

Tratamiento de las enfermedades glomerulares con ciclosporina A

M. Velo, J. Egido y L. Lozano

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

La ciclosporina A (CyA) es un endecapéptido cíclico producido por ciertas cepas de hongos y constituye en la actualidad el inmunosupresor más potente en la prevención del rechazo en el trasplante de órganos¹. En los últimos años la ciclosporina ha empezado a utilizarse en diversas enfermedades autoinmunes y en algunas glomerulonefritis basándose en el hecho de la respuesta de estas enfermedades a otros inmunosupresores y a los esteroides².

De las glomerulonefritis, aquellas que cursaban con síndrome nefrótico dependiente o resistente a los esteroides y que no respondían a ciclos de diferentes inmunosupresores, fueron los casos de nefropatía en que primero se ensayó esta nueva droga, atendiendo al enfoque de la patogenia del síndrome nefrótico.

Los mecanismos patogénicos de la nefropatía de cambios mínimos y de la glomerulosclerosis focal son desconocidos. La hipótesis actualmente más aceptada es la de 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 glomerular a las proteínas^{3, 4}. A pesar de que el número de linfoquinas identificadas en la sangre y orina de estos enfermos es cada día mayor⁵, ningún estudio establece de una forma clara qué factores median esa liberación y cómo las linfoquinas podrían afectar las cargas negativas de la membrana basal glomerular. Otros autores han sugerido, de una forma menos convincente, que una alteración de los linfocitos T cooperadores podría ser importante en la patogenia de la nefrosis idiopática⁶. ¿Qué pacientes con síndrome nefrótico podrían teóricamente beneficiarse del tratamiento con ciclosporina?

El síndrome nefrótico por nefropatía de cambios mínimos responde al tratamiento esteroideo en un alto porcentaje de casos. Sin embargo, alrededor del 40-50 % de ellos presentan recaídas frecuentes o una corticodependencia, con la aparición en ambos ca-

sos de efectos adversos de los esteroides. En esas situaciones los inmunosupresores, como la ciclofosfamida o el clorambucil, pueden prolongar las remisiones o hacer más fácilmente controlable el síndrome nefrótico con esteroides. La glomerulosclerosis focal y segmentaria idiopática es una enfermedad glomerular con un bajo porcentaje de respuesta al tratamiento y frecuente progresión a la insuficiencia renal crónica. Aunque algunas series han descrito un pronóstico más favorable en niños que en adultos, publicaciones recientes señalan que la remisión completa de la proteinuria no es diferente en ambos grupos de edad (entre 39-44 %)⁷.

En 1986, Meyrier y cols.⁸ publicaron su estudio piloto de tratamiento con CyA en seis síndromes nefróticos del adulto esteroide dependiente o resistente, y en cuatro de ellos además rebeldes a los inmunosupresores. Este ensayo clínico mostró una remisión completa en los tres casos de nefropatía de cambios mínimos y sólo parcial en las de tipo esclerosante focal. La experiencia de otros grupos en el tratamiento del síndrome nefrótico con CyA se resume en la tabla I⁹⁻²⁸. Ya en estos resultados preliminares destacan dos conclusiones diferentes. Para el grupo de Niaudet y cols.²¹, el efecto de la CyA en el síndrome nefrótico infantil se correlaciona con la respuesta inicial a la corticoterapia: 90 % de los corticosenesibles versus 30 % de los corticorresistentes, presentando además estos últimos con más frecuencia alteraciones en la función renal. La relación respuesta-tipo histológico es, según su opinión, menos evidente (60 % glomerulonefritis de cambios mínimos y mesangiales responden, frente a un 66 % de las glomerulonefritis esclerosantes focales) y con ello apoyan el concepto de dos morfologías para una misma enfermedad. Por el contrario, los resultados de Meyrier y cols.⁹ en adultos parecen indicar una clara diferencia en la respuesta según la forma anatomopatológica, logrando remisiones completas en la nefropatía de cambios mínimos y solamente parciales en los casos de glomerulonefritis focal esclerosante, constituyendo para este grupo dos entidades radicalmente diferentes. Es además casi constante la opinión de que la mayoría de los pacientes respondedores a la CyA sufren recidivas del síndrome nefrótico al suspender dicha medicación^{9, 10}. Estas recaídas son ge-

