

Fundamentos para el uso de la ciclosporina A (Sandimmun) en el tratamiento del síndrome nefrótico

J. Egido, R. Alcázar y C. Bustos

Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Aspectos generales del síndrome nefrótico idiopático

El término síndrome nefrótico idiopático ha sido utilizado muy ampliamente durante los últimos años, pero su definición concreta varía de unos autores a otros^{1,2}. Para algunos engloba todas las nefropatías glomerulares primitivas que cursan con síndrome nefrótico; para otros, entre los que nos encontramos, engloba a un grupo de pacientes con proteinuria masiva, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edema, asociados a anomalías histológicas no específicas del riñón, incluyendo cambios mínimos, glomerulosclerosis segmentaria y focal y glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa. En todos estos cuadros histológicos se observa fusión de los podocitos de las células epiteliales y ausencia significativa de depósitos de inmunoglobulinas o complemento.

Diversos aspectos favorecen la hipótesis del concepto unitario del síndrome nefrótico^{1,2}. Así, un número significativo de pacientes con glomerulosclerosis segmentaria y focal responden a los esteroides, mientras que algunos pacientes esteroidorresistentes no tienen lesiones de esclerosis visibles en la biopsia. Además, biopsias iterativas en algunos pacientes con síndrome nefrótico muestran lesiones mínimas en la biopsia inicial y lesiones esclerosantes en la segunda. Por último, los modelos experimentales de síndrome nefrótico también apoyan la hipótesis unitaria. La administración de una única dosis de adriamicina a las ratas provoca inicialmente un síndrome nefrótico intenso, con un cuadro histológico similar a la de la nefropatía de cambios mínimos en el hombre³. Posteriormente, al cabo de varios meses de persistencia del síndrome nefrótico, aparecen lesiones focales esclerosantes en un número variable de glomérulos. También la administración de una única dosis de aminonucleósido de puromicina induce un síndrome nefrótico similar al de cambios mínimos, mientras que la inyección repetida de pu-

romicina provoca una glomerulosclerosis focal esclerosante progresiva^{4,5}.

Patogenia del síndrome nefrótico idiopático

La pared capilar glomerular restringe, como es sabido, proteínas por el tamaño y la carga⁶. En ausencia de lesiones visibles en el capilar glomerular, la albuminuria teóricamente podría ser debida a una pérdida del polianión glomerular, a una albúmina sérica menos cargada aniónicamente o por ambas^{1,7}.

En los últimos años se ha considerado que la pérdida de albúmina por la pared capilar glomerular en el síndrome nefrótico idiopático se debería a un trastorno bioquímico de la membrana glomerular. En este sentido, la tinción de biopsias renales con oro-coloidal ha mostrado que la captación estaba disminuida en los pacientes con lesiones activas. También se ha observado una disminución del contenido del ácido siálico y del heparán-sulfato de la membrana basal glomerular^{1,8}.

Recientemente, algunos autores han publicado que la carga y la conformación de la albúmina podría estar modificada en la nefrosis idiopática, debido a una liberación incontrolada y excesiva de proteínas catiónicas⁹.

Sin embargo, desde la descripción original en 1974 de Shalhoub¹⁰, la hipótesis más considerada ha sido la de que una linfoquina podría alterar la permeabilidad de la membrana basal glomerular. La inyección de sobrenadantes de cultivo de linfocitos de pacientes con síndrome nefrótico en arteria renal de rata y conejos indujo proteinuria importante y una disminución de las cargas aniónicas de la membrana basal glomerular¹¹⁻¹⁴. Desgraciadamente, este test también fue positivo en otros pacientes con diversas glomerulopatías distintas de las del síndrome nefrótico idiopático. La posibilidad de que una citoquina no sea liberada al medio, sino que se adhiera a la superficie de células linfomonocitarias, fue abordada por Bakker y cols.¹⁵. El cultivo de cortes de riñón incubados con monocitos de pacientes con nefropatía de cambios mínimos estimulados con concanavalina A indujo una disminución de la tinción con hierro coloidal, reflejando una reducción de las cargas negativas glomerulares.

Correspondencia: Dr. Jesús Egido.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid (España).

A finales de los años 80, diversos grupos aislaron de la orina y del suero de pacientes con síndrome nefrótico diversas linfoquinas, algunas de ellas no directamente responsables de la proteinuria, pero sí con actividad supresora de linfocitos T (revisión en 1). La identificación y la individualización de diversas citoquinas (término preferido hoy en día a los de linfoquinas y monoquinas) ha permitido un nuevo relanzamiento de la búsqueda de un nuevo hipotético factor circulante causante del daño glomerular^{16, 17}. Así, se han detectado niveles elevados de IL-2 en los sobrenadantes de linfocitos de pacientes con síndrome nefrótico idiopático, y la IL-2 puede también inducir proteinuria cuando se inyecta en la arteria renal de rata¹⁸.

Posible papel del PAF, TNF y otras citoquinas en la génesis de la proteinuria

Recientemente se han identificado varios mediadores lipídicos o proteicos capaces de inducir proteinuria; entre ellos, el factor activador de las plaquetas (PAF) y citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF) ocupan un papel preeminente¹⁹⁻²⁶. El PAF es un mediador fosfolipídico definido como 1-O-*alquil-2-acetil-sn-glicero-3-fosfolina*, sintetizado por una gran variedad de células inflamatorias, células endoteliales y mesangiales²⁷⁻³⁰. La inyección de PAF en aorta abdominal de conejos y ratas induce proteinuria y la pérdida de cargas negativas de la pared capilar glomerular²³. 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^{26, 27}.

