque previamente se había demostrado una cierta relación entre proteinuria y tromboxano B₂ en la nefrosis en la rata³¹, nosotros no habíamos encontrado correlación entre este metabolito del ácido araquidónico y la proteinuria²⁹. Nuestros estudios *in vitro* sugieren que el PAF y el TNF pueden ser generados por células glomerulares intrínsecas. En este sentido, las células glomerulares, y particularmente las mesangiales, pueden liberar PAF y TNF tras estimulación apropiada^{17, 27, 31}. Es, por tanto, concebible

que la adriamicina, una molécula altamente cargada, podría interactuar con estas células induciendo la liberación de PAF y TNF. Cómo el PAF por sí mismo o a través de la liberación de otros mediadores, podría alterar la permeabilidad de la membrana basal glomerular, no está claro. Previamente^{24, 32} se ha demostrado que la infusión de PAF en la aorta abdominal en conejos y ratas induce proteinuria, concomitantemente con la pérdida de las cargas iónicas y desaparición focal de los podocitos de las células glomerulares.

La demostración en nuestro laboratorio de una producción glomerular aumentada de TNF en el síndrome nefrótico constituye una nueva aportación a la patogenia de la proteinuria. El TNF juega un papel central en numerosos procesos inmunológicos. Esta citoquina es producida por los fagocitos mononucleares, los linfocitos, las células endoteliales y mesangiales^{26, 27}. Nuestros datos³⁰ constituyen la primera aportación de la síntesis de TNF por las células glomerulares y mesangiales en la nefropatía de cambios mínimos experimental. La cinética de la producción de TNF por células mesangiales, inducida por adriamicina, es muy similar a la obtenida por el LPS²⁸. Aunque el papel fisiológico de la producción del TNF por células mesangiales es desconocido, recientemente se ha sugerido que esta citoquina podría participar en los procesos inflamatorios glomerulares a través de la producción de prostanoïdes y del incremento de la expresión de antígenos de superficie en las células endoteliales²⁸. En un modelo de nefritis experimental caracterizado por intensa infiltración glomerular de células mononucleares, el TNF es capaz de inducir un aumento de la proteinuria cuando se inyecta por vía sistémica²¹. Además, el TNF es producido por glomérulos aislados de ratas con nefritis nefrotóxica³³. Por último, en un modelo de nefritis murino se ha observado un aumento a nivel del riñón de los genes para TNF y de IL-1^{34, 35}. Aunque los mecanismos de fibrosis al nivel intersticial renal en el síndrome nefrótico de mala evolución no son conocidos, recientemente el TNF ha sido implicado en la fibrosis pulmonar³⁶.

Nuestros datos sobre el posible papel patogénico del TNF en el síndrome nefrótico experimental, situación en la que no existe infiltración de células extrínsecas en el glomérulo, sugieren que las células parenquimatosas renales podrían participar en el daño renal cuando están estimuladas de forma apropiada. En este sentido, recientemente hemos demostrado que otra citoquina, muy relacionada funcionalmente con el TNF, como es la IL-1, es producida en cantidades por encima de los controles por los glomérulos de ratas con síndrome nefrótico, con una cronología muy parecida a la del TNF³⁷.

En fecha reciente hemos abordado la hipótesis de que el TNF podría ser la citoquina productora del síndrome nefrótico en el hombre, bien directamente o a través de la cooperación con otros factores vasopermeabilizantes, como la IL-1 o el PAF. Los estudios realizados en un grupo de pacientes con nefropatía de cambios mínimos y



Fig. 2.—Microscopia electrónica del glomérulo de una rata en el momento de la máxima producción de PAF y TNF por las células glomerulares. Se observa fusión de podocitos de las células epiteliales (doctor F. Mampaso).

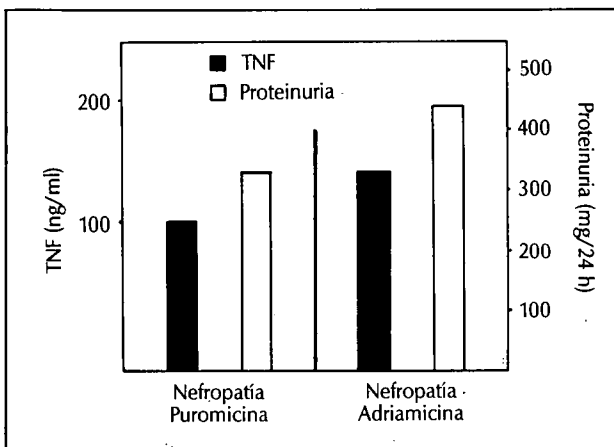


Fig. 3.—Producción de TNF (factor de necrosis tumoral) por células glomerulares de ratas con síndrome nefrótico inducido por la inyección de adriamicina o puromicina. En general, la mayor síntesis del TNF coincidió o procedió a la máxima proteinuria.

sus variantes, presentando síndrome nefrótico activo, ha mostrado que los monocitos de estos sujetos liberan TNF en condiciones basales en cantidades notablemente elevadas en relación a los controles. Lo mismo ocurría cuando los monocitos se estimulaban con agonistas capaces de inducir la producción de TNF, como el lipopolisacárido de *E. coli*, interferón gamma y ésteres de forbol, como el TPA.