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

Tabla I. Revisión de la literatura

Autor	N.º enf.	GN base	Respuesta esteroide.	Tratamiento con ciclosporina			
				Dosis	Tiempo	Seguimiento	Respuesta
Meyrier y cols. (1987) ⁹	19	12 GN CM 7 GN FS	15 ER 4 ED	5 mg/kg/d.	3 meses inicio > si recidiva	1 año	10 GN CM: RC 6 GN FS: RP
Essai Cooperat SFN (1987) ⁹	45	22 GN CM 23 GN FS	?	5 mg/kg/d.	3 meses inicio > si recidiva	3 meses	15 GN CM: 11 RC, 4 RP 13 GN FS: 4 RC, 9 RP
Brodehl y cols. (1985) ¹⁰	4	2 GN CM 2 GN FS	2 ED 2 ER	100 mg/m ² /d. + esteroid/48 h.	6 meses	Variable	2 GN CM: 1 RC, 1 RP 2 GN F: 1 RC, 1 RP
Catran y cols. (1985) ¹¹	28	10 GN FS 7 GN M 2 GN IgA- IgM 2 LED 7 GN MP	?	4-6 mg/kg/12 h.	4 meses	10 meses	7/28: ↓ 50 % prot. 7/28: ↓ 25 % prot. 14/28: NO ↓ prot.
Zietse y cols. (1987) ¹²	15	5 GN M 3 alport 2 GN FS 2 GN MP 2 GN CM	15 ER	6 mg/kg/d.	3 meses	?	13/15: ↓ 30 % prot. No RC
Tejani y cols. (1987) ¹³	28	15 GN FS 9 GN IgM 4 GN CM	Todos ER o ED	7 mg/kg/d.	2 meses	A los 18 m. 35 % seguía en remisión	9/15 GN FS: RC 9/9 GN IgM: RC 3/4 GN CM: RC
Clasen y cols. (1987) ¹⁴	8	8 GN CM	?	4,3 mg/kg/d.	?	?	6/8 GN CM: RC
Balcke y cols. (1987) ¹⁵	8	8 GN CM	ED	3 mg/kg/d. + esteroides/d.	?	14 meses	7 RC y 1 RP
Kidnler y cols. (1987) ¹⁶	5	5 GN FS	ER	4 mg/kg/d.	?	9 ± 4,9 m.	1 RC y 4 RP
Berthoux y cols. (1987) ¹⁷	3	3 GN M	ER	10 mg/kg/d.	?	¿8 meses?	2 RC
Lai y cols. (1987) ¹⁸	9	9 GN IgA	?	5 mg/kg/d.	3 meses	?	9 ↓ prot.
Hoyer y cols. (1986) ¹⁹	5	5 GN CM	ED	100 mg/m ² /d. + ester/48 h/2 mes.	6 meses	4-14 m.	5 RP
Lagrué y cols. (1986) ²⁰	13	10 GN CM 3 GN FS	7 ER 3 ER	3 mg/kg/d. + ester. 10 mg/d.	3 meses A completar 12 m. si recidiva	?	7 RC: GN CM 3 ED 4 ER 5 RP: 2 GN CM ER 3 GN FS ER
Niaudet y cols. (1987) ²¹	35	23 GN CM 2 GN MesD 7 GN FS 2 fibrosis global 1 no biops.	16 ED 4 ER 3 ES 1 ED 0 ER 1 ES 2 ED 4 ER 1 ES 0 ES 1 ER 1 ED 1 ER	5,5-17 mg/kg/d.? + ester/24-48 h. en los ED	?	?	ED: 1 RP; 17 RC ES: 1 RC; 1 RP ER: 1 RC; 4 RP
De Santo y cols. (1987) ²²	5	5 GN M	ER	7 mg/kg/d. + 6 MPrednis.	?	?	4 RP