El TNF es una proteína de 157 aminoácidos con peso molecular medio de unos 17 kD, sintetizada fundamentalmente por monocitos y macrófagos, pero también por células intrínsecas glomerulares y otras estirpes celulares³¹⁻³³. Entre las características del TNF destaca el pleiotropismo de sus acciones, resultado de su capacidad para activar múltiples señales de transducción intracelular y una gran cantidad de genes en multitud de células diana³³. En dos modelos experimentales de nefrosis inducidos por la administración de adriamicina o puromicina hemos estudiado la participación de PAF y TNF a lo largo de la enfermedad^{25, 26, 34}. Hemos observado la existencia de una producción elevada de PAF en glomérulos de ratas con nefrosis, así como un descenso en la proteinuria y en la síntesis glomerular de PAF, tras la administración de un antagonista como el BN-52021. La máxima producción de PAF precedió a la del TNF, coincidiendo éste con la mayor proteinuria y lesiones glomerulares³⁴.

Además de las citoquinas clásicas (TNF, IL-1, IL-6), recientemente se ha descrito una nueva superfamilia de pequeñas citoquinas, las intercrinas, que podrían participar en el reclutamiento de células inflamatorias en los tejidos dañados³⁵. Desde el punto de vista nefrológico tienen además un interés añadido, puesto que las intercrinas son

proteínas catiónicamente cargadas y, por tanto, con capacidad para neutralizar las cargas aniónicas de la membrana basal glomerular³⁶. Estas proteínas son sintetizadas y expresadas por diversos tipos celulares, entre las cuales, además de las células inflamatorias, cabe destacar las células mesangiales y las células del epitelio tubular renal^{37, 38}. La mejor conocida de todas ellas es la IL-8. En nuestro laboratorio hemos tenido la oportunidad de estudiar la participación de la intercrina IP-10 en el modelo de nefrosis inducido por adriamicina^{39, 40}. Hemos observado un incremento del mRNA del IP-10 coincidiendo con la máxima proteinuria, expresión glomerular del TNF y del daño epitelial. Estos datos sugieren que diversas citoquinas, como el TNF, el IP-10 y probablemente otras, podrían ser las causantes del daño glomerular en el síndrome nefrótico idiopático.

Citoquinas y síndrome nefrótico idiopático

Recientemente, en un grupo de niños con síndrome nefrótico idiopático, hemos abordado la hipótesis de que el TNF es una de las citoquinas que podrían participar en el daño de la pared capilar glomerular. Esta citoquina ha sido considerada recientemente como un importante mediador de lesión tisular en diversos modelos de nefritis proliferativas experimentales⁴²⁻⁴⁴. Los resultados han mostrado que los monocitos de estos pacientes producen, en condiciones basales o tras estimulación con el lipopolisacárido bacteriano (LPS) o el interferón gamma (IF γ), cantidades significativamente elevadas de TNF en relación a los controles basales. Estos resultados sugieren que los monocitos de estos enfermos, al menos en las fases agudas, están inducidos a sintetizar y liberar esa proteína. En general, los monocitos de pacientes en actividad clínica tenían un incremento de la expresión del mRNA del TNF y su producción en relación a los pacientes en remisión espontánea o terapéutica. En un grupo de pacientes estudiados en remisión, y tomando esteroides o ciclosporina, la producción de TNF apenas fue detectable. Estos datos están de acuerdo con la buena respuesta clínica de estos enfermos a ambos fármacos y a sus efectos inhibitorios, como luego veremos, sobre la síntesis de diversas citoquinas. Contrariamente a lo observado en los estudios del TNF, no hubo diferencias significativas en la expresión y producción de IL-1 beta e IL-6 en monocitos de pacientes en actividad clínica o en remisión en comparación a los controles. Estos datos están de acuerdo con los publicados recientemente, en los que los niveles plasmáticos de TNF en pacientes con síndrome nefrótico se encontraban elevados y no otras citoquinas como la IL-1, IL-2 o el IF gamma o alfa⁴⁵.

Datos experimentales y clínicos sugieren que la célula epitelial glomerular es la principal célula implicada en la proteinuria y en el proceso que conduce a la fibrosis focal glomerular⁴⁶. En los modelos de nefrosis inducidos por adriamicina y puromicina, la proteinuria parece ser debi-

da a un efecto de ambas drogas en el riñón. En este sentido hemos demostrado el efecto tóxico de ambos fármacos sobre células epiteliales glomerulares en cultivo, que fue parcialmente prevenido por los antagonistas de los receptores del PAF y los anticuerpos anti-TNF, sugiriendo que ambos mediadores podrían ser causantes de la lesión sobre la célula epitelial³⁴ (fig. 1).

Mecanismos de acción de la ciclosporina

La modificación de la función inmune por agentes farmacológicos es una de las áreas actuales de mayor interés terapéutico. El objetivo primario en el pasado fue suprimir la respuesta inmune para permitir el alotrasplante. Sin embargo, los datos recientes sobre el papel de las interleuquinas y citoquinas en un gran número de situaciones fisiopatológicas sugieren nuevas aplicaciones de diversos fármacos que afectan a la producción o acción de esos mediadores⁴⁷.

