

# Ciclosporina A en el síndrome nefrótico idiopático del adulto con mala respuesta al tratamiento esteroideo

R. Jofré, J. M. López Gómez, E. Gallego, R. Pérez García, A. Galán y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

## RESUMEN

La ciclosporina se ha mostrado útil en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del adulto con mala respuesta a esteroides. Se presentan seis pacientes con síndrome nefrótico, en cinco de los cuales el tratamiento con esteroides solo o asociado a inmunosupresores no había sido efectivo. Tres pacientes presentaban lesiones de hialinosis focal y segmentaria; dos, proliferación mesangial con depósitos de IgM, y uno de ellos nefropatía por cambios mínimos. La duración del tratamiento fue de nueve a doce meses, con dosis iniciales de ciclosporina de 4-5 mg/kg/día, que se fueron disminuyendo paulatinamente a partir de los seis meses a 2,5 mg/kg/día. En tres pacientes se asoció prednisona a dosis de 20 mg cada cuarenta y ocho horas.

La proteinuria desapareció significativamente en todos los pacientes, pasando de  $9,3 \pm 5,5$  g al inicio del tratamiento a  $0,2 \pm$  a los tres meses.

Paralelamente se normalizan los parámetros bioquímicos del síndrome nefrótico. La función renal medida por aclaramiento de creatinina no se modificó en ningún caso.

Tres pacientes recidivan: dos durante el tratamiento y el tercero a las doce semanas de suspenderlo. Los otros tres se mantienen en revisión con proteinuria inferior a 1 g/24 horas a los nueve y doce meses de finalizar el tratamiento.

Se concluye que la ciclosporina a dosis bajas es eficaz en el tratamiento del síndrome nefrótico idiopático del adulto con mala respuesta a esteroides. Los efectos secundarios son poco importantes y reversibles. Sin embargo, hay un porcentaje elevado de recidiva al suspender la droga, lo que plantea el problema de su tolerancia a largo plazo buscando la dosis mínima terapéutica en cada paciente.

Palabras clave: **Ciclosporina A. Síndrome nefrótico idiopático.**

## CYCLOSPORIN A IN POORLY STEROID RESPONSIVE NEPHROTIC SYNDROME

### SUMMARY

Cyclosporin A can be effective in some cases of idiopathic nephrotic syndrome with bad response to steroids. We evaluated the effect of Cyclosporin A in 6 adult patients with nephrotic syndrome. Five of them had received prednisone alone or with immunosuppressive agents without any favorable response. Kidney biopsy showed focal glomerulosclerosis in three cases, diffuse mesangial proliferation with IgM deposits in two

and minimal change nephropathy in the last one. Treatment with Cyclosporin was maintained during 9-12 months. It was started at 4-5 mg/kg/day and was decreased progressively to a mean dosage of 2.5 mg/kg/day at six months of treatment. In three patients, 20 mg of prednisone every other day were added to Cyclosporin treatment.

Proteinuria decreased or disappeared in all the cases at three months of treatment ( $9.3 \pm 5.5$  g/d vs  $0.2 \pm 0.35$  g/d) with a parallel improvement of nephrotic syndrome. Renal function measured as creatinine clearance was not modified in any case. Three patients relapsed, two of them during treatment and the third, twelve weeks after discontinuation of therapy. Three patients are in partial remission with proteinuria less than 1 g/day at 9-12 months after discontinuation of the treatment. Side effects were minimal and reversible.

We conclude that low doses of Cyclosporin A could be effective in the management of adult idiopathic nephrotic syndrome with bad response to steroids. However, a high percentage relapse after therapy is stopped. This suggests that long-term Cyclosporin A therapy could be effective in the management of adult idiopathic nephrotic syndrome with bad response to steroids, but that minimum doses must be found.