GN = Glomerulonefritis.
CM = Cambios mínimos.
FS = Focal esclerosante.
M = Membranosa.
IgA-IgM = Mesangial IgA-IgM.
MP = Membranoproliferativa.
ER = Esteroideresistente.
ED = Esteroidedependiente.
RC = Remisión completa.

RP = Remisión parcial.
Prot. = Proteinuria.
LED = Lupus eritematoso sistémico.
ES = Esteroidesensible.
MesD = Mesangial difusa.

neralmente sensibles a otro ciclo de tratamiento con CyA, comportándose como dependientes de la droga^{13, 17}. La CyA parece prevenir las recidivas mientras se utiliza, pero se desconoce si prolongando el tiempo de tratamiento inicial con CyA se lograrían remisiones más estables. Hay autores que plantean la posibilidad de mantener las remisiones con dosis bajas de esteroides y CyA, o incluso un tratamiento indefinido con CyA para evitar la reaparición del síndrome nefrótico⁹. La valoración de los resultados del tratamiento con CyA en el síndrome nefrótico varía según los autores considerando efectos positivos: la disminución del número de recidivas, el descenso de la proteinuria con o sin desaparición del síndrome nefrótico, el lapso de tiempo en que los pacientes no requieren esteroides o la detención del deterioro de la función renal.

Recientemente la ciclosporina se ha empleado en otras enfermedades glomerulares distintas de la nefropatía de cambios mínimos y de la glomerulosclerosis focal. Entre ellas se incluyen la nefropatía membranosa, la nefropatía IgA, la glomerulonefritis mesangiocapilar y la glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas^{11, 12, 18, 22}. A pesar de que el número de pacientes es pequeño en todas las series (de dos a siete casos en cada una de las nefropatías comentadas), la mayoría de los autores señalan una reducción discreta-moderada de la proteinuria. La mayor parte de los casos comentados proceden de revisiones presentadas a congresos y no pueden, por tanto, analizarse con detalle, pues en estas comunicaciones iniciales no existen grupos de pacientes controles. De Santo y cols.²² han observado recientemente una reducción importante de la proteinuria en cuatro de cinco pacientes con nefropatía membranosa tratados con ciclosporina, que previamente no habían respondido a la metilprednisolona más clorambucil. Estos datos deben interpretarse cuidadosamente, puesto que la nefropatía membranosa es una enfermedad con remisiones espontáneas o tardías después de recibir tratamiento inmunosupresor.

Además, una reducción de la proteinuria se ha observado de manera similar en nefropatías experimentales, tales como la glomerulonefritis autoinmune producida por mercurio²³, la enfermedad crónica del suero en la rata²⁴, la glomerulonefritis por inmunocomplejos «in situ»²⁵ y otras. La disminución de la proteinuria suele ser generalmente parcial. Por ejemplo, en ratas con síndrome nefrótico inducido por adriamicina o por puomicina, la ciclosporina sólo redujo la proteinuria en un 40 % (Egido et al., observaciones no publicadas). De interés, los antagonistas del factor activador de las plaquetas (PAF) inhiben completamente la proteinuria en la nefropatía por adriamicina^{26, 27}.

En cuanto a los mecanismos de acción de la CyA, destacaba ya en los estudios iniciales el efecto rever-

sible de su actividad inmunosupresora y, por tanto, no citotóxica, siendo un potente inhibidor directo de las respuestas inmunológicas de los linfocitos T cooperadores. Parece aclarado que el efecto principal de la CyA es la inhibición de la síntesis y liberación de interleukina-2 (1L-2), expresión de la activación de los linfocitos T cooperadores¹. Esto se sigue de una pérdida en la activación, diferenciación y proliferación de las células T y de una falta de activación premitótica de los linfocitos B. Aunque este compuesto no inhibe muchas de las funciones de los macrófagos, reduce de manera considerable la liberación de interleukina-1 (1L-1)²⁸.