La activación fisiológica de los linfocitos T requiere que el receptor para el antígeno reconozca al antígeno en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad⁴⁸. En respuesta a este estímulo coordinado, las células T producen IL-2, incrementándose la expresión de receptores para esta interleuquina. Esto induce una expansión clonal y una activación ulterior de las células T. Los inmunosupresores citotóxicos clásicos como el metotrexato, la azatioprina y la ciclofosfamida actúan inhibiendo la síntesis de DNA y, por tanto, modificando los estímulos proliferativos⁴⁷. La introducción de la ciclosporina ha proporcionado un nuevo abordaje inmunosupresor debido a la capacidad altamente selectiva de inhibir la activación de lin-

focitos T, inhibiendo la producción de IL-2⁴⁹. De forma contraria a los inmunosupresores citotóxicos, las concentraciones terapéuticas de ciclosporina no causan mielosupresión. Aunque los mecanismos de acción son muy complejos, la ciclosporina inhibe la respuesta celular temprana a los estímulos antígenos y reguladores primaria-mente en las células T cooperadoras⁴⁹.

La diana celular de la ciclosporina y otros inmunosupresores como el FK-506 parece ser una familia de proteínas denominadas de manera general inmunofilinas (ciclofilinas o FK binding proteínas, FKBP)^{50, 51}. Estas pequeñas proteínas se unen selectivamente a la ciclosporina y a sus análogos activos con una alta afinidad. La presencia de ciclofilinas se ha demostrado en una amplia variedad de células procariotas y eucariotas, sugiriendo que juegan un papel fundamental en la fisiología celular. Se ha demostrado recientemente que la isoforma mayor de la ciclofilina es idéntica a la peptidil prolina cis-trans-isomerasa (PPIasas)^{52, 53}. Este enzima participa activamente en la conformación espacial de las proteínas, acción que es inhibida por concentraciones de ciclosporina en el rango nanomolar. Diversos estudios con un gran número de análogos de la ciclosporina han demostrado que su unión a la ciclofilina o la inhibición de la actividad de la isomerasa es necesaria, pero no suficiente, para asegurar la actividad inmunológica *in vivo*^{54, 55}. Otro grupo de PPIasas, llamadas proteínas ligadoras de FK-506, son también inhibidas por el inmunosupresor FK-506⁵⁶.

La diana primaria de los complejos ciclosporina-ciclofilina y FK-506-FKBP parece ser la calcineurina, una proteína fosfatasa regulable por el calcio⁵⁷ (fig. 2). La interacción

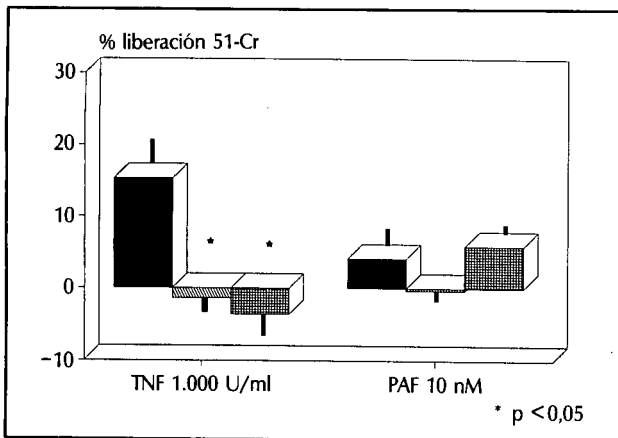


Fig. 1.—Citotoxicidad del TNF y PAF sobre células epiteliales glomerulares en cultivo. Las células se incubaron con ⁵¹Cr durante dos horas y después se añadió TNF o PAF solo o con 5 µg/ml BN52021 (antagonistas del PAF) (columnas con rayas inclinadas) y 10 ng/ml de anticuerpos policlonales anti-TNF (columnas con cuadrados) durante 6 horas. Los resultados se expresan como porcentaje de ⁵¹Cr liberado sobre los controles.

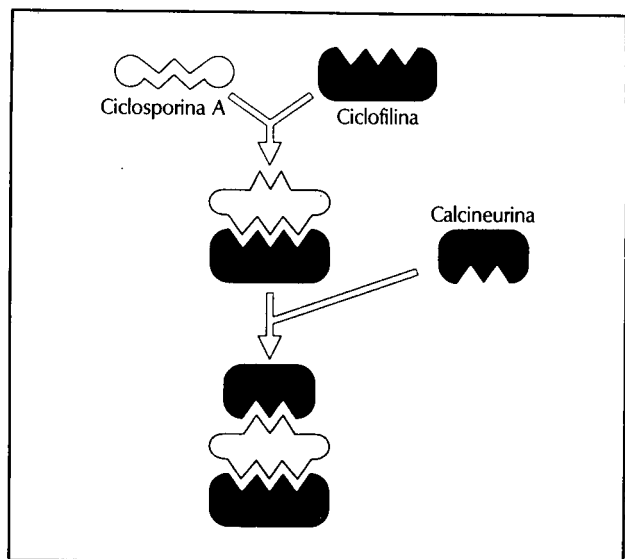


Fig. 2.—Unión del complejo ciclosporina-ciclofilina a la calcineurina. Cuando la ciclosporina se une a su receptor celular, ciclofilina, presenta cambios conformacionales muy importantes con una superficie complementaria a la de la fosfatasa-calcineurina.

de los complejos droga-receptor con la calcineurina previene la activación y/o translocación de los factores de transcripción individuales como el NFAT (nuclear factor of activated T cells) y el OAP (octamer-associated protein)⁵⁸⁻⁶¹. Sin embargo, no está aún claro si la calcineurina directamente cataliza la defosforilación de los factores de transcripción y cómo esto afecta a las proteínas nucleares (fig. 3).