Key words: **Cyclosporin A. Idiopathic nephrotic syndrome.**

## Introducción

El término síndrome nefrótico idopático (SNI) se utiliza para designar varias entidades anatomopatológicas: lesiones glomerulares mínima (LGM), hialinosis focal y segmentaria (HSF), proliferación mesangial difusa (PMI) y nefropatía con depósitos mesangiales de IgM (NIgM). Continúa siendo motivos de controversia si cada una de ellas tiene identidad propia o si constituyen distintos modos de expresión y/o de evolución de un mismo proceso<sup>1</sup>.

El SNI del adulto responde a esteroides en un 56-80 % de los casos de LGM y en un 20 % aproximadamente de HSF<sup>1-3</sup>. En algunos trabajos se ha descrito peor respuesta a los esteroides en PMD y NIgM que en el LGM, sin que haya evidencias concluyentes<sup>4-8</sup>.

La asociación de esteroides con inmunosupresores, por lo general ciclofosfamida o clorambucil, es eficaz en un 80 % de pacientes en LGM corticorresistente (CR) o corticodependientes (CD), y en un 25 % aproximadamente de HSF<sup>1,2</sup>. Queda, por tanto, un grupo de pacientes que no responden, en su mayoría HSF, con SN persistente y evolución frecuente a insuficiencia renal, y otro grupo sometido a dosis elevadas de esteroides por tiempo prolongado con efectos tóxicos severos.

Estos casos pueden beneficiarse del empleo de ciclosporina A\* (CsA), y ya existen en la literatura resultados de un número elevado de pacientes tratados<sup>2</sup>. El objeto de este trabajo es exponer nuestra experiencia con CsA en seis enfermos con SNI.

## Material y métodos

Se han tratado seis pacientes, tres varones y tres hembras, con edades comprendidas entre doce y veintiocho

años (x:21.5). El tiempo de evolución del SNI es de doce a catorce años (x:7.4).

En la tabla I aparecen algunas de las características de estos pacientes. El número 1 presentaba una nefropatía por cambios mínimos; los pacientes 2 y 3, proliferación mesangial con depósitos de IgM; los otros tres, hialinosis focal y segmentaria, que en dos de ellos se acompañaba de lesiones intersticiales.

Todos los pacientes, excepto uno, habían sido tratados previamente con esteroides; cuatro de ellos habían recibido, asimismo, un ciclo con clorambucil. La paciente número 1 había sido tratada en una ocasión con azatioprina.

Los casos número 2 y 4 fueron corticorresistentes desde el inicio del cuadro; la paciente número 1 desarrolló corticodependencia a dosis elevadas. Los pacientes 3 y 6, después de varios brotes con buena respuesta a esteroides, se hicieron corticorresistentes.

La función renal medida por aclaramiento de creatinina fue normal en todos los pacientes al inicio del tratamiento, excepto en el número 5, que presentaba creatinina plasmática (Crp) de 1,6 mg/dl con aclaramiento de Cr de 65 ml/min.

**Tabla I.** Ciclosporina A. Síndrome nefrótico

Caso	N.º brotes	Trat. previo	Respuesta	Crp/Ccr
1	10	Pred. Clor. Aza.	CD	0,7/112
2	—	Pred. Clor.	CR	0,6/120
3	4	Pred.	CR	0,6/125
4	—	Pred. Clor.	CR	0,9/110
5	—	—	—	1,6/65
6	10	Pred. Clor.	CR	0,6/140

Pred.: Prednisona. Clor.: Clorambucil. Aza.: Azatioprina. CD: Corticodependiente. CR: Corticorresistente.

\* Sandimmun®

La pauta de tratamiento fue CsA a dosis iniciales de 4-5 mg/kg/día, repartida en dos tomas, ajustándose las dosis para mantener niveles séricos de CsA inferiores a 100 ng/ml. En tres pacientes se asoció prednisona a dosis de 20 mg cada cuarenta y ocho horas. La duración del tratamiento fue de nueve a doce meses, iniciando a los seis meses disminución paulatina de la dosis de CsA hasta 1,5-2,5 mg/kg/día.