Los efectos de la CyA a nivel molecular no están del todo definidos. Parece que, una vez unida a su receptor de membrana e internalizada en el citoplasma, se une a unas proteínas específicas (ciclofilinas). Este complejo es transportado al núcleo, donde interfiere con la transcripción de mRNA que codifica los aminoácidos para la síntesis de las linfoquinas, bloqueando específicamente una RNA polimerasa²⁸.

Aunque la relación entre la eficacia del tratamiento con CyA y la alteración del estado inmunológico de los pacientes con síndrome nefrótico idiopático no está establecida, recientes estudios han observado en los enfermos respondedores a la CyA producciones más elevadas de 1L-2. Además estos valores descendían a niveles normales al final del tratamiento con CyA, igual que sucede en los pacientes en remisión o tratados con esteroides¹³.

Los mecanismos por los que la CyA podría disminuir la proteinuria en las glomerulonefritis no están totalmente esclarecidos. En nuestra opinión los efectos posibles serían:

1. Inmunológico, bien por inhibición de la síntesis de interleukina o bien disminuyendo la infiltración del glomérulo por linfocitos T.
2. Hemodinámico intrarrenal.

La ciclosporina podría disminuir la proteinuria en la nefropatía de cambios mínimos y sus variantes principalmente por sus efectos sobre la disminución de la síntesis de 1L-1 e 1L-2 por los linfocitos T, tal como se comentó más arriba. Recientes estudios han demostrado que la inmunidad mediada por células puede ser importante en la patogenia de diversas nefritis experimentales²⁹. La infiltración glomerular por linfocitos T precede a la llegada de los macrófagos en un modelo de nefritis por anticuerpos anti-membrana basal glomerular en ratas y esos linfocitos son capaces de producir linfoquinas «in situ»³⁰. De interés ha sido el hallazgo en este modelo de que ratas tratadas con ciclosporina no presentaron infiltración de células T en el glomérulo. Sin embargo, el hecho de que el número de linfocitos T no está aumentado en los glomérulos de animales o humanos con diversas nefritis³¹, sugiere que la ciclosporina podría disminuir la proteinuria, en muchas de esas situa-

ciones, por mecanismos intrarrenales que propiamente inmunológicos.

La filtración de macromoléculas es un complejo proceso que depende de las características fisicoquímicas de las proteínas, de las propiedades de la interfase glomerulocapilar y de las condiciones hemodinámicas³². La administración aguda o crónica de ciclosporina induce una disminución del filtrado glomerular global y por nefrona, probablemente debida a un marcado aumento de las resistencias vasculares y a una disminución paralela del flujo plasmático renal^{32, 33}. La ciclosporina también puede provocar una reducción hasta del 70 % en el coeficiente de ultrafiltración glomerular (Kf)³³. Estas alteraciones de la hemodinámica glomerular se asemejan en conjunto a las suscitadas por la angiotensina II que directamente produce contracción de las células mesangiales y reduce el Kf³⁴. La CyA es capaz de estimular el sistema renina-angiotensina «in vitro» e «in vivo»³⁵ y, por tanto, en la patogenia de la vasoconstricción renal pudiera jugar un papel importante esta hormona. Recientes experimentos sugieren un mecanismo alternativo, puesto que las células mesangiales de rata en cultivo se contraen activamente cuando son incubadas con ciclosporina, efecto que se inhibe totalmente con antagonistas del PAF (Lamas y cols., en preparación).

