

Acción novedosa de la aldosterona en la nefrotoxicidad por ciclosporina

Jazmin M. Pérez-Rojas,* Norma A. Bobadilla*

* Unidad de Fisiología Molecular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

Novel action of aldosterone in CsA nephrotoxicity

ABSTRACT

Calcineurin inhibitors are helpful immunosuppressive agents in clinical practice. Thanks to their lower cost respect with new immunosuppressive therapy, calcineurin inhibitors in our country continue being the most used treatment in solid organ transplant recipients or patients with autoimmune disease. In the 80's decade cyclosporine A (CsA) was introduced as the first calcineurin inhibitor transforming the immunosuppression therapy. Up to date, many articles evaluating beneficial and adverse effects of CsA have been published. In this review, basic aspects and actions of CsA are analyzed together with studies from our laboratory that pointed out the pathophysiological role of aldosterone as a mediator of functional and structural changes that are observed in CsA nephrotoxicity. Based in our findings, we proposed that in CsA nephrotoxicity, the aldosterone mediates renal vasoconstriction and enhances TGFβ expression promoting the development of nephrotoxicity. Finally, results from our laboratory and others allow us to suggest that aldosterone receptors blockade with spironolactone or eplerone could be a pharmacological therapy to reduce or prevent acute and chronic CsA nephrotoxicity in transplant recipients.

Key words. Spironolactone. Acute and chronic nephrotoxicity.

MECANISMO DE ACCIÓN POR CICLOSPORINA A

Los linfocitos T son glóbulos blancos especializados que se producen o maduran en diferentes tejidos linfoides y se encargan de eliminar antígenos de superficie (como toxinas, bacterias, virus, tejidos trasplantados, fármacos, etc.). Los receptores de membrana de

RESUMEN

Los inhibidores de calcineurina son los agentes inmunosupresores más potentes con los que se cuenta en la práctica clínica, y gracias a su bajo costo respecto a las nuevas terapias inmunosupresoras, en nuestro país continúan siendo los agentes terapéuticos más utilizados para el manejo de pacientes con enfermedades autoinmunes o que reciben trasplantes. En la década de los 80's se introdujo la ciclosporina A (CsA) como primer inhibidor de calcineurina, lo cual revolucionó la terapia inmunosupresora. Desde entonces se han publicado muy variados artículos donde se han evaluado los efectos benéficos y deletéreos de estos inhibidores; específicamente nos enfocaremos a revisar las acciones de CsA y, en particular, los resultados de nuestro laboratorio que muestran el papel fisiopatológico que juega la aldosterona como mediador de los cambios funcionales y estructurales que se observan en la nefrotoxicidad por ciclosporina. Específicamente su participación en promover la vasoconstricción renal asociada a CsA y en el desarrollo de fibrosis al inducir la expresión de TGFβ. Por lo tanto, nuestros resultados y los de otros autores nos permiten proponer el bloqueo de los receptores de aldosterona con espironolactona o eplerone como un tratamiento farmacológico útil para reducir la incidencia de nefrotoxicidad aguda y crónica, inducida por CsA en pacientes con enfermedades autoinmunes o que reciben trasplante de órganos.

Palabras clave. Espironolactona. Nefrotoxicidad aguda y crónica.

células T (RCT) detectan al antígeno, esto inicia una serie de eventos que resulta en la estimulación del crecimiento y proliferación de los linfocitos T. Una vez que el RCT es activado, esto promueve aumento en los niveles de calcio citosólico y la concomitante activación de la fosfatasa de calcineurina. La calcineurina desfosforila al factor activador nuclear de la transcripción de células T (NFAT). Como se muestra en la figura 1A, una

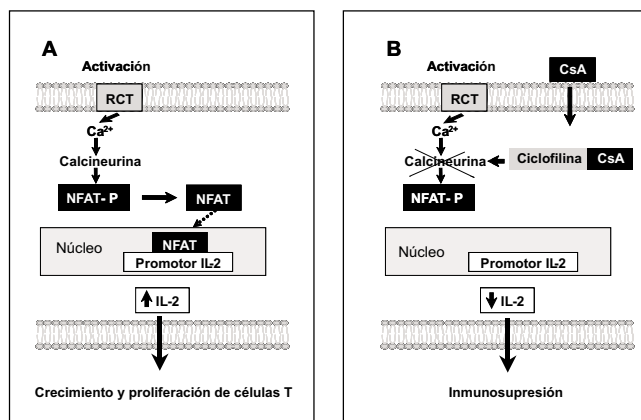


Figura 1. Mecanismo de inmunosupresión por ciclosporina. Receptor de células T (RCT), factor activador nuclear de la transcripción de células T desfosforilado (NFAT) y fosforilado (NFAT-P), interleucina 2 (IL-2).