De interés fueron también los datos obtenidos en pacientes en remisión. En general, las cantidades de TNF producidas por los monocitos de estos enfermos en condiciones basales eran similares a las encontradas en los controles. Por el contrario, la estimulación por los diversos agonistas indujo un aumento importante en la secreción de TNF por los monocitos de los pacientes en relación a los controles. En dos enfermos que estaban tomando ciclosporina mientras permanecían en remisión, los valores de TNF sintetizados apenas se elevaron discretamente tras la estimulación con LPS o interferón. Estos datos están de acuerdo con el efecto inhibitorio de la ciclosporina sobre la secreción de citoquinas por células mononucleares³⁸⁻⁴⁰. De hecho, ésta podría ser una de las razones, entre otras, por las cuales la ciclosporina sería eficaz en el síndrome nefrótico.

Recientemente se han descrito niveles incrementados de TNF en el suero de pacientes con infecciones parasitarias, con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y en el rechazo del riñón trasplantado (revisión en 26). En nuestra opinión, la medición de los niveles séricos del TNF en el suero de pacientes con el síndrome nefrótico debe tener relativamente poco valor, puesto que es una proteína de bajo peso molecular con capacidad de ser fácilmente eliminada por la orina. En este sentido, los niveles de TNF séricos, determinados en un pequeño grupo de pacientes con síndrome nefrótico, se han hallado normales o discretamente elevados.

Teniendo en cuenta la producción elevada de TNF por glomérulos de rata con síndrome nefrótico y por células mononucleares de pacientes con nefropatía de cambios mínimos y sus variantes, estamos actualmente examinando el posible efecto citotóxico de TNF sobre las células epiteliales glomerulares aisladas en cultivo. En este sentido se ha descrito que el TNF es capaz de alterar la conducta biológica de diversas células, entre las que se incluyen las células endoteliales vasculares⁴¹. Los resultados preliminares demuestran que el TNF recombinante, al menos en los periodos estudiados, induce un daño celular discreto. Lo mismo ocurrió en los estudios con otras citoquinas, como interferón gamma, o mediadores lipídicos, como el PAF.

Por el contrario, la presencia en el medio de cultivo de TNF e interferón gamma, o de TNF y PAF, incrementó la citotoxicidad. Esto está de acuerdo con el efecto sinérgico observado entre esos mediadores en la inducción de la respuesta inflamatoria *in vivo* o *in vitro*. Los mecanismos posibles por los cuales el TNF, en combinación con otras citoquinas o mediadores lipídicos, pueda pro-

vocar daño celular, son desconocidos. En otros sistemas celulares se ha sugerido que podría existir una estimulación de la síntesis de prostaglandinas, de la generación de radicales libres, de la activación de enzimas lisosomales y proteasas y de fragmentación del DNA⁴¹.

Mecanismos de acción de la ciclosporina

Desde la primera descripción de las propiedades biológicas de la ciclosporina por Borel y cols.⁴², este oligopéptido cíclico de origen fúngico ha cambiado de forma dramática nuestras perspectivas del trasplante renal. Además, ha contribuido de forma importante a mejorar nuestros conocimientos de la inmunología celular. A pesar de su amplio uso en la clínica, el modo preciso de acción de la ciclosporina no ha sido aún completamente definido. Uno de los aspectos críticos del efecto inmunosupresor de la ciclosporina radica en la importante inhibición de la síntesis de linfoquinas por los linfocitos T, como se ha demostrado para la interleucina (IL) 2, IL-3, IL-4 e interferón gamma^{38-40, 43, 44}.

La mayoría de los datos concernientes a la ciclosporina y linfocitos T han sido obtenidos en estudios *in vitro*. Tras la estimulación antigénica o mitogénica, los linfocitos T son inducidos a expresar un gran número de genes, entre los que se incluyen los que codifican las linfoquinas y los receptores IL-2. La inducción de los genes de las linfoquinas es muy sensible a la ciclosporina^{38, 39}, y de hecho se piensa que éste es uno de los mecanismos principales de los efectos inmunosupresores *in vitro* de esta droga. Datos recientes indican que esa inhibición también ocurre *in vivo*⁴⁰. Así, se ha observado que la ciclosporina bloquea la inducción del RNA mensajero de la IL-1 e interferón gamma y que existe una reducción en el número de células que sintetizan DNA. Aunque la inhibición de los transcritos de esas citoquinas fue *in vitro*, estos datos confirman que la ciclosporina dificulta el crecimiento de las células T inhibiendo la producción de citoquinas⁴⁰.