La ciclosporina también podría inducir las alteraciones hemodinámicas comentadas a través de su efecto directo sobre el metabolismo del ácido araquidónico. A pesar de que los efectos de la ciclosporina sobre la producción de eicosanoides renales no están claros, recientes experimentos han mostrado que la administración de ciclosporina a ratas induce un aumento de la síntesis de tromboxano (Tx) A₂. Este efecto parece bastante selectivo, puesto que la síntesis de prostaglandina E₂ no se vio incrementada^{36, 37}. El TxA₂, a través de su potente acción vasoconstrictora renal, así como por su capacidad de contraer la célula mesangial glomerular y reducir el Kf, podría mediar las alteraciones hemodinámicas inducidas por la ciclosporina.

Es probable que en la mayoría de las otras enfermedades glomerulares en las cuales la proteinuria disminuye parcialmente con la ciclosporina, esta droga actúa a través de estas alteraciones hemodinámicas renales. En este sentido, la ciclosporina también reduce en aproximadamente un 50 % la proteinuria en ratas con masa renal reducida³⁸, 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. Vale la pena recordar que en este modelo³⁹, así como en distintas enfermedades glomerulares primarias, los inhibidores de la enzima de conversión (el captopril o el enalapril) tienen también un efecto antiproteinúrico^{40, 41}. Aunque los

mecanismos por lo que esto ocurre son desconocidos, se cree que los inhibidores de la enzima de conversión podrían ejercer esa acción al bloquear los cambios hemodinámicos que ocurren en las enfermedades glomerulares.

Otro problema distinto es la terapéutica de las glomerulonefritis que acompañan a procesos sistémicos autoinmunes. En las vasculitis no está muy claro que la CyA pueda ser útil, y el riesgo de nefrotoxicidad, al ser procesos con afectación vascular primaria, se vería elevado a extremos inadmisibles. Respecto a su uso en el lupus eritematoso sistémico (LES), la experiencia es limitada. Los estudios publicados son aún preliminares y se refieren a su empleo en pacientes con LES grave o severo, resistente a la terapéutica habitual y con efectos secundarios de la misma⁴³⁻⁴⁵. Aunque, por la peculiar expresión y evolución clínica del LES, la valoración de la eficacia y el beneficio de cualquier tratamiento es particularmente difícil en esta enfermedad, existen referencias optimistas en cuanto a la superación de brotes agudos con riesgo vital o en aquellos LES severos con toxicidad esteroidea, permitiendo disminuir, que no suprimir, las dosis de corticoides^{44, 45}.

La justificación teórica para el uso de la CyA en el LES es aún más endeble que en el resto de las patologías comentadas al desconocerse cuál es la anomalía fundamental en este proceso. Para empezar, la producción de IL-2 en el LES está ya disminuida⁴⁶ y la introducción de CyA no ha demostrado cambios en las pruebas inmunológicas en el LES humano paralela a las evidentes mejorías clínicas⁴⁴. Por ello se postula que la acción de la CyA en el LES se basaría en modular los fenómenos inflamatorios potenciados por los linfocitos T, en afectar la liberación de ciertos mediadores linfocitarios, como el gamma-interferón, o por controlar la activación patológica de los linfocitos B^{43, 44, 46}. Todo ello sin afectar el proceso base de la enfermedad, cualquiera que éste sea.

¿Qué problemas plantea el uso de la ciclosporina?

Las complicaciones observadas en las pacientes con glomerulonefritis no son diferentes a los previamente descritas al emplearla en trasplantes¹¹, si bien suelen ser menos frecuentes al obtenerse remisiones del síndrome nefrótico con dosis relativamente bajas.

Los efectos indeseables se centran en tres puntos: riesgo de infecciones, incidencia de neoplasias y nefrotoxicidad. Los estudios sobre el riesgo infeccioso y de malignidad provienen de enfermos trasplantados. Es de recalcar que estos pacientes recibían dosis superiores de CyA y otros inmunosupresores concomitantemente. La incidencia de ambas complicaciones fue de orden similar o incluso inferior a la descrita con el tratamiento convencional. Este hecho pudiera estar en relación con el mecanismo de acción de la CyA que frena el inicio de nuevas respuestas inmunes, conservando las previamente establecidas y que

preserva la migración y fagocitosis de granulocitos y macrófagos ⁴⁷⁻⁴⁹.