Se realizaron controles periódicos de TA y peso; Crp y aclaramiento de creatinina, hematócrito, recuento leucocitario, ionograma en sangre y orina, transaminasas, colesterol, proteinograma, proteinuria y sedimento. Se monitorizaron los niveles de CsA con un RIA de anticuerpos policlonales en suero.

### Resultados

Todos los pacientes responden a la ciclosporina con desaparición o disminución de la proteinuria de forma significativa; la media al inicio del tratamiento es de 9,3

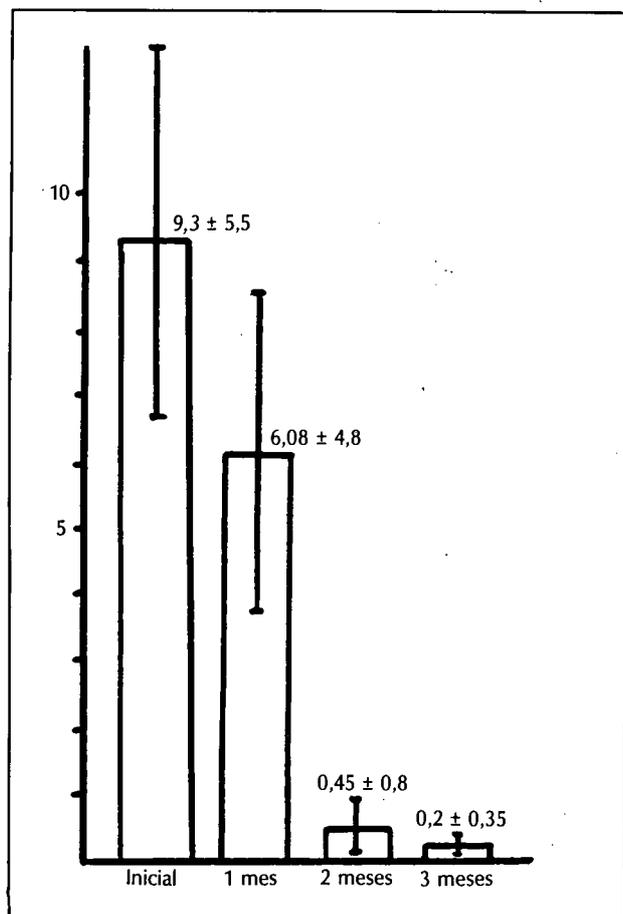


Fig. 1.—Ciclosporina A. Síndrome nefrótico.

± 5,5 g en veinticuatro horas y a los tres meses de 0,2 ± 0,35 (fig. 1). Paralelamente al descenso de la proteinuria se evidencia una mejoría de los parámetros bioquímicos del SN, con un aumento de la tasa sérica de albúmina y proteínas totales y disminución del colesterol (tabla II).

La Crp y el aclaramiento de creatinina no se modifica en ningún caso durante el tratamiento con CsA, siendo al inicio la media de 112 ± 25,4 ml/min y de 111,1 ± 26,1 ml/min al finalizar (tabla II).

Las dosis de CsA fueron de 4,1 ± 1,1 mg/kg/día en los tres primeros meses; de 3,5 ± 1,1 a los seis meses y de 2,5 mg/kg/día a los doce meses. La media de los niveles séricos fue de 59,7 ± 39,2 ng/ml (tabla III).

Los efectos secundarios fueron poco importantes y reversibles. En tres casos hubo hipertricosis y en dos hipertrofia gingival. En una paciente hubo aumento moderado de las cifras de transaminasas a los seis meses de tratamiento, que se normalizaron al suspender la droga. No hubo modificaciones en la tensión arterial.