A pesar de los numerosos progresos realizados en el conocimiento de las bases moleculares de la inmunosupresión por la ciclosporina y el FK-506, muchas cuestiones permanecen sin contestar. Por ejemplo, los análogos de la ciclosporina inmovilizada que no pueden penetrar las membranas celulares originan inmunosupresión terapéutica, sugiriendo que las interacciones con las ciclofilinas o calcineurina no pueden explicar en su totalidad los mecanismos de acción de esas drogas⁶². En este sentido, trabajos recientes sugieren de nuevo la existencia de receptores de membrana en los linfocitos para la ciclosporina. La naturaleza de este receptor es desconocida, pero algunas isoformas de la ciclofilina están asociadas a la membrana. Además, parece que también la calcineurina, que posee dos subunidades, una subunidad reguladora y otra catalítica, ambas necesarias para una actividad óptima, puede estar asociada a la membrana celular⁶². Por tanto, es posible que la unión con el complejo ciclosporina-ciclofilina pueda tener lugar en la superficie celular. En este caso, si la inmunosupresión ocurre vía un recep-

tor de la célula, no queda claro cuál sería el papel de la ciclofilina citoplásmica. Es posible que la interacción de la ciclosporina con la ciclofilina citoplásmica pudiera estar asociada con alguno de los efectos tóxicos de la ciclosporina. En este caso, los derivados de la ciclosporina que se unieran únicamente con el receptor de la membrana celular podrían ser agentes inmunosupresores aún más selectivos.

En resumen, los avances en el conocimiento de los mecanismos de acción de la ciclosporina están siendo tan rápidos que es de esperar que los próximos años nos proporcionen nuevas ciclosporinas u otros fármacos que actúen a través de diversas señales de transducción y, por tanto, más eficaces y menos problemáticos.

Modo de acción de la ciclosporina en el síndrome nefrótico

La ciclosporina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de diversas glomerulonefritis experimentales y humanas (tabla I)⁵⁰. Sin embargo, los mecanismos por los que podría disminuir la proteinuria en modos tan diversos no están completamente establecido⁶³. En esta revisión nos centraremos únicamente en aquellos que en teoría podrían estar involucrados en el síndrome nefrótico idiopático.

1. Efectos de la ciclosporina sobre la producción de citoquinas

Estudios recientes sugieren que el TNF podría participar en el rechazo del injerto⁶⁴ y en la producción del daño glomerular en el síndrome nefrótico experimental³⁴. Además, como se comenta más arriba, los pacientes con síndrome nefrótico sintetizan más TNF, coincidiendo con la actividad de la enfermedad.

A pesar de la eficacia clínica de la ciclosporina en el síndrome nefrótico, los mecanismos precisos de su acción siguen siendo desconocidos. En los últimos años se ha prestado una gran atención al efecto de la ciclosporina sobre la producción y secreción de citoquinas. Diversos trabajos han demostrado que la ciclosporina inhibe la producción de la IL-2, así como la expresión de su mRNA. Un efecto similar se ha demostrado en la IL-4 y en el interferón gamma⁶⁵. Curiosamente, el receptor de la IL-2 no es modificado por la ciclosporina en términos de expresión antigénica o mRNA⁶⁶.

Estudios recientes han centrado la atención en el efecto de la ciclosporina sobre la inhibición de diversas funciones de los macrófagos. Además de inhibir la presentación antigénica de los macrófagos, la ciclosporina disminuye la producción específica de IL-1 y TNF *in vitro*⁶⁷. Sorprendentemente, la expresión de mRNA de ambas citoquinas no está alterada, indicando que la ciclosporina inhibiría la producción y liberación extracelular de esta proteína sin alterar el mRNA^{68,69}. Es interesante comentar que

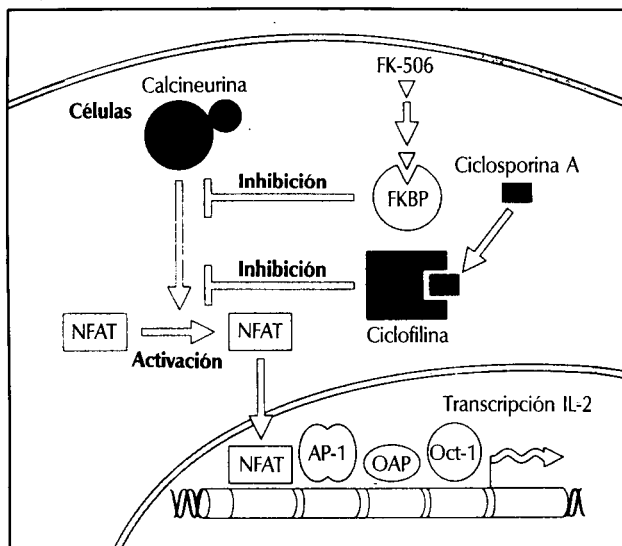


Fig. 3.—Inhibición de la transcripción del gen de la IL-2 por ciclosporina y FK-506. La unión del complejo droga-receptor a la calcineurina previene la activación de un factor de transcripción, NFAT, así como su translocación al núcleo, donde se une a secuencias promotoras específicas de la activación de la transcripción del gen de la IL-2. La actividad de otros factores de transcripción como el OAP, y posiblemente el Oct-1, también puede ser regulada por la calcineurina.

Tabla I. Enfermedades glomerulares en las que la ciclosporina disminuye la proteinuria

Experimentales	Humanas
<ul style="list-style-type: none"> - Nefritis aguda del suero. - Nefritis crónica del suero. - Nefritis por anticuerpos anti-MBG. - Nefritis de Haymann. - Nefropatía lúpica. - Nefrosis por adriamicina y puromicina. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nefropatía de cambios mínimos. - Glomerulosclerosis focal. - Nefropatía membranosa. - Nefropatía IgA. - Nefritis proliferativas*. - Nefritis lúpica. - Nefropatía diabética. - Enfermedad de Alport.