Los estudios iniciales sugerían que los linfocitos T podrían ser las únicas células afectadas por la ciclosporina⁴³. Sin embargo, estudios posteriores han mostrado que algunas de las vías de activación de los linfocitos B, inducidas por mecanismos dependientes e independientes de las células T, son también inhibidas por la ciclosporina⁴⁵. Recientemente se ha mostrado que los macrófagos también están influidos por la ciclosporina, puesto que esta droga disminuye la capacidad de esas células para estimular clones de células T específicas de antígeno⁴⁶. Datos recientes han demostrado que la ciclosporina también inhibe de manera importante la expresión de la IL-1 en su forma asociada a la membrana⁴⁷. Esta acción podría ser responsable o contribuir a la pérdida por el macrófago de la función de célula presentadora de antígeno.

Tabla I. Probable modo de acción de la ciclosporina en las enfermedades glomerulares.

Efectos inmunológicos	Efectos sobre la hemodinámica renal
<ul style="list-style-type: none"> - Bloquea la inducción del mRNA de diversas linfoquinas. - Inhibe el crecimiento de las células T. - Disminuye la activación de linfocitos B. - Altera la relación macrófagos-células T. - Disminuye la proliferación de las células mesangiales. 	<ul style="list-style-type: none"> - Altera la síntesis de prostanoïdes. - Estimula el sistema renina-angiotensina. - Aumenta la generación de endotelina. - Incrementa la síntesis del PAF.

Modo de acción de la ciclosporina en las enfermedades glomerulares

Los mecanismos por los que la ciclosporina podría disminuir la proteinuria en las glomerulonefritis no están completamente establecidos (tabla I). La complejidad y diversidad de las alteraciones inmunológicas implicadas en el daño glomerular en las diversas glomerulonefritis primarias o secundarias a enfermedades sistémicas impiden realizar consideraciones generales. Puesto que la ciclosporina puede ser considerada como un tratamiento reconocido únicamente en el síndrome nefrótico de la nefropatía de cambios mínimos y sus variantes, nos referiremos a ella en gran medida.

Efectos inmunológicos

Con los comentarios vertidos más arriba, parece lógico pensar que la ciclosporina podría mejorar o eliminar la proteinuria en el síndrome nefrótico a través de sus efectos inmunológicos sobre la inhibición de la síntesis de linfoquinas (fig. 4). Entre éstas se ha observado que

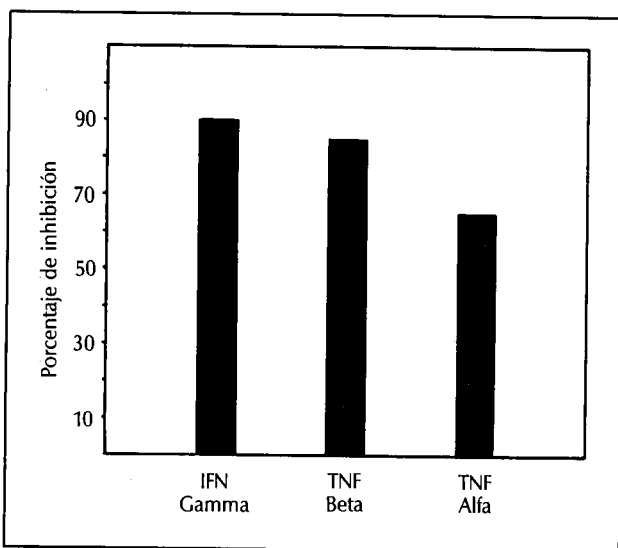


Fig. 4.—Inhibición de la síntesis de citoquinas por células mononucleares sanguíneas inducida por ciclosporina (modificación de datos de varios trabajos de la literatura).

es capaz de disminuir la síntesis de IL-1, IL-2, IL-4, interferón gamma y TNF^{38-40, 44, 48}. En este sentido, aparte de los comentarios hechos más arriba sobre el TNF y la IL-1, recientemente se ha demostrado que los niños con una producción de IL-2 aumentada por células mononucleares sanguíneas responden mejor a la ciclosporina que los niños en los cuales este índice indirecto de activación inmunológica estaba reducido^{49, 50}. En un número pequeño de pacientes estudiados hasta la actualidad por nosotros, la producción de TNF por células mononucleares en pacientes con síndrome nefrótico en remisión tomando ciclosporina, no solamente era similar a la de los controles, sino que dichas células no respondían con un incremento cuando se estimulaban con diversas sustancias agonistas. Aunque es prematura la extrapolación, se podría especular que en estos enfermos la toma crónica de dosis mínimas de ciclosporina mantendría las células mononucleares en una situación permanente «de baja síntesis» de citoquinas. Conviene recordar que algunos pacientes, sobre todo niños, coincidiendo con estímulos virales u otros inespecíficos, presentan proteinuria por un período breve o una recidiva completa del síndrome nefrótico.

En los últimos años varios estudios han sugerido la posible participación de linfocitos T en diversas enfermedades glomerulares, incluida la nefropatía de cambios mínimos⁵¹. La mayoría de los datos, sin embargo, proceden de estudios en nefritis experimental⁵². En un modelo de nefritis por anticuerpos antimembrana basal en ratas se ha observado que la infiltración glomerular por linfocitos T precede a la llegada de los macrófagos, y que esos linfocitos son capaces de producir linfoquinas *in situ*. En este modelo, las ratas tratadas con ciclosporina no presentaron infiltración de células T en el glomérulo⁵³.