El efecto indeseable principal de esta droga es la nefrotoxicidad, tanto en tratamientos a largo como a corto plazo. Es dosis dependiente, pero no inevitable ni progresiva, especialmente si se usa a la mínima dosis terapéutica y se vigilan sus niveles sanguíneos. Una clasificación preliminar de los cambios morfológicos renales secundarios a la CyA se estableció en 1984 en Basel ⁵⁰. Es importante puntualizar que en la actualidad no se considera a la CyA una droga «fibrogenética» como antes, sino que causa fibrosis de modo indirecto por su efecto sobre el aparato vascular. La nefrotoxicidad aumenta al asociarse ciertos factores de riesgo. Entre los más sobresalientes están la presencia de fracaso cardíaco, hipertensión y nefropatías previas, edad avanzada, procesos con un componente vascular primario en su patogenia e interacción con otros fármacos ⁵¹.

A lo que sin duda ha contribuido la introducción de la CyA en el tratamiento de las glomerulonefritis es a promover un nuevo interés por un terreno estancado desde hace más de treinta años en las mismas pautas de tratamiento. Frente a un sentimiento de impotencia e insatisfacción en enfermos, familiares y médicos a la hora de manejar procesos que avanzan inexorablemente al daño crónico, se abre la posibilidad de un tratamiento activo basado en nuevos datos fisiopatológicos extraídos de la experimentación.

El efecto beneficioso será más evidente siempre y cuando las indicaciones del uso de la CyA se limiten a procesos sin deterioro orgánico avanzado, no a casos desesperados con lesiones más allá de lo reparable; a patologías con escaso componente vascular primario y a las nefropatías con tales niveles de proteinuria que justifiquen el riesgo potencial de un nuevo inmunopresor frente a un daño orgánico prácticamente seguro a largo plazo.

Puesto que la CyA ha demostrado un claro efecto a corto plazo en el síndrome nefrótico rebelde, es en esta patología donde se debe perseguir más agresivamente un estudio amplio controlado. Los resultados preliminares, si bien orientadores, no permiten extraer conclusiones definitivas. Ningún servicio de nefrología o equipo hospitalario puede responder a todos los interrogantes planteados sobre las indicaciones, y la eficacia de un nuevo tratamiento en las glomerulonefritis. La única posibilidad para salir de la ambigüedad que rodea al síndrome nefrótico y al tratamiento de las nefropatías en general, es la elaboración de protocolos prospectivos cooperativos, similar al iniciado hace casi dos años por la Sociedad Francesa de Nefrología, que reúne enfermos de 34 servicios de nefrología. Estudio que aporta la prueba de que este tipo de unión es posible aun dentro de las opiniones dispares de sus componentes. Es de es-

perar que el Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Nefrología tome iniciativas en ese sentido.