vez que este factor es desfosforilado es entonces translocado al núcleo y puede promover la transcripción de algunas citocinas entre las que se encuentra la interleucina-2 (IL-2) que es la proteína encargada del crecimiento y proliferación de células T. En cambio, como muestra la figura 1B, la CsA es una molécula liposoluble que difunde fácilmente al interior de la célula y en el citoplasma se une con la ciclofilina, la formación de este complejo inhibe en forma selectiva la actividad fosfatasa de la calcineurina, evitando la desfosforilación del NFAT y su translocación al núcleo.¹ Por lo tanto, el efecto inmunosupresor de CsA está mediado por disminuir la producción de IL-2 y mantener a los linfocitos T en la fase G₀ del ciclo celular.

CICLOSPORINA A COMO INMUNOSUPRESOR

La introducción de CsA como agente inmunosupresor aumentó en forma considerable la sobrevida tanto de los pacientes trasplantados como del injerto. En la figura 2 se muestra la capacidad inmunosupresora de CsA en comparación con la terapia convencional (azatioprina-prednisona-metilprednisolona) sobre la sobrevida de pacientes con trasplante renal así como del injerto. Para los pacientes trasplantados recibieron tratamiento con CsA, la sobrevida fue de 99% entre el primer y quinto año posttrasplante, mientras que la sobrevida con la terapia convencional fue de 88 y 78%, respectivamente. Las diferencias fueron más evidentes en la sobrevida del injerto, de 95% en el primer año y 83% en el quinto año para los pacientes tratados con CsA, y de 80 y 60%, respectivamente, para los pacientes que recibieron terapia convencional.^{2,3}

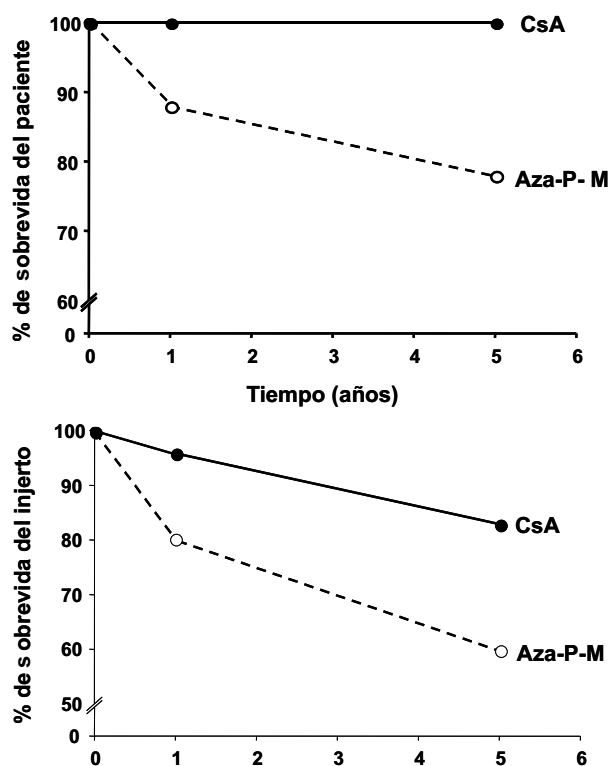


Figura 2. Efecto de la introducción de ciclosporina (CsA) sobre la sobrevida del injerto y del paciente con trasplante renal, comparada con la terapia convencional azatioprina, prednisona y metilprednisolona (Aza-P-M).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE CICLOSPORINA A

Aunque los beneficios de CsA han sido evidentes, su uso a largo plazo se encuentra limitado por sus efectos secundarios como: disfunción renal aguda y crónica, hipertensión, desórdenes electrolíticos (hiperkalemia, hipomagnesemia e hipocalcemia), acidosis tubular, síndrome urémico hemolítico e incapacidad para concentrar la orina. Sin embargo, la nefrotoxicidad es la más frecuente y de mayor relevancia desde el punto de vista clínico.⁴ En un estudio recientemente publicado en el *New England Journal of Medicine*, Nankivell, *et al.* mostraron que después de 10 años de tratamiento con inhibidores de calcineurina, 100% de los pacientes trasplantados presentan nefrotoxicidad.⁵