El papel de las células mononucleares que infiltran el intersticio renal en la patogenia del daño renal no está aclarado. La posibilidad de que estas células fueran capaces, a su vez, de secretar citoquinas e inducir un daño en las células epiteliales glomerulares y tubulares debe tenerse en cuenta. Así, son de interés los casos descritos de asociación de fracaso renal agudo y síndrome nefrótico en pacientes que han tomado antiinflamatorios no esteroïdeos, como el fenoprofeno y otros⁵⁴. En estos casos se ha demostrado, simultáneamente, un infiltrado intersticial por células mononucleares, principalmente linfocitos T, lesiones tubulares y fusión difusa de células epiteliales glomerulares, de manera similar al observado en

el síndrome nefrótico idiopático. En el modelo experimental de síndrome nefrótico inducido por puomicina o adriamicina, nuestro grupo ha demostrado la existencia de un infiltrado celular intersticial, más importante en el primero, caracterizado por linfocitos T, macrófagos y células Ia+, con un mayor número de células coincidiendo con la máxima proteinuria⁵⁵. La administración de ciclosporina a estos animales desde el momento de la inducción de la enfermedad indujo una disminución del infiltrado celular aproximadamente en un 50 %, sugiriendo que las citoquinas podrían ser uno de los factores que intervienen en el reclutamiento celular a nivel del riñón⁵⁶. Aunque el papel de estas células en la patogenia de la fibrosis intersticial renal es desconocido, es altamente probable que participen en su formación. En este sentido, la ciclosporina, actuando sobre estas células, disminuiría o inhibiría la fibrosis intersticial.

Otra posible explicación sobre el efecto beneficioso de la ciclosporina en las enfermedades glomerulares podría deberse a la acción que esta droga tiene sobre las células mesangiales glomerulares⁵⁷. La exquisita localización de estas células en la luz intracapilar del glomérulo, próximas a la membrana basal, así como su capacidad de reaccionar a diversos estímulos durante la reacción inflamatoria, cambiando su estado proliferativo y su biología celular, apoyan la importancia de estas células en el mantenimiento de las funciones glomerulares. Además, estas células, cuando proliferan, liberan una amplia variedad de mediadores lipídicos, proteicos (citoquinas), radicales libres de oxígeno y otros. Además cabría la posibilidad de que estas células pudieran interactuar con linfocitos o macrófagos, y así participar en la inflamación. Finalmente, es posible que linfoquinas producidas por células pasajeras (linfocitos, monocitos) por el glomérulo pudieran activar la célula mesangial, que a su vez liberaría otras citoquinas o mediadores capaces de alterar la permeabilidad capilar glomerular. Recientemente se ha demostrado que la ciclosporina disminuye hasta un 75 % la proliferación de las células mesangiales en cultivo⁵⁷. Este efecto parece específicamente mediado a través de la acción inmunosupresora, puesto que la ciclosporina acetilada, que no es inmunosupresora, no tuvo efecto alguno. Los mecanismos por los que la ciclosporina podría alterar las células mesangiales no son conocidos, pero es posible que pudiera deberse a la interferencia con enzimas de la membrana celular que participan en la señal de activación. Este efecto beneficioso de la ciclosporina *in vitro* podría tener relevancia para la disminución de la proliferación de células mesangiales que se observan en los pacientes con síndrome nefrótico persistente.

Es interesante notar que la ciclosporina junto con los esteroides son las dos únicas drogas conocidas capaces de alterar la síntesis de citoquinas, como la IL-1 y el TNF^{47, 48, 58}. De hecho, uno de los importantes mecanismos del efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de los esteroides parece mediado a través de la inhibición de la producción y secreción de mediadores inflamatorios

por células inmunocompetentes. Por ejemplo, los esteroides inhiben de forma clara la producción de IL-1, IL-2, interferón gamma y TNF por células monocitarias humanas de ratas y ratones. Es posible que el efecto final sobre la síntesis de citoquinas, mediada por los esteroides y la ciclosporina, aunque a través de mecanismos diferentes, sea una de las razones de su eficacia en el síndrome nefrótico en el hombre y probablemente del efecto sinérgico cuando se utilizan ambas drogas.