Dos pacientes recidivan durante el período de tratamiento: uno en el quinto mes, sin haber modificado la pauta terapéutica y sin causa desencadenante aparente; otro al undécimo mes con dosis de CsA de 2,5 mg/kg/día. Tres pacientes se mantienen en remisión a los nueve y doce meses, con proteinuria inferior a 1 g en veinticuatro horas. Un paciente recidivó a las doce semanas de suspender la CsA, habiéndose reiniciado un nuevo ciclo con dosis de 3 mg/kg/día con buena respuesta.

### Discusión

En nuestra experiencia se confirma que la CsA es capaz de inducir remisión en pacientes adultos con SNI que presentaban CD o CR. Todos los pacientes respondieron inicialmente al tratamiento, independientemente

Tabla II. Ciclosporina A. Síndrome nefrótico

	Inicial	3 meses
Albúmina (g/dl)	2,3 ± 0,38	3,98 ± 0,49
Prot. totales (g/dl)	4,95 ± 0,43	6,6 ± 0,57
Colesterol (mg/dl)	518 ± 72,69	239,4 ± 50,56
Ccr (ml/min)	112 ± 25,4	111,1 ± 26,1

Tabla III. Ciclosporina A. Síndrome nefrótico

CsA en SN idiopático	
Niveles CsA	̄ 59,7 ± 39,2 ng/ml
Dosis CsA:	
– 3 primeros meses	̄ 4,1 ± 1 mg/kg/día
– 6 meses	̄ 3,5 ± 1,1 mg/kg/día
– 9 meses	̄ 2,5 mg/kg/día

del tipo histológico, lo que es poco valorable dado el corto número de casos. En la serie de Meyrier y Simon de 58 pacientes adultos hay mayor número de respuesta a CsA en LGM que en HSF<sup>2</sup>. La respuesta previa a los esteroides también aparece como un marcador, siendo la corticoddependencia o la corticosensibilidad un factor favorable<sup>3</sup>. Niaudet y cols., en una serie de 51 niños, observan que la CsA es eficaz en un 84 % de los cortisensibles y en un 21 % de los corticorresistentes; responden un 72 % de LGM y un 20 % de HSF<sup>9</sup>.

La CsA parece actuar modificando algunos de los factores implicados en el desarrollo de SNI. Se ha sugerido que hay una alteración de la permeabilidad capilar producida por mediadores humorales solubles, posiblemente linfoquinas derivadas de linfocitos T<sup>10</sup>. El número de linfocitos circulantes parece normal<sup>11</sup>, pero se han evidenciado alteraciones en su función en pacientes con SNI, lo que sugiere que la inmunidad celular juega un papel en la inducción y persistencia del cuadro.

Los linfocitos muestran una reactividad disminuida frente a distintos mitógenos<sup>12-14</sup> y un aumento en la producción de linfoquinas en cultivos *in vitro*<sup>15</sup>. Shalhoub, en 1974, postuló que linfoquinas circulantes podrían alterar la permeabilidad capilar<sup>16</sup>. Se produce una pérdida del polianión glomerular<sup>10</sup> y alteración de la carga eléctrica de la albúmina, favoreciendo su paso a la membrana basal glomerular<sup>17</sup>.

Se ha descrito un factor producido *in vitro* por linfocitos estimulados con concanavalina A que aumenta la permeabilidad capilar<sup>18</sup> y que es secretado en cantidad aumentada por los pacientes con SNI<sup>19-21</sup>.

Se han evidenciado factores circulantes en estos pacientes que *in vitro* suprimen la función linfocitaria<sup>22</sup>. Schnaper y cols. identifican en el suero y en la orina de los pacientes nefróticos una linfoquina soluble supresora de la respuesta inmune<sup>23,24</sup>, secretada por los linfocitos T supresores bajo estimulación *in vitro* con concanavalina A y gamma-interferón. No se ha mostrado una relación clara entre su presencia y la respuesta a esteroides<sup>25</sup>.

La producción de linfoquinas se desencadenaría por distintos estímulos antigénicos, y es bien conocida la relación de recidivas con infecciones recientes<sup>26</sup>, alergias<sup>27</sup>, así como la inducción de remisiones con esteroides o inmunosupresores.