Bibliografía

1. Cohen DJ, Loertscher R, Rubin MF, Tilney NL, Carpenter CB y Strom TB: Cyclosporine: A new immunosuppressive agent for organ transplantation. *Ann Int Med* 101:667-682, 1984.
2. Bach JF y Feutren G: Contrasting effects of ciclosporin on humoral and cell-mediated immunity in patients with autoimmune diseases. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Ed. por R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 33-38, 1985.
3. Lagrue G, Branelle A y Blanc C: A vascular permeability factor in lymphocyte culture supernatants from patients with nephrotic syndrome. II. Pharmacological and physiochemical properties. *Biomedicine* 23:73-75, 1975.
4. Bridges CR, Myers BD, Brenner BM y Deen WM: Glomerular charge alterations in human minimal change nephropathy. *Kidney Int* 22:677-684, 1982.
5. Schapper HW y Aune TM: Identification of the lymphokine soluble immune response in urine of nephrotic children. *J Clin Invest* 76:341-349, 1985.
6. Shalhoub RJ: Pathogenesis of Lipoid nephrosis: a disorder of T-cell function. *Lancet* II:556-558, 1974.
7. Pei Y, Cattran D, Delmore T, Katz A, Lang A y Rance P: Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Med* 82:938-944, 1987.
8. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamine-Meyrier MC: Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *British Medical Journal* 292:789-792, 1986.
9. Meyrier A y Simon P: Traitement des syndromes néphrotiques corticorésistants de l'adulte. Lésions glomérulaires minimes et hyalinose segmentaire et focale. En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 1987. Flammarion Médecine-Sciences, 121-140.
10. Brodehl J y Hoyer PF: Cyclosporin treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children (minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis). En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Edited by R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, 329-333, 1985.
11. Cattran DC, Dossetor J, Halloran PF, Cardella C, Stiller C, Keow NP y Clark NF: Cyclosporin in glomerulonephritis. A pilot study. En *Ciclosporin in Autoimmune Diseases*. Edited by R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, 311-315, 1985.
12. Zietse R, Wenting GJ, Kramer P, Schalekamp MADH y Weimar W: Cyclosporin A in patients with refractory nephrotic syndrome. International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 105.
13. Tejani A, Suthanthiran M, Pomratz A y Khawar M: Cyclosporin A therapy for relapsing nephrotic syndrome (RNS) in children. International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 97.
14. Clasen W, Mihatsch MJ, Kindler J y Sieberth HG: Cyclosporin A maintains remissions without nephrotoxicity (control biopsies) in minimal change nephrotic syndrome. International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 56.
15. Balcke P, Derfler K, Stockenhuber F y Sunder-Plassmann G: Cyclosporin A therapy in patients with minimal change disease. International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 48.
16. Kindler J, Clasen W y Sieberth HG: Cyclosporin a therapy in patients with focal glomerular sclerosis (FGS). International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 70.
17. Berthoux FC, Guerin C, Sabatier JC, Maret J y Genin C: Cyclosporin A treatment of steroid-resistant and persistent ne-