Se han descrito dos formas de nefrotoxicidad: la aguda o moderada y la crónica o severa, las cuales dependen del tiempo de administración del fármaco, así como de la dosis utilizada. Se ha observado que la nefrotoxicidad aguda es reversible al disminuir la dosis de CsA o suspender el fármaco; sin embargo, esto puede conducir al rechazo del injerto. En cambio, la nefrotoxicidad crónica, que se

desarrolla con el tratamiento a largo plazo con CsA, se caracteriza por la presencia de lesiones estructurales en el tejido renal como lo son arteriopatía y fibrosis tubulointersticial, siendo esta última irreversible.^{1,6,7}

Los modelos en animales han sido muy útiles para estudiar los mecanismos involucrados en el desarrollo de daño renal inducido por CsA. En los roedores se pueden reproducir los dos tipos de nefrotoxicidad que se observan en el humano. El modelo de nefrotoxicidad aguda se induce al administrar dosis repetidas de CsA⁸ mientras que el modelo de nefrotoxicidad crónica se obtiene con la administración de dosis repetidas de CsA juntamente con alimentación con dieta baja en sodio⁹ la ingesta baja en sodio activa al sistema renina angiotensina, lo que aumenta la susceptibilidad a la CsA en los roedores y la aparición de lesiones estructurales características que se observan en el humano.

NEFROTOXICIDAD INDUCIDA POR CICLOSPORINA A

Existen trabajos en los que se ha determinado la hemodinámica glomerular en forma experimental por medio de estudios de micropunción renal; se ha observado que la CsA produce vasoconstricción tanto en la arteriola aferente como en la eferente, siendo más importante la constricción preglomerular, lo que provoca disminución del flujo plasmático renal (QA). También se ha demostrado disminución en el coeficiente de ultrafiltración (Kf). La reducción de estos dos parámetros hemodinámicos da como resultado una disminución significativa de la filtración glomerular por nefrona, la cual se refleja en la filtración glomerular total.¹⁰⁻¹² Por lo tanto, en humanos y animales, la reducción de la filtración glomerular es el hallazgo característico de la presencia de nefrotoxicidad aguda.

Mecanismos de nefrotoxicidad aguda inducida por ciclosporina A

- **Factores vasoactivos.** La vasoconstricción renal inducida por CsA parece ser el resultado de un desequilibrio en la liberación de factores vasoactivos; por una parte, la CsA induce aumento de factores vasoconstrictores como endotelina,¹³ tromboxano,¹⁴ angiotensina II,^{8,15} así como disminución de factores vasodilatadores como prostaciclina⁸ y óxido nítrico, aunque existe controversia con este último.^{16,17} Estudios recientes de nuestro laboratorio y otros

han mostrado que la CsA aumenta los niveles de RNAm de la sintasa de óxido nítrico endotelial, y que la inhibición crónica de la síntesis de óxido nítrico en ratas con nefrotoxicidad aguda produce mayores alteraciones tanto funcionales como estructurales que en las ratas normales, lo que sugiere fuertemente que la producción de óxido nítrico (ON) es normal y contrarresta la vasoconstricción renal observada en este tipo de nefrotoxicidad.^{11,18,19}

- **Formación de radicales libres.** Estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la CsA aumenta la formación de radicales libres que se inducen durante el fenómeno de hipoxia, la cual se presenta como consecuencia de la vasoconstricción renal inducida por CsA y también se ha sugerido que este inmunosupresor altera el microambiente celular e induce en forma directa estrés celular.