* Incluye glomerulonefritis mesangial, mesangiocapilar, con semilunas y granulomatosis de Wegener.

la regulación de la expresión del gen del TNF por los glucocorticoides es diferente de la de la ciclosporina, puesto que éstos también inhiben la expresión del TNF a nivel del mRNA⁷⁰. Esto podría explicar, por una parte, el efecto sinérgico de ambos fármacos, y por otro, la existencia de un *pool* de mRNA de TNF dispuesto para sintetizar la proteína y que sería responsable de la rápida recidiva de la enfermedad en algunos pacientes al disminuir o al suprimir la administración de ciclosporina.

En los últimos años, diversos trabajos han sugerido un papel en el reclutamiento de células inflamatorias en el riñón para la citoquina IL-8 y otras moléculas relacionadas como el MCP-1 o el PF-4³⁶. Este grupo de proteínas han sido denominadas como pequeñas citoquinas, intercrinas o proteínas de la superfamilia Scy, basadas en la similitud de la estructura genómica y de su secuencia. El IP-10 es otra nueva proteína que pertenece a esta superfamilia de citoquinas. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la mRNA del IP-10 es inducible en células mesangiales de ratón cuando se estimulan con LPS e IF γ y, en menor intensidad, con inmunocomplejos y TNF³⁹. En un modelo de nefrosis experimental inducida por la inyección de adriamicina hemos observado que la mayor expresión del IP-10 a nivel renal coincide con la mayor proteinuria, infiltrado intersticial, daño glomerular y expresión del mRNA del TNF⁴⁰. Estos datos sugieren que esta proteína podría participar en la modulación del daño glomerular y en el reclutamiento de células en este modelo de nefrosis. Datos recientes han mostrado que, al menos en estudios *in vitro*, la ciclosporina bloquea la inducción de los genes de esta familia de pequeñas citoquinas⁷¹.

El papel de las células mononucleares que infiltran el intersticio renal en la patogenia del daño renal no está aclarado. Estas células podrían secretar citoquinas y dañar las células epiteliales glomerulares y tubulares. En el modelo experimental de síndrome nefrótico inducido por puromicina o adriamicina, nuestro grupo ha demostrado la existencia de un infiltrado celular intersticial, caracterizado por linfocitos T, macrófagos y células la⁺, que se correlaciona con la intensidad de la proteinuria⁷². La administración de ciclosporina a estos animales, desde el momento de la inducción de la enfermedad, disminuyó el infiltrado celular aproximadamente en un 50 %, sugiriendo

que las citoquinas podrían ser uno de los factores que intervienen en el reclutamiento celular en el riñón.

Las células mesangiales glomerulares regulan la función glomerular a través de su capacidad contráctil, y también pueden liberar una amplia variedad de mediadores de la inflamación, incluyendo citoquinas^{73,74}. Es posible que tóxicos o linfoquinas producidas por linfocitos y monocitos 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 cultivo⁷⁵. Este efecto parece específicamente mediado a través de la acción inmunosupresora, puesto que la ciclosporina acetilada, que no es inmunosupresora, no tuvo efecto alguno. La ciclosporina también puede influir sobre la capacidad contráctil de las células mesangiales aisladas y así modificar la hemodinámica intraglomerular⁷⁶.

2. Interferencia inespecífica con la permeabilidad glomerular

La disminución de la proteinuria en modelos no inmunológicos como la nefrosis inducida por puromicina, o en pacientes con otra nefropatía distinta de la de cambios mínimos, sugiere que la ciclosporina también podría actuar de forma directa sobre los mecanismos de producción de la proteinuria (fig. 4). En este sentido se ha observado una disminución del coeficiente de ultrafiltración, de la conductividad hidráulica capilar en glomerulos aislados de ratas tratadas con ciclosporina, sugiriendo que esta droga podría ejercer un efecto importante sobre la barrera de filtración glomerular independiente de la perfusión glomerular⁷⁷. Además, estudios recientes han demostrado que las cargas aniónicas de la membrana basal glomerular en la nefrosis experimental están disminuidas, recuperando la carga normal en animales tratados con ciclosporina. Se podría especular que la administración de ciclosporina a ratas con síndrome nefrótico podría favorecer la producción de proteoglicanos y heparán sulfato, entre otros, por las células glomerulares, restituyendo, por tanto, la carga negativa de la membrana basal glomerular. Paradójicamente, la acción de la ciclosporina sobre la pro-

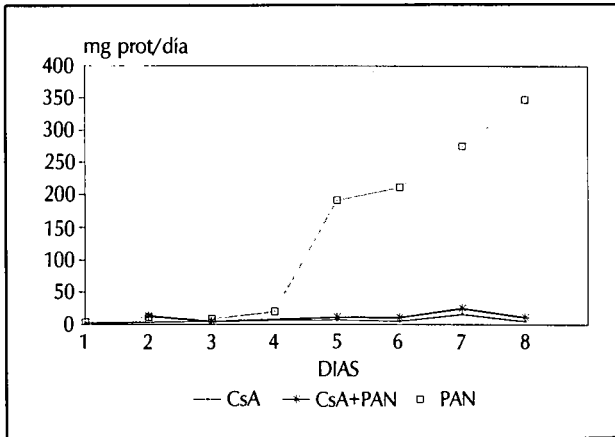


Fig. 4.—Efecto de la administración de ciclosporina sobre la proteinuria en ratas con síndrome nefrótico experimental inducido por puromicina.

ducción de procolágeno y colágenos tipos I y IV por células mesangiales y células tubulares⁷⁸ podría ser una de las razones de la fibrosis intersticial que ocurre en algunos pacientes recibiendo ciclosporina a largo plazo.