- phrotic syndrome in primary membranous glomerulonephritis (MGN). International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 51.
18. Lai KN, Lai FM y Chui SH: Effect of cyclosporin on cellular immunity in IgA nephropathy. International Congress of Nephrology. Londres, 1987. Abstract 388.
 19. Hoyer PF, Krull F y Brodehl J: Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. *Lancet* II:335, 1986.
 20. Harve G, Laurent J, Belghiti D y Robeva R: Cyclosporin and idiopathic nephrotic syndrome. *Lancet* II:692-693, 1986.
 21. Niaudet SP, Habib R, Gagnadoux MF, Tête MJ y Broyer M: Traitement des néphroses graves chez l'enfant (Hôpital Necker). En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*, 141-160, 1987.
 22. De Santo N, Capodicasa G y Giordano C: Treatment of idiopathic membranous nephropathy unresponsive to methylprednisolone and cholambucil with cyclosporin. *Am J Nephrol* 7:74-76, 1987.
 23. Baran D, Vendeville B, Vial MC, Cosson C, Bascou C, Teychenne P y Druet P: Effect of cyclosporin A on mercury-induced autoimmune glomerulonephritis in the Brown Norway rat. *Clin Nephrol* 25:175-180, 1986.
 24. Neil GH, Ivory K y Williams DG: Effect of cyclosporin on proteinuria in chronic serum sickness in rats. *Clin Nephrol* 25:186-188, 1986.
 25. Thaïss F, Mihatsch J, Batsfor S, Vogt A y Schollmeyer P: Effect of cyclosporin on in situ immune complex glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 25:181-185, 1986.
 26. Egado J, Robles 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* 138:119-123, 1987.
 27. Egado J, Ramírez 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, 631-640, 1988.
 28. Borel JF y Ryffel B: *Mechanism of action of cyclosporin A continuing puzzle. Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 24-32, 1985.
 29. Bhan AK, Schneeberger EE, Collins AB y McClusky RI: Evidence for a pathogenetic role of a cell mediated immune mechanism in experimental glomerulonephritis. *J Exp Med* 148:246-260, 1978.
 30. Boyce NW, Tipping PG y Holdsworth SR: Lymphokine (MIF) production by glomerular T-lymphocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 30:673-677, 1986.
 31. 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.
 32. Murray BM, Paller MS y Ferris TF: Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 28:767-774, 1985.
 33. Barros EJG, Boim MA, Ajzen H, Ramos OL y Schor N: Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int* 32:19-25, 1987.
 34. 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.
 35. Perico N, Benigni A, Bosco E, Rossini M, Orisio S, Ghilardi F, Piccinelli A y Remuzzi G: Acute cyclosporine A nephrotoxicity in rats. Which role for renin-angiotensin system and glomerular prostaglandins? *Clin Nephrol* 25:583-588, 1986.
 36. 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.
 37. 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.
 38. Brunner FP, Hermle M, Mihatsch MJ y Thiel G: Effect of cyclosporine in rats with reduced renal mass. *Clin Nephrol* 25:S148-S154, 1986.
 39. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG y Brenner BM: Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 76:612-619, 1985.
 40. Taguma Y, Kitamoto Y, Futaki G, Ueda H, Monma H, Ishizaki M, Takahashi H, Sekino H y Sasaki Y: Effect of captopril on heavy proteinuria in azotemic diabetics. *N Eng J Med* 313:1617-1619, 1985.
 41. Lagrue G, Robeva R y Laurent J: Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron* 46:99-100, 1985.
 42. Cyclosporin in autoimmune disease. *Lancet* I:909-911, 1985.
 43. Miescher PA y Miescher A: Combined cyclosporin-steroid treatment of systemic lupus erythematosus. En *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 337-345, 1985.
 44. Feutren G, Querin S, Chatenoud L, Noel LH y Beaurain G: The effects of cyclosporin in twelve patients with severe systemic lupus. En *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 366-372, 1985.
 45. Deteix P, Lefrançois N, Laville M, Colon S, Zech P y Traeger R: Open therapeutic trial of ciclosporin in systemic lupus erythematosus. Preliminary results in 4 patients. En *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 361-365, 1985.
 46. Halloran PF, Cole EH, Bookman AA, Urowitz MB y Clarke WTW: Possible beneficial effect of cyclosporin in some cases of severe SLE. En *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 356-360, 1985.
 47. Najarian JS, Ferguson RM y Sutherland DER: A prospective trial of the efficacy of cyclosporine in renal transplantation at the University of Minnesota. *Transplantation Proc* 14, 1:438-441, 1983.
 48. Oyer PE, Stinson EB y Janieson SW: *Cyclosporine*. Vol. 1, Biological Activity and Clinical applications. Grune and Stratton, Orlando, 330-336, 1984.
 49. Krupp P, Timonen P y Gülich A: Side effects and safety of Sandimmun Rm long-term treatment of transplant patients. En *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Ed. R. Schindler. Springer-Verlag, Berlín, 43-49, 1985.
 50. Bergstrand A, Bohmann SO, Farnsworth A, Gokel JM, Krause PH, Lang W, Mihatsch MJ, Oppedal B, Sell S, Sibley RK, Thiru S, Verani R, Wallace AC, Zollinger HU, Ryffel B, Thiel G y Wonigeit K: Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A. *Clin Nephrol* 24:107-119, 1985.
 51. Mihatsch MJ, Thiel G y Ryffel B: La néphrotoxicité associée à la ciclosporine. En *Actualités Néphrologiques de l'Hôpital Necker*. Flammarion Médecine Sciences, 280-296, 1987.