El paso continuo de proteínas por la membrana basal, con los cambios hemodinámicos intraglomerulares consiguientes: la nefrotoxicidad de las alteraciones lipídicas y la hipercoagulabilidad del SN, podría llevar en algunos pacientes al desarrollo de HSF: en otras formas de hialinosis asociadas a otras patologías como reflujo, disminución de masa renal, etc., habría otros mecanismos implicados. La recidiva precoz en el trasplante renal apoya la existencia de un factor humoral<sup>3</sup>. La introducción de la CsA en el trasplante no parece haber afectado el número de recidivas<sup>28</sup>.

Asumiendo qué linfoquinas producidas por linfocitos

T disfuncionantes sean las responsables del aumento de permeabilidad glomerular, la CsA podría ser útil en el tratamiento de estos pacientes, y desde 1985<sup>29,30</sup> se ha utilizado en SNI con resultados alentadores.

Borel mostró que la CsA inhibe de modo reversible la respuesta aloinmune y autoinmune medida por linfocitos T<sup>31</sup>. En presencia de CsA las células T expresan los receptores de interleuquina 2, pero se inhibe la cascada de activación necesaria para las funciones inmunes específicas, particularmente la producción de linfoquinas. Disminuye la síntesis de interleuquina 2 y de gamma-interferón, pero no afecta la generación de linfocitos T supresores. Por todo ello provoca un desequilibrio de la inmunorregulación que origina una situación de no-respuesta<sup>32</sup>.

No se ha identificado en clínica humana un marcador inmunológico que permita distinguir a los pacientes que van a responder a CsA. Tejani y cols. determinan niveles de interleuquina 2 en 20 niños con SNI tratados con CsA sin resultados concluyentes<sup>33</sup>.

Se han sugerido que la CsA puede tener un efecto antiproteínico secundario a cambios hemodinámicos por disminución del filtrado glomerular y de la fracción de filtración, o cambios en la permeabilidad de la membrana basal<sup>34</sup>. En la enfermedad aguda del suero en ratas, a CsA puede evitar la proteinuria y las lesiones proliferativas glomerulares, pero no el consumo de complemento ni el depósito renal de anticuerpos<sup>35</sup>. En la nefritis por anticuerpos antimembrana basal en el ratón, la CsA disminuye la proteinuria en mayor proporción que el filtrado, quizá por un mecanismo mediado por prostaglandinas<sup>34</sup>. Zietse y cols. observan disminución de la proteinuria, paralela a la del filtrado, en 11 pacientes con distintas patologías, entre ellos tres con síndrome de Alport<sup>35</sup>. En distintas series de SNI tratado con CsA no se ha observado disminución proporcional de la proteinuria y del filtrado glomerular medido por aclaramiento de creatinina, aunque sí aparecen pacientes con aumento de creatinina plasmática<sup>2,36-38</sup>.

Una vez suspendido el tratamiento, un porcentaje muy elevado de pacientes, que varía del 60-80 % en distintas series, recidiva<sup>2,9</sup>. En nuestra experiencia, el SNI recidiva en tres pacientes al disminuir las dosis de CsA o a las pocas semanas de suspenderla. En los otros tres, el efecto beneficioso se mantiene a los nueve y doce meses.

Esto ha hecho surgir en la literatura un nuevo concepto, la ciclosporindependencia, planteándose algunos grupos la posibilidad de tratamientos más prolongados o de nuevos ciclos en las recidivas, con el problema de la tolerancia a largo plazo de la ciclosporina.

La toxicidad renal de la CsA puede manifestarse como tres diferentes síndromes: 1) Disminución aguda y reversible del filtrado glomerular. 2) Microangiopatía trombótica por enfermedad microvascular aguda. 3) Insuficiencia renal crónica irreversible<sup>39</sup>. Los dos primeros cuadros son fácilmente reconocibles con un seguimiento periódico

dico de los pacientes. La toxicidad crónica cursa fibrosis intersticial, probablemente por colapso tubular pro vasoconstricción aferente; es más solapada y puede desarrollarse sin que inicialmente se detecten cambios en el filtrado glomerular medido por aclaramiento de creatinina.