Además del aumento en la formación de radicales libres, Tariq, *et al.* mostraron que la CsA disminuye el contenido renal de glutatión; esta molécula sirve para contrarrestar la formación de radicales libres. Estos autores también mostraron que el uso de antioxidantes en este tipo de nefrotoxicidad restableció la cantidad de glutatión, lo que sugiere que la CsA, al aumentar la producción de radicales libres, también altera la producción de las enzimas antioxidantes.²⁰ En consecuencia, la administración de antioxidantes en la nefrotoxicidad aguda experimental ha mostrado ser efectiva para reducir los efectos tóxicos de CsA,^{20,21} pero este efecto benéfico no ha sido bien explorado en pacientes trasplantados.²²

- **Sistema nervioso simpático (SNS).** La estimulación adrenérgica inducida por CsA da por resultado el aumento de norepinefrina, bloqueo de calcineurina neuronal y elevación de catecolaminas plasmáticas.²³ Sin embargo, el bloqueo del SNS ha mostrado resultados contradictorios; aunque en un estudio el bloqueo farmacológico del SNS previno los cambios hemodinámicos inducidos por CsA,²⁴ en otro la denervación no previno la disfunción renal en ratas tratadas con CsA.²⁵

Mecanismos de nefrotoxicidad crónica inducida por ciclosporina A

En cuanto a los factores que causan el desarrollo de las alteraciones estructurales en la nefrotoxicidad crónica por CsA, se han propuesto al menos tres factores importantes:

- 1. Activación del Sistema Renina Angiotensina.** El aumento de angiotensina II no sólo aumenta la vasoconstricción renal y promueve los procesos fibróticos a través de la activación de los receptores AT1, sino que también incrementa los niveles de aldosterona.^{26,27}
- 2. Hipoxia.** Al igual que en la nefrotoxicidad aguda, en la crónica se presenta mayor vasoconstricción renal y, por lo tanto, mayor grado de hipoxia, lo que trae como consecuencia la formación de radicales libres que inducen daño celular y promueven apoptosis, contribuyendo a mayor daño tisular.^{24,28-30}
- 3. Sobreexpresión del factor de crecimiento transformante beta (TGFβ).** El TGFβ es una citosina que promueve fibrosis en la mayoría de las enfermedades crónicas del riñón y de otros órganos. En este modelo de nefropatía, previamente se demostró que CsA aumenta los niveles de expresión de TGFβ, promoviendo fibrosis renal a través de la inducción de aumento de proteínas de matriz extracelular como colágena y fibronectina.^{27,31-34}

Maniobras para reducir la nefrotoxicidad por ciclosporina A

Se han estudiado varias maniobras para reducir la nefrotoxicidad aguda por CsA; por ejemplo, la administración de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II,^{10, 27} bloqueadores de los receptores de endotelina³⁵⁻³⁷ e inhibidores de tromboxano^{14,38} dentro de estos tratamientos, la inhibición de los receptores de endotelina ha sido el tratamiento farmacológico más efectivo para reducir la vasoconstricción renal inducida por CsA. Hemos mostrado, además, que la dexametasona previene la vasoconstricción renal inducida por CsA, lo que se acompañó con aumento en los niveles de RNAm de eNOS.³⁹ En un estudio poste-

rior, observamos que la administración de nifedipina, bloqueador de los canales de calcio, evitó la disminución de la función renal inducida por CsA, efecto que al parecer fue el resultado de mayor biodisponibilidad de ON.⁴⁰ Adicionalmente, la administración de L-arginina, el precursor de ON, previno las alteraciones hemodinámicas inducidas por CsA.^{41,42}

Estos resultados comprueban que las maniobras que aumentan la síntesis y biodisponibilidad de ON revierten o reducen la nefrotoxicidad aguda por CsA, probablemente porque la estimulación de la síntesis de ON puede contrarrestar la acción de los factores vasoconstrictores, aun cuando esta vía parece no ser alterada por CsA.

Con respecto a la nefrotoxicidad crónica, en el cuadro 1 se detallan cada uno de los estudios donde se evaluaron diferentes maniobras farmacológicas con el propósito de reducir o revertir la nefrotoxicidad crónica por CsA, entre las que se encuentran el bloqueo de los receptores de angiotensina II,^{26,27} la administración del factor de crecimiento del endotelio vascular,⁴³ el efecto del polisulfato de pentosan, el cual es un fármaco con propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas⁴⁴ y la suplementación con magnesio, pero los resultados no han sido del todo satisfactorios, ya que en la mayoría de los casos sólo se reduce en forma parcial el daño estructural, pero no se consigue el restablecimiento de la función renal o viceversa. Aunque la suplementación con magnesio parece mejorar la función y la estructura renal en forma parcial, tal como se observa en el cuadro 1, en nuestro laboratorio no hemos observado hipomagnesemia en las ratas con nefrotoxicidad aguda o crónica como este grupo previamente reportó.⁴⁵

ALDOSTERONA

Hallazgos recientes en otro tipo de nefropatías crónicas e información reciente de nuestro laborato-

Cuadro 1. Efecto de diferentes tratamientos farmacológicos para reducir la nefrotoxicidad crónica por CsA.