La experiencia en el empleo de la ciclosporina en el tratamiento de otras enfermedades glomerulares, distintas de la nefropatía de cambios mínimos y sus variantes, como la nefropatía membranosa, la nefropatía IgA, la glomerulonefritis mesangiocapilar y la glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas, es mucho menor^{59, 60}. Los datos preliminares, sin embargo, no sugieren una respuesta tan brillante como el síndrome nefrótico esteroide dependiente y, en general, la reducción de la proteinuria es discreta o moderada. Del mismo modo, la ciclosporina se ha utilizado en nefropatías experimentales, como la glomerulonefritis autoinmune inducida por mercurio, la enfermedad crónica del suero en la rata, el modelo activo y pasivo de glomerulonefritis por inmunocomplejos *in situ* y otras⁵⁹. En general, en estos modelos, la disminución de la proteinuria es también parcial y no parece que la ciclosporina altere la formación de inmunocomplejos o los niveles séricos de anticuerpos específicos. Esto no excluye que la ciclosporina pudiera tener una cierta utilidad en estos modelos de nefritis, puesto que, como ya hemos visto, esta droga es capaz de alterar la síntesis de algunos mediadores de la inflamación, que están siendo actualmente considerados como importantes en la patogenia del daño glomerular. Sin embargo, al tratarse de una droga con una cierta nefrotoxicidad, su empleo en las glomerulonefritis, distintas del síndrome nefrótico idiopático, debe hacerse más meditado.

La disminución de la proteinuria inducida por la ciclosporina en enfermedades de origen no inmunológico, como el Alport, nefropatía diabética u otras, ha sugerido que este fármaco pudiera también disminuir la proteinuria a través de alteraciones de la hemodinámica renal. En este sentido, conviene recordar que la filtración de macromoléculas es un proceso complejo que depende de las características de las proteínas, de las propiedades de la pared glomerular y de las condiciones hemodinámicas. La administración aguda de ciclosporina puede inducir una disminución del flujo sanguíneo intrarenal, con un aumento en la resistencia vascular asociada a una disminución en la tasa del filtrado glomerular⁶¹⁻⁶³. La mayoría de los estudios indican que existe un aumento predominante en el tono de la arteriola glomerular aferente^{61, 62}, aunque algunos otros lo encuentran en la eferente⁶⁴. La ciclosporina también provoca una reducción hasta el 70 % en el coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf)⁶². Estas alteraciones de la hemodinámica glomerular se asemejan en conjunto a las originadas por la angiotensina II que produce directamente contracción

de las células mesangiales y reduce el Kf⁶⁵. La ciclosporina es capaz de estimular el sistema renina-angiotensina *in vitro* e *in vivo* y, por tanto, esta hormona pudiera jugar un papel importante en la patogenia de la vasoconstricción renal. Algunos de estos fenómenos pudieran deberse a la contracción de las células mesangiales inducida por la ciclosporina⁶⁶.

Es posible que los efectos renales de la ciclosporina pudieran ser mediados también a través de otras sustancias presoras, como la endotelina, el factor activador de las plaquetas (PAF) y el tromboxano A₂ (T × A₂). La endotelina es un péptido recientemente descrito que es producido por el endotelio y que es un potente vasoconstrictor en muchos vasos incluidos el riñón⁶⁷. En este sentido, la ciclosporina *in vivo* es capaz de aumentar la generación de endotelina⁶⁸. Además, los anticuerpos antiendotelina atenúan las alteraciones hemodinámicas producidas por la ciclosporina *in vivo* e *in vitro*⁶⁸. El PAF juega un papel importante en el control del tono vascular intrarrenal. La infusión de este lípido induce un aumento de las resistencias vasculares renales y una disminución del filtrado glomerular. La ciclosporina aumenta la generación glomerular de PAF⁶⁶, y la administración de antagonistas del PAF atenúa las alteraciones hemodinámicas, clínicas e histológicas, inducidas por la ciclosporina⁶⁹⁻⁷¹. El T × A₂ es un potente vasoconstrictor que es producido por células mesangiales y células que infiltran el glomérulo. El tratamiento con ciclosporina aumenta el T × A₂ urinario, el mayor metabolito del T × A₂, y el empleo de inhibidores de la tromboxano sintetasa mejora la nefrotoxicidad de la ciclosporina en ratas^{72, 73}.

Es probable, por tanto, que en las enfermedades glomerulares no inmunes, y parcialmente en las inmunes, la disminución de la proteinuria inducida por la ciclosporina ocurra a través de las alteraciones hemodinámicas renales comentadas. En este sentido, la ciclosporina es capaz de reducir en un 50 % la proteinuria en ratas con masa renal reducida⁷⁴, situación en la que la hiperfiltración resultante del aumento de la presión hidráulica y del flujo plasmático capilar glomerular juega un papel importante en la aparición de glomeruloesclerosis. Por último, en algunas de las enfermedades comentadas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (captopril, enalapril u otros) tienen también un efecto antiproteinúrico^{75, 76}.

Los mecanismos por los cuales la ciclosporina podría ser útil en la glomerulonefritis que acompañan a enfermedades sistémicas, como el lupus eritematoso diseminado, las vasculitis y otras, son muy variados y no van a ser tratados en esta revisión. En este sentido, aconsejamos la lectura de las extensas revisiones sobre ciclosporina y enfermedades autoinmunes publicadas recientemente en la literatura.

Agradecimientos

Los trabajos citados en esta revisión han sido financiados en parte por el Ministerio de Educación y Ciencia (PM/89-0065), FISs (89/793) y

Fundación Inigo Alvarez de Toledo. M. Gómez Chiarri es una becaria del MEC. Agradecemos al doctor F. Mampaso la realización de la microscopía electrónica.