3. Alteraciones de la hemodinámica renal

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 intrarrenal, con un aumento en la resistencia vascular asociada a una disminución en la tasa del filtrado glomerular⁷⁹⁻⁸¹. La mayoría de los estudios indican que existe un aumento predominante en el tono de la arteria glomerular aferente^{79, 80}, aunque algunos otros lo encuentran en la eferente⁸². La ciclosporina también provoca una reducción hasta el 70 % en el coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf)⁸⁰. 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 Kf⁸³. 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 inducidas por la ciclosporina⁷⁶.

Es probable, por tanto, que en las enfermedades glo-

merulares 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 reducida⁸⁴, 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 glomerulosclerosis. 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^{85, 86}. El efecto de la ciclosporina y sus metabolitos sobre la liberación de sustancias vasoactivas y mediadores del daño tisular también está siendo considerado^{87, 88}.

En conjunto, creemos que existe evidencia probada sobre la participación de diversas citoquinas y mediadores lipídicos, producidos a nivel renal y menos probable a nivel sistémico, en la génesis de la proteinuria del síndrome nefrótico idiopático. Aunque la ciclosporina tiene acciones muy complejas y amplias a nivel celular, es posible que la inhibición de la síntesis de algunos de esos mediadores considerados podría explicar el efecto beneficioso de esta droga en un grupo de pacientes con nefrosis.

Agradecimientos

Los trabajos de los autores citados en el texto han sido financiados por el Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) (PM 89/0065), Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (91/0162; 92/592, 972), Sandoz Pharma y Fundación Iñigo Álvarez de Toledo.

Bibliografía

1. Schnaper HW y Robson AM: Nephrotic syndrome: Minimal change disease, focal glomerulosclerosis, and related disorders. En Schrier RW y Gottschalt CW (eds.). *Diseases of the kidney*. Boston/Toronto. Little, Brown and Company, vol. II:1949-2004.
2. Mallick NP: Epidemiology and natural course of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 35:S3-7, 1991.
3. Bertani T, Poggi A, Rozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Thona O, Meca G, Remuzzi G y Donato MB: Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events. *Lab Invest*, 46:16-23, 1982.
4. Fren KS, Antonovicz I, Craig JM y Metcalf J: Experimental nephrotic syndrome induced in rats by aminonucleoside. Renal lesions and body electrolyte composition. *Proc Soc Exp Biol Med*, 89:424-427, 1955.
5. Grond J, Weening JJ y Elema JD: Glomerular sclerosis in nephrotic rat. Comparison of long-term effects of adriamycin and aminonucleoside. *Lab Invest*, 51:277-285, 1984.
6. Brenner BM, Hostetler TH y Humes HD: Molecular basis of proteinuria of glomerular origin. *N Engl J Med*, 298:826-832, 1978.
7. Bridges CR, Myers BD y Brenner BM: Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int*, 22:677-681, 1982.
8. Blan EB y Hass JE: Glomerular sialic acid and proteinuria in human renal disease. *Lab Invest*, 38:477-483, 1973.
9. Levine M, Gascoine P, Turner MW y Barrat TM: A highly cationic