Se ha estudiado el aclaramiento de inulina y extracción de PAH en pacientes con trasplante cardíaco tratados más de doce meses con CsA; se evidencia una disminución del 50 % del aclaramiento de inulina, que se acompaña de una caída paralela del flujo plasmático renal cuando se les compara con pacientes tratados con azatioprina. Por datos indirectos concluyen que es debido a disminución del Kf<sup>40</sup>. En cultivos de células mesangiales se ha observado que la CsA aumenta la contracción mesangial, alterando la cinética celular del calcio, con disminución del Kf<sup>41</sup>. El aclaramiento de creatinina excede al de inulina en esos pacientes por aumento de la secreción tubular de creatinina, lo que enmascara la disminución progresiva del filtrado.

La dosis de CsA juega un papel cardinal en la nefrotoxicidad. Berg y cols. comparan el efecto sobre la función renal en pacientes con artritis reumatoide tratados con dosis bajas de CsA (2-5 mg/kg) o altas<sup>7-10</sup>; el aumento de creatinina fue del 19,7 % en el grupo de dosis bajas, frente al 59,5 % con dosis altas a las veintiséis semanas. La creatinina no se normalizó al suspender la droga. La administración conjunta de AINE aumentó significativamente la nefrotoxicidad<sup>42</sup>.

Se han aportado resultados similares en pacientes con uveítis autoinmune tratados con CsA a dosis de 10 mg/kg. Se produce caída significativa del aclaramiento de inulina, que no siempre fue reversible al disminuir o suspender la droga<sup>43</sup>.

En algunas series se ha hecho biopsia renal pre y posttratamiento, encontrándose en un 20 % aproximadamente signos de fibrosis intersticial y atrofia tubular, sin que pueda descartarse que en parte sean debidos a la evolución natural del proceso<sup>9,43,44</sup>. Por tanto, en tratamientos prolongados con CsA, además de la monitorización clínica y analítica rutinaria, pueden ser necesarios controles más adecuados de filtrado glomerular, como aclaramiento de inulina, y, eventualmente, biopsia renal.

En nuestra experiencia, el aclaramiento de creatinina no se ha modificado a lo largo del tratamiento en ningún caso, probablemente en relación con la dosis utilizada y los niveles bajos de ciclosporina.

Aunque en los distintos trabajos publicados las pautas de dosificación y duración del tratamiento han sido muy variadas, parece que dosis bajas de ciclosporina tienen efecto terapéutico en el SNI, y que tratamientos inferiores a tres meses no serían útiles ya que la respuesta, por lo general, aparece entre el primer y segundo mes.

En tres de nuestros casos se ha asociado prednisona a dosis de 20 mg/día; no hay estudios randomizados que permitan valorar si la asociación con esteroides es beneficiosa o no modifica la respuesta a la ciclosporina.

Concluimos que la CsA a dosis bajas es útil en el tra-

tamiento del SNI del adulto corticodependiente o corticorresistente, siendo capaz de inducir remisión en un tanto por ciento elevado de pacientes. A estas dosis los efectos secundarios han sido poco importantes y reversibles. Sin embargo, hay un número importante de recidivas al suspender la medicación, lo que plantea el problema de su tolerancia a largo plazo buscando la dosis mínima terapéutica en cada paciente.