Bibliografía

1. Mallick NP, Williams RJ y McFarlane H: Cell mediated immunity in nephrotic syndrome. *Lancet*, 1:507-511, 1972.
2. Mallick NP: The pathogenesis of minimal change nephropathy. *Clin Nephrol*, 7:87-92, 1977.
3. Bridges CR, Myers BD, Brenner BM y Deen WM: Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int*, 22:677-684, 1982.
4. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet*, 2:556-558, 1974.
5. Eires K, Mallick NP y Taylor G: Evidence for cell-mediated immunity to renal antigens in minimal-change nephrotic syndrome. *Lancet*, 1:1158-1159, 1976.
6. Lagrue G, Xhenemont S y Branellec A: A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine*, 23:37-42, 1975.
7. Schnaper HW y Aure TM: Identification of the lymphokine soluble immune response in urine of nephrotic children. *J Clin Invest*, 76:341-349, 1985.
8. Boulton Jones JM y Simpson S: Immunological studies of minimal change nephropathy. *Br Med J*, 1:291, 1980.
9. Schnaper HW: The soluble immune response suppressor pathway in nephrotic syndrome. *Sem Nephrol*, 9:107-111, 1989.
10. Schnaper HW y Aune TM: Steroid sensitive mechanism of soluble immune response suppressor production in steroid responsive nephrotic syndrome. *J Clin Invest*, 79:257-264, 1987.
11. Lagrue G, Branellec A y Blanc C: A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and Physicochemical properties. *Biomedicine*, 23:73-78, 1975.
12. Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa W, Suzuki S y Kuroume T: Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*, 41:157-160, 1985.
13. Cheng JKP, Jones BM, Chan PCK y Chan MK: The role of soluble immune response suppressor lymphokine in the prediction of steroid responsiveness in idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 32:168-172, 1989.
14. Causser W, Badger A, Cooperband S, Stilmant M, Jermanovich N, Aurora S, Doner D y Schmitt G: Hodgkin's disease and lipoid nephrosis. *Lancet*, 1:912, 1977.
15. Trompeter RS, Barrat Tm y Layward: Vascular permeability factor and nephrotic syndrome. *Lancet*, 2:99, 1978.
16. Camussi G: Potential role of platelet activating factor in renal pathophysiology. *Kidney Int*, 29:469-477, 1986.
17. Schlondorff D y Neuwirth R: Platelet activating factor and the kidney. *Am J Physiol*, 251:F1-F11, 1986.
18. Sánchez-Crespo M, Iñareta P, Alvarez V, Alonso F, Egido J y Hernando L: Presence in normal human urine of a hypotensive and platelet activating phospholipid. *Am J Physiol*, 244:F706-711, 1983.
19. Egido J, Roble A, Ortiz A, Ramírez F, González E, Mampaso F, Sánchez-Crespo M, Braquet P y Hernando L: Role of platelet-activating factor in adriamycin induced nephropathy in rats. *Eur J Pharmacol*, 138:110-123, 1987.
20. Perico N, Delaini F, Tagliaferri M, Abbate M, Cucchi M, Bertani T y Remuzzi G: Effect of platelet activating factor and its specific receptor antagonist on glomerular permeability to proteins in isolated perfused rat kidney. *Lab Invest*, 58:163-171, 1988.
21. Tomosugi NI, Cashman SJ, Hay H, Pusey CD, Evans DJ, Shaw A y Rees AJ: Modulation of antibody mediated glomerular injury *in vivo* by bacterial lipopolysaccharide tumor necrosis factor and IL-1. *J Immunol*, 142:3083-3090, 1989.
22. Egido J, Ramírez F, Rodríguez MJ, Robles A, Ortiz A, Pirotzky E,