- protein in plasma and urine of children with steroid responsive nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 36:867-877, 1989.
10. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis. A disorder of T cell function. *Lancet*, II:556-560, 1974.
 11. Lagrue G, Xheneumont S, Branallec A, Hiberic G y Weil B: A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine*, 23: 37-40, 1976.
 12. Sobel A, Heslan JM, Branekkec A y Lagrue G: Vascular permeability factor produced by lymphocytes of patients with nephrotic syndrome. *Adv Nephrol*, 10:315-332, 1981.
 13. Boulton-Jones JM, Tullock I, Dore B y McLay A: Changes in the glomerular capillary wall induced by lymphocyte products and serum of nephrotic patients. *Clin Nephrol*, 20:72-77, 1983.
 14. Tanaka R, Yoshika N, Nakamura H e Ito H: Infusion of peripheral blood mononuclear cell products from nephrotic children increases albuminuria in rats. *Nephron*, 60:35-41, 1992.
 15. Baker WW, Van Luijk WHJ, Hene RJ, Desmit EM, Van der Hem GK y Vos JTW: Loss of glomerular polyanion in vitro induced by mononuclear blood cells from patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Am J Nephrol*, 6:107-111, 1986.
 16. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M, Igarashi M y Narita M: A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int*, 40:453-460, 1991.
 17. Bakker WW y Van Luijk HJW: Do circulating factors play a role in the pathogenesis of minimal change nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol*, 3:341-349, 1989.
 18. Tejani A, Butt K, Traditman H, Suthanthiran M, Rosentherd CJ y Khawar MR: Cyclosporin A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int*, 33:729-734, 1988.
 19. Camussi G: Potential role of platelet activating factor in renal pathophysiology. *Kidney Int*, 29:466-477, 1986.
 20. Egido J, Roble A, Ortiz A, Ramirez 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.
 21. Perico N, Delaini F, Tagliaferri M, Abate 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.
 22. Egido J, Ramirez F, Rodríguez MJ, Roblea 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*. Basel Karger, vol. 2, pp. 167-180, 1988.
 23. Camussi G, Tetta C, Coda R, Sepoloni GP y Vercellone AG: Platelet-activating factor induced lose of glomerular anionic charges. *Kidney Int*, 25:73-81, 1984.
 24. Ortiz A, Gómez-Chiarri M, Lerma JL, González E y Egido J: The role of platelet-activating factor, PAF in experimental glomerular injury. *Lipids*, 26:1310-1316, 1991.
 25. Egido J, Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Bustos C, Alonso J, Gómez-Herrero C, Gómez-Garre, López Armada MJ, Plaza J y González E: The role of tumor necrosis factor α in the pathogenesis of glomerular diseases. *Kidney Int*, 1993 (in press).
 26. Gómez-Chiarri M, Lerma JL, González E, Ortiz A, Hernando L y Egido J: Involvement of tumor necrosis factor in the pathogenesis of experimental nephrosis syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 1:522, 1990.
 27. Schlondorff D y Neuwirth R: Platelet-activating factor and the kidney. *Am J Physiol*, 251:F1-F11, 1986.
 28. Braquet P, Shen TY, Touqui L y Vargaftig BB: Perspectives in platelet activating factor research. *Pharmac Rev*, 39:97-145, 1987.
 29. Snyder F: Platelet-activating factor and related acetylated lipids as potent biologically activated cellular mediators. *Am J Physiol*, 259:C697-C708, 1990.
 30. Platelet-activating factor and structurally related alkyl ether lipids. (A symposium.) *Lipids*, 26:965-1470, 1991.
 31. Lo J y Vilceck J: Tumor necrosis factor and interleukin 1: cytokines with multiple overlapping biological activities. *Lab Invest*, 56: 234-248, 1987.
 32. Tracey KJ, Vlassara H y Cerami A: Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet*, I:1122-1126, 1989.
 33. Vilceck J y Lee TH: Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem*, 266:7313-7316, 1991.
 34. Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Lerma JC, Mampaso F, González E y Egido J: Involvement of tumor necrosis factor and platelet activating factor in the pathogenesis of experimental nephrotic syndrome. *Lab Invest* (sometido).
 35. Baggolini M, Dewald B y Walz A: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines. En Gallin JI (ed.). *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*, second edition. Raven Press, Ltd. New York, 247-263, 1992.
 36. Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Serón D, González E y Egido J: The intertercine superfamily and renal disease. *Kidney Int*, 1993 (en prensa).
 37. Kusner DJ, Luebbers EL, Nowinski RJ, Konieczkowski M, King CH y Sedor JR: Cytokine and LPS induced synthesis of interleukin-8 from human mesangial cells. *Kidney Int*, 39:1240-1248, 1991.
 38. Schmouder RL, Strieter RM, Wiggins RC, Chensue W y Kunkel SL: In vitro and in vivo interleukin-8 production in human renal cortical epithelia. *Kidney Int*, 41:191-198, 1992.
 39. Gómez-Chiarri M, Hamilton TA, Egido J y Emancipator SN: Expression of IP-10, a lipopolysaccharide-and interferon- γ -Inducible Protein, in murine mesangial cells in culture. *Am J Pathol*, 142, 1993.
 40. Gómez-Chiarri M, Ortiz A, Serón D, Emancipator SN, Hamilton TA, González E y Egido J: IP-10 mRNA is highly expressed in glomeruli of rats with experimental nephrosis. *J Am Soc Nephrol*, 3:589A, 1992.
 41. Bustos C, Gómez-Chiarri M, González E, Muley R y Egido J: Increased plasma levels and monocytes production of tumor necrosis factor (TNF) in patients with idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol*, 2:263A, 1991.
 42. 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*, 142:3470-3490, 1989.
 43. 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.
 44. Hruby ZW, Shirota K, Jothy S y Lowry RP: Antiserum against tumor necrosis factor-alpha and a protease inhibitor reduce immune glomerular injury. *Kidney Int*, 40:43-51, 1991.
 45. Suranyi MG, Quiza C, Gausch A, Newton L, Myers BD y Hall BM: Cytokine levels in patients with the nephrotic syndrome. *Am Soc Nephrol*, 257A, 1988.
 46. Kashinath BS: Resident glomerular cells in glomerular injury: Glomerular epithelial cells. *Sem Nephrol*, 11:294-303, 1990.
 47. Shenolikar S: Opening a window on immunosuppression. *Current Biology*, 2:549-551, 1992.
 48. Paul WE: Development and function of lymphocytes. En Gallin JI. *Inflammation: Basic principles and clinical correlates*, second edition. Raven Press, Ltd. New York, 775-790, 1992.
 49. Borel JF: Mechanism of action of cyclosporin A and rationale for use in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 35:S23-30, 1991.
 50. Koletsky AJ, Harding MW y Handschumacher RE: Cyclophilin: distribution and variant properties in normal and neoplastic tissues. *J Immunol*, 137:1054-1059, 1986.
 51. Siekierka JJ, Wiederrecht G, Greulich H, Boulton D, Hung SHY, Cryan J y Sigal NH: The cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK-506 is both a ubiquitous and highly conserved peptidyl-prolyl cis-trans isomerase. *J Biol Chem*, 265:21011-21015, 1990.
 52. Fischer G, Wittmann LB, Lang K, Kiefhaber T y Schmid FX: Cyclophilin and peptidyl-prolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. *Nature*, 337:476-478, 1989.
 53. Takahashi N, Hayano T y Suzuki M: Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature*, 337:473-475, 1989.
 54. Sigal NH, Dumont F, Durette P, Siekierka J, Peterson L, Rich DH y Dunlap B: Is cyclophilin involved in the immunosuppressive and nephrotoxic mechanism of action of cyclosporin A? *J Exp Med*, 173:619-628, 1991.