## Bibliografía

1. Craig Tisher C y Brenner BM: *Renal Pathology*. Ed. Lippincott. Philadelphia, pp. 265, 1989.
2. Meyrier A y Simon P: *Traitement des Syndromes Néphrotiques corticorésistants de l'adulte*, Actual. Flammarion, pp. 121-140, 1987.
3. Meyrier A: Treatment of Glomerular Disease with Cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant*, 4:923-931, 1989.
4. A Cohen AH y Glassock WA: Nephrotic syndrome with glomerular mesangial IgM deposit. *Lab Invest*, 38:610-619, 1978.
5. Bhasin HK, Abuelo JG, Nayak R y Esparza AR: Mesangial proliferative glomerulonephritis. *Lab Invest*, 39:21-29, 1978.
6. Mota-Hernández F, Jiménez R, Muñoz-Arizpe R y Gordillo Paniagua, G: Idiopathic nephrotic syndrome with diffuse mesangial proliferation. En Strauss H (Ed.): *Pediatric Nephrology*, vol. 5, pp. 185-192. New York, Garland, 1979.
7. Waldherr R, Gubler MC, Levy M, Broyer M y Habbib R: The significance of pure diffuse mesangial proliferation idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Nephrol*, 10:171-179, 1978.
8. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Childhood Nephrotic syndrome associated with diffuse mesangial hypercellularity. *Kidney Int*, 24:87-94, 1983.
9. Niaudet P, Habib R, Gagnadoux MF, Tête MJ y Broyer M: Traitement des néphroses graves chez l'enfant. Flammarion Médecine-Sciences. *Actualités Néphrologiques*, 1987.
10. Bakker WW, Van Luijk WH, Hene RJ, Desmit EN, Van der Hem GK y Vos JT: 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.
11. Sasdelli M, Rovinetti C, Cagnoli L, Beltrandi E, Barboni F y Zuchelli P: Lymphocyte subpopulations in minimal-change nephropathy. *Nephron*, 25:72-76, 1980.
12. Zhou X, Wang YQ y Song MT: Alterations of T-Cell subpopulations in childhood lipoid nephrosis and its relation to immunosuppressive treatment. *Acta Acad Med Wuhan*, 4(4):213-215, 1984.
13. Matsumoto K, Okano K y Hatano M: Evaluation of T colony stimulating factor in patients with lipoid nephrosis. *Nephron*, 42:87-88, 1986.
14. Matsumoto K, Okano K, Yoshizawa N, Harada M, Ohi H y Hatano M: Impaired T-Lymphocyte colony formation in lipoid nephrosis. *Nephrol*, 24:279-284, 1985.
15. Lin CY: T-Cell subsets and response to mitogens in patients with steroid responsive nephrotic syndrome. *Chung Hua Min Kuo Wei Sheng Wu Chi Mien I Hsueh Tsa Chih*, 19:169-176, 1985.
16. Shalhoub RJ: Pathogenesis of lipoid nephrosis: A disorder of T-cell function. *Lancet*, 2:556, 1974.
17. Ghiggeri GM, Candiano G, Ginevri F, Gusmano R, Ciardi MR, Perfumo F, Delfino G, Cuniberti C y Queirolo C: Renal selectivity properties towards endogenous albumin in minimal change nephropathy. *Kidney Int*, 32:69-77, 1987.
18. Sobel AT, Branallec AI, Blanc CJ y Lagrue GA: Physicochemical characterization of a vascular permeability factor produced by Con-A stimulated human lymphocytes. *J Immunol*, 119:1230-1234, 1977.
19. Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N, Suzuki S y Kurounme T: Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*, 41:157-160, 1985.