- Mampaso F y Braquet P: The role of platelet-activating factor in glomerular kidney diseases. En Braquet P (ed.), *New Trends in Lipid Mediators Res*, vol. 2, pp. 167-180. Basel Karger, 1988.
23. Pirotzky E, Egido J, Collietz P, Hosford D, Plante G y Braquet P: Involvement of platelet activating factor in renal processes. *Adv Lipid Research*, 23:277-303, 1989.
 24. Camussi G, Tetta C, Coda R, Sepoloni GP y Vercellone AG: Platelet-activating factor induced loss of glomerular anionic charges. *Kidney Int*, 25:73-81, 1984.
 25. Egido J, Gómez Chiari M, Lerma JL, González E, Maestre C, Ortiz A y Hernando L: Participación del factor activador de las plaquetas y de citoquinas en la patogenia del daño glomerular. *Rev. Clín Esp* (en prensa, 1990).
 26. Lo J y Vilcek J: Tumor necrosis factor and interleukin I: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest*, 56:234-248, 1987.
 27. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, Peraldi MN, Rondeau E, Etienne J y Ardaillou R: Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int*, 35:1111-1118, 1989.
 28. Egido J, Mampaso F, Gómez Chiari M, González E, Ortiz A, Lerma JL, Robles A, Braquet P y Hernando L: Evidence suggesting a role platelet activating factor (PAF) in experimental nephrotic syndrome. Tissue reactions (en prensa, 1990).
 29. Egido J, Ramirez F, Robles A, Ortiz A, Arriba G, Rodríguez MJ, Mampaso F, Fierro C y Braquet P: PAF, Adriamycin induced nephropathy and Ginkgolide B. En *Ginkgolides Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*. Ed. P. Braquet, pp. 631-640, 1988.
 30. Gómez Chiari M, Egido J, Gómez C, Mampaso F, Lerma JL, Ortiz A, Hernando L y González E: Participation of platelet activating factor and tumor necrosis factor in the pathogenesis of experimental nephrotic syndrome. XIth International Congress of Nephrology. Tokyo, 1990.
 31. Remuzzi G, Imberti L y Rossini M: Increased glomerular thromboxane synthesis as a possible cause of proteinuria in experimental nephrosis. *J Clin Invest*, 75:94-101, 1985.
 32. Perico N, Delaini F, Tablaferri M, Abbate M, Cucchi M, Bertani T y Remuzzi G: Effect of platelet-activating factor and its specific receptor antagonist on glomerular permeability to proteins in isolated perfused rat kidney. *Lab Invest*, 58:163-171, 1988.
 33. Hruby Z, Shirota K y Lowry R: Tumor necrosis factor and proteases mediate immune glomerular injury. *Nephrol Dial Transplant*, 4:428, 1989 (abstract).
 34. Boswell JM, Yui MA, Burt DW y Kelley VE: Increased tumor necrosis factor and IL-1 gene expression in the kidneys of mice with lupus nephritis. *J Immunol*, 141:3050-3054, 1988.
 35. Brennan DC, Yui MA, Wuthrich RP y Kelley VE: Tumor necrosis factor and IL-1 in New Zealand black/white mice. Enhanced gene expression and acceleration of renal injury. *J Immunol*, 143:3470-3475, 1989.
 36. Tracey KJ, Vlassara H y Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet*, 1:1122-1127, 1989.
 37. Bricio T, Mampaso F, Egido J y González E: Interleukin-1-like cytokine production in experimental nephrosis. *Nephrol Dial Transplant*, 4:423, 1989 (abstract).
 38. Granelli-Piperno A, Andrus L y Steinman RM: Lymphokine and nonlymphokine mRNA levels in stimulated human T cells: kinetics, mitogen requirements and effects of cyclosporin A. *J Exp Med*, 163:922-929, 1986.
 39. Grauchat JF, Khandjian EW y Weil R: Cyclosporin A prevents induction of the interleukin 2 receptor gene in cultured murine thymocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83:6430-6437, 1986.
 40. Granelli-Piperno A: Lymphokine gene expression in vivo is inhibited by cyclosporin A. *J Exp Med*, 171:533-544, 1990.
 41. Schuger L, Varani J y Marks RN: Cytotoxicity of tumor necrosis factor alpha for human umbilical vein endothelial cells. *Lab Invest*, 61:62-68, 1989.
 42. Borel JF, Feurer C, Gubler HV y Stähelin H: Biological effects of CsA: a new lymphocytic agent. *Agents Actions*, 4:468-472, 1976.
 43. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilner NL, Carpenter CB y Strom Tb: Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Int Med*, 101:667-682, 1984.
 44. Thomson AW y Webster LM: The influence of cyclosporin A on cell-mediated immunity. *Clin Exp Immunol*, 71:369-376, 1988.
 45. Maraguchi A, Butler JL, Kehol JM, Falkoff Rj y Fanci AS: Selective suppression of an early step in human B cell activation by cyclosporin A. *J Exp Med*, 158:690-698, 1983.
 46. Manca F, Kunkl A y Celada F: Inhibition of the accessory function of murine macrophages in vitro by cyclosporine. *Transplantation*, 39:644-651, 1985.
 47. Wasik MA y Beller DI: Induction of macrophage membrane interleukin I expression by T cell dependent and T cell independent pathways is inhibited by cyclosporin A. *Clin Immunol Immunopathol*, 52:331-340, 1989.
 48. Nguyen D, Eskandari M, Kunkel S y Remick D: Inhibition of tumor necrosis factor-alpha (TNF) by cyclosporin A (CsA). *FASEB J*, 3:A635, 1989 A.
 49. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal C y Khawar M: Cyclosporine A induced remission or relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*, 33:729-734, 1988.
 50. Robeva R, Heslan JM, Branellec A, Laurent J, Lagrue J y Lagrue G: Enhanced B2 microglobulin levels in lymphocyte culture supernatants from patients with idiopathic nephrotic syndrome: inhibition of lymphocyte activation by cyclosporine. *Clin Nephrol*, 30:211-215, 1988.
 51. Nolasco F, Cameron JS, Hartley B, Coelho A, Hildreth G y Reuben R: Intraglomerular T cells and monocytes in nephritis. Study with monoclonal antibodies. *Kidney Int*, 31:1160-1166, 1987.
 52. Bhan AK, Schneeberger EE, Collins AB y McClusky RI: Evidence for a pathogenic role of a cell mediated immune mechanism in experimental glomerulonephritis. *J Exp Med*, 148:246-260, 1978.
 53. Boyce NW, Tipping PG y Holdsworth SR: Lymphokine (MIF) production by glomerular T-lymphocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int*, 30:673-677, 1986.
 54. Finkelstein A, Fraley DS y Stachua I: Fenopofen nephropathy: A possible T-lymphocyte disorder. *Am J Med*, 72:81-82, 1982.
 55. Mampaso F, Egido J, Martínez-Montero JC, Bricio T, González E, Cobo ME, Pirotzky E, Braquet P y Hernando L: Interstitial mononuclear cell infiltrates in experimental nephrosis: effect of PAF antagonists. *Nephrol Dial Transplant*, 4:1037-1044, 1989.
 56. Egido J, Mampaso F, Cobo E, Martínez JC, Pirotzky E y Braquet P: Effect of PAF antagonists and cyclosporine on interstitium infiltrating cells in experimental nephrosis. *Prostaglandins*, 35:810, 1988.
 57. Martin M, Krichbaum M, Kaever V, Goppelt-Strübe M y Resch K: Cyclosporin A suppresses proliferation of renal mesangial cells in culture. *Biochem Pharmacol*, 37:1083-1089, 1988.
 58. Debets JMH, Ruers TJM, Van der Linden MPMH, Van der Linden CJ y Buurman WA: Inhibitory effect of corticosteroids on the secretion of tumour necrosis factor (TNF) by monocytes is dependent on the stimulus inducing TNF synthesis. *Clin Exp Immunol*, 78:224-229, 1989.
 59. Velo M, Egido J y Lozano L: Tratamiento de las enfermedades glomerulares con ciclosporina. *Nefrología*, 8:59-14, 1988.
 60. Meyrier A: Treatment of glomerular disease with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant*, 4:923-931, 1989.
 61. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporin administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767-774, 1985.
 62. Barros EJC, Boim MA, Ajzen H, Ramos OL y Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 32:19-25, 1987.
 63. Thomson SC, Tucker BJ, Gabbai F y Blantz RC: Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporin in male rats. *J Clin Invest*, 83:960-969, 1989.
 64. Kaskel FJ, Devarajan P, Arbeit LA y Moore LC: Effects of cyclosporine on renal hemodynamics and autoregulation in rats. *Transplant Proc*, 20 (suppl. 3):603-609, 1988.
 65. Schor N; Ichikawa I y Brenner BM: Mechanisms of action of various hormones and vasoactive substances on glomerular ultrafiltration in the rat. *Kidney Int*, 208:442-451, 1981.
 66. Rodríguez Puyol D, Lamas S, Olivera A, López-Farre A, Ortega E,