55. Shreirer MH, Baumann G y Zenke G: Inhibition of T cell signaling-pathways by immunophilin drug complexes: are side effects inherent to immuno-suppressive properties? Documento interno Sandoz, 1992.
56. Harding MW, Galat A, Uehling DE y Schreiber SL: A receptor for the immunosuppressant FK-506 is a cis-trans peptidyl-propyl isomerase. *Nature*, 341:758-760, 1989.
57. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I y Schreiber SL: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK-506 complexes. *Cell*, 66:807-815, 1991.
58. Schreiber SL y Crabtree GR: The mechanism of action of cyclosporin A and FK-506. *Immunol Today*, 13:136-142, 1992.
59. Ringe D: Molecular Matchmakers. *Current Biol*, 2:545-547, 1992.
60. Tocci MJ y Sigal NH: Recent advances in the mechanism of action of cyclosporine and FK-506. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1:236-242, 1992.
61. Dupont E: Immunological actions of corticosteroids and cyclosporine A. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1: 253-256, 1992.
62. Erlanger BF: Do we know the site of action of cyclosporin? *Immunol Today*, 13:487-490, 1992.
63. Egido J, Lerma JL, Gómez-Chiarri M, Bustos C, Alonso J, Ortiz A, Orbe F y González E: Bases racionales del empleo de ciclosporina en el síndrome nefrótico. *Nefrología*, 10, supl. 5:16-24, 1990.
64. Manry CPF y Teppo AM: Raised serum levels of cachectin/tumor necrosis factor alpha in renal allograft rejection. *J Exp Med*, 166:132-139, 1987.
65. Cockfield SM y Ramassar V: In vivo regulation of cytokine expression: Effects of Cycloheximide and Cyclosporine (CyA) on IFN-gamma and TNF-alfa expression. *Transplant Proc*, 23:254-255, 1991.
66. Randak C, Brabletz T, Hergenrother M, Sobotta I y Serfling E: Cyclosporin A suppresses the expression of the interleukin 2 gene by inhibiting the binding of lymphocyte-specific factors to the IL-2 enhancer. *EMBO*, 9:2529, 1990.
67. Granelli-Piperno A: Studies on the mechanism whereby cyclosporin A inhibits lymphokine gene expression (sometime a publicación).
68. Remick DG, Nguyen DT, Eskandari MK, Strieter RM y Kunkel SL: Cyclosporine A inhibits TNF production without decreasing TNF mRNA levels. *Biochem Biophys Res Commun*, 161:551-555, 1989.
69. Nguyen DT, Eskandari MK, Deforge LE, Raiford CL, Strieter RM, Kunkel SL y Remick DG: Cyclosporin a modulation of tumor necrosis factor gene expression and effects in vitro and in vivo. *J Immunol*, 144:3822-3828, 1990.
70. Han J, Thompson P y Beutler B: Dexametasone and pentoxifyline inhibit endotoxin-induced cachectin/tumor necrosis factor synthesis at separate points in the signaling pathway. *J Exp Med*, 172: 393-394, 1990.
71. Zipfel PF, Bialonski A y Skerka C: Induction of members of the IL-8/NAP-1 gene family in human T lymphocytes is suppressed by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun*, 181:179-183, 1991.
72. 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.
73. Mené P, Simonson MB y Dunn MJ: Physiology of the mesangial cell. *Physiol Rev*, 69:1347-1424, 1989.
74. Baud L, Oudinet JP, Bens M, Noe L, Peraldi MN, Rondeau E, Etienne J y Ardallou R: Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int*, 35:1111-1118, 1989.
75. 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.
76. Rodríguez Puyol D, Lamas S, Olivera A, López-Farré A, Ortega G, Hernando L y López Novoa JM: Actions of cyclosporin A on cultured rat mesangial cells. *Kidney Int*, 35:632-637, 1989.
77. Jameson MD, Savin VJ, Sharma R, Lovell HB y Diederich DA: Cyclosporine treatment decreases glomerular ultrafiltration coefficient. The National Kidney Foundation 19th Annual Scientific Meeting, Washington, Abstract A 12, 1989.
78. Wolf G, Killen PD y Neilson EG: Cyclosporin A stimulates transcription and procollagen secretion in tubulointerstitial fibroblasts and proximal tubular cells. *J Am Soc Nephrol*, 1:918-922, 1990.
79. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporin administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int*, 28:767-774, 1985.
80. Barros EJG, Boim MA, Ajzen H, Ramos Ol y Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation of cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int*, 32:19-25, 1987.
81. Thomson SC, Tuicker BJ, Gabbai F y Blantz RC: Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporin in male rats. *J Clin Invest*, 83:960-609, 1989.
82. 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.
83. 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.
84. Brunner FP, Hemle M, Mihatsch MJ y Thiel G: Effect of cyclosporine in rats with reduced renal mass. *Clin Nephrol*, 25:S148-S154, 1986.
85. Tagana Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H y Sakay Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetes. *N Eng J Med*, 313:1617-1619, 1985.
86. Lagrue G, Robeva R y Laurent J: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron*, 46:99-100, 1985.
87. Dunke M, Wilder L y Martin A: The effect of cyclosporine on agonist-stimulated glomerular and mesangial cell vasodilatory prostaglandin production. *Transplantation*, 52:718-722, 1991.
88. Copeland KR y Yatscoff RW: Comparison of the effects of cyclosporine and its metabolites on the release of prostacyclin and endothelin from mesangial cells. *Transplantation*, 53:640-645, 1992.