20. Tomizawa S, Suzuki S y Kuroume T: *The vascular permeability factor (VPF) and plasma inhibitory effect in minimal change nephrotic syndrome (MCNS) (abstr)*. Eighth International Congress of Nephrology, p. 141. Athens, 1981.
21. Lagrue G, Xheneumont S, Branellec A, Hirbec G y Weil B: A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine*, 23:37-40, 1975.
22. Tomizawa S, Suzuki S, Oguri M y Kuroume T: Studies of T lymphocyte function and inhibitory in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron*, 24:179-182 1979.
23. Schnaper HW y Aune TM: Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest*, 76:341-349, 1985.
24. Schnaper HW y Aune TM: Identification of the lymphokine soluble immune response suppressor in urine of nephrotic children. *J Clin Invest*, 76:341-349, 1985.
25. Cheng IKP, 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*.
26. Lin CY y Hsu HC: *Histopathological and immunological studies in spontaneous remission of nephrotic syndrome after intercurrent measles infection*. *Nephron*, 42:110-115, 1986.
27. Meadow SR y Sarsfield JK: Steroid-responsive and nephrotic syndrome and allergy: Clinical studies. *Arch Dis Child*, 56:509-516, 1981.
28. Tomlanovich S, Vincenti F, Amend W, Biava C, Melzer J, Feduska N y Salvatierra O: *Is Cyclosporine Effective in Preventing Recurrence of Immune-Mediated Glomerular disease After Renal Transplantation?*
29. Meyrier A, Simon P, Perret G y Condamin McMeyrier: *Ciclosporine in autoimmune disease*. Berlin-Springer-Verlag, 1985.
30. Lagrue G, Laurent J, Belgiti D y Robeva R: *Lancet*, 692-693, 1986. *New Eng J Med*, vol. 321, pp. 1725, 1989.
31. Borel F: Comparative study of *in vitro* and *in vivo* drug effects on cell mediated cytotoxicity. *Immunology*, 31:631-41, 1976.
32. Barry D y Kahan: Drug Therapy: Cyclosporine, 1725. *New Engl J of Med*, vol. 321, pp. 1725, 1989.
33. Tejani A, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ y Kharwar MR: *Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children*. 33:729-734, 1988.
34. Schrijver G, Wetzels JFM, Roben JCM, Assmann KJM, Koene RAP y Berden JHM: *Antiproteinuric Effect of Cyclosporine A in Passive Antiglomerular Basement Membrane Nephritis in the Mouse*.
35. Neild GN, Ivory K y Mizamatsu M: *Clin Exp Immunol*, 52:586, 1983.
36. Mayrier A, Condamin MC y Simon P: Treatment with cyclosporine of adult idiopathic nephrotic syndrome resistant to corticosteroids and other immunosuppressants. *Transplantation Proceedings*, 259-261, 1988.
37. Hoyer y cols.: Report experience with cyclosporin treatment in children with idiopathic nephrotic syndrome (INS). *The Lancet*, september 20, p. 692, 1986.
38. Ponticelli C y Rivolta E: Cyclosporine in nephrotic syndrome. *Transplantation Proceedings*, vol. 20, n.º 3, suppl. 4 (june), pp. 253-258, 1988.
39. Remuzzi G y Bertani T: Renal vascular and thrombotic effects of cyclosporine. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 13, n.º 4 (april), pp. 261-272, 1989.
40. Tomlanovich H, Golbetz M, Perloth Es y Myers BD: Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 13, n.º 5 (november), pp. 332-37, 1986.
41. Meyer-Lehnert H y Schrier RW: Cyclosporine A enhances vasopressin-induced Ca<sup>2+</sup> mobilization and contraction in mesangial cell. *Kidney International*, vol. 34, pp. 87-89, 1988.
42. Berg KJ, Forre O, Djoeseland O, Mikkelsen M, Narverud J y Rugsstad HE: Renal side effects of high and low cyclosporin A doses in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Nephrology*, vol. 31, n.º 5:232-238, 1989.
43. Howard Austin Illa A, Palestine AG, Sabnis SC, Balow JE, Preuss HG, Nussenblatt RB y Antonovych TT: Evolution of cyclosporin nephrotoxicity in patients treated for autoimmune uveitis. *Am J Nephrol*, 9:392-402, 1989.
44. Brandis M, Burghard R, Leititis J, Zimmerhackl B, Hildebrandt F y Helmchen U: cyclosporine A for treatment of nephrotic syndromes. *Transplantation Proceedings*, vol. 20, n.º 3, suppl. 4 (june), pp. 275-279, 1988.