- Hernando L y López Novoa JM: Actions of cyclosporin A on culture rat mesangial cells. *Kidney Int*, 35:632-637, 1989.
67. Brenner BM, Troy JL y Ballermann BJ: Endothelium dependent vascular responses. *J Clin Invest*, 84:1371-1378, 1989.
 68. Kon V, Sugiura M, Inagami T, Hoover RL, Fogo A y Harvie BR: Cyclosporine causes endothelin-dependent acute renal failure. *Kidney Int*, 37:486, 1990 (A).
 69. Pavao dos Santos OF, Boim MA, Bregman R, Draibe SA, Barros EJ, Pirotzky E, Schor N y Braquet P: Effect of platelet-activating factor antagonist on cyclosporin nephrotoxicity. Glomerular hemodynamics evaluation. *Transplantation*, 47:592-595, 1989.
 70. Egido J, Mampaso F, Rodríguez MJ, Martínez JC, Mendiluce A y Hernando L: Papel de los antagonistas del factor activador de las plaquetas (PAF) en la nefrotoxicidad inducida por la ciclosporina en ratas. *Nefrología*, 8(S):30-37, 1988.
 71. Egido J, Mendiluce A, González E, Alonso J, Mampaso F, Gómez-Chiarri N, Rivero A, Ortiz A, Gómez C y Hernando L: Evidence suggesting a role for PAF in cyclosporin nephrotoxicity in rats. Effect of BN52063 and verapamil. Renal failure (en prensa), 1990.
 72. Coffman Tm, Carr DR, Yarger WE y Klotman PE: Evidence that renal prostaglandin and thromboxane production is stimulated in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation*, 43:282-285, 1987.
 73. Perico N, Benigni A, Zoja C, Delaini F y Remuzzi G: Functional significance of exaggerated renal thromboxane A2 synthesis induced by cyclosporin A. *Am J Physiol*, 251:F581-F587, 1986.
 74. Brunner FP, Hermle M, Mihatsch MJ y Thiel G: Effect of cyclosporine in rats with reduced renal mass. *Clin Nephrol*, 25:S148-S154, 1986.
 75. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H y Sakai Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Eng J Med*, 313:1617-1619, 1985.
 76. Lagrue G, Robeva R y Laurent J: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron*, 46:99-100, 1985.