Tratamiento	Función renal (FR)	Daño renal	Referencia
Losartán	Acentuó la caída de la FR	Reducción parcial del daño	Thomas, et al. ²⁹
BQ123	Mejoría parcial	Reducción parcial del daño	Hunley T, et al. ³⁷
Polisulfato de pentosan	Sin mejoría	Reducción parcial del daño	Schwedler S, et al. ⁴⁴
Factor de crecimiento del endotelio vascular	Sin mejoría	Reducción parcial del daño	Kang D, et al. ⁴³
L-arginina	Mejoría parcial	Reducción parcial del daño	Kang D, et al. ⁴²
Suplemento de magnesio	Recuperación de la FR	Reducción parcial del daño	Asai T, et al. ⁴⁵
Espironolactona	Recuperación de la FR	Reducción parcial del daño	Feria I, et al. ³¹

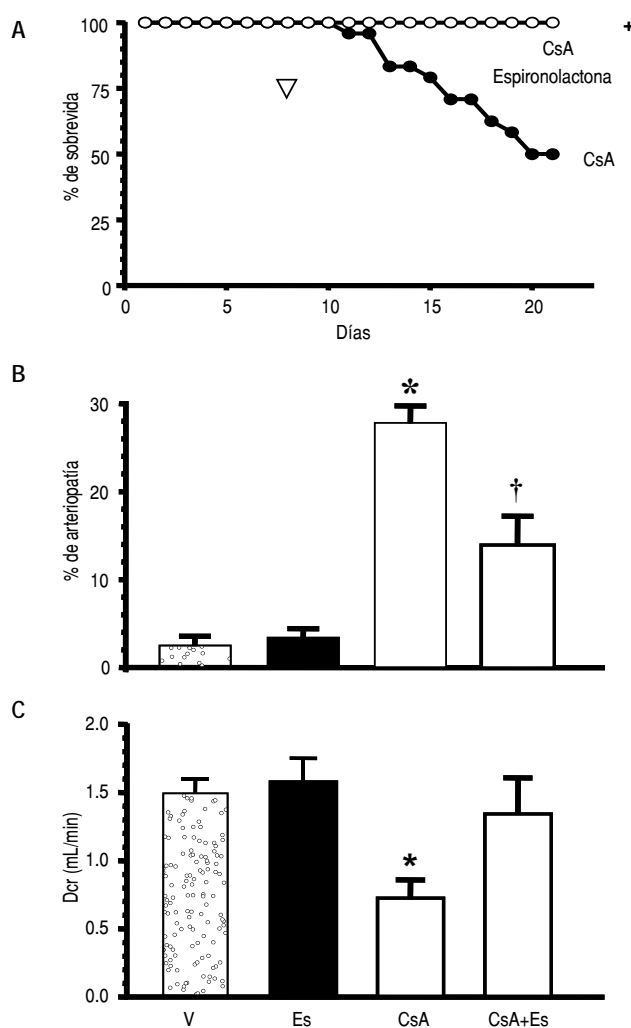


Figura 3. Bloqueo de los receptores de aldosterona con espironolactona (Es), en la nefrotoxicidad crónica por CsA. A) La espironolactona aumentó el porcentaje de supervivencia de los animales con toxicidad por CsA. B) La espironolactona redujo la arteriopatía en la nefrotoxicidad crónica por CsA. C) El bloqueo de los receptores de aldosterona previno la disfunción renal cuantificada por la depuración de creatinina (DCr).

rio sugieren que el bloqueo de los receptores de mineralocorticoides con espironolactona podría ser una terapia farmacológica útil en la prevención de la toxicidad crónica por ciclosporina.

La aldosterona es un mineralocorticoide cuya función principal es el mantenimiento del volumen extracelular a través del aumento de la reabsorción de sal y la secreción de potasio en el túbulo distal y colector. Este mineralocorticoide es sintetizado por la sintasa de aldosterona en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales, aunque también esta enzima se ha observado en otros tejidos incluyendo el riñón. Debido a la solubilidad de la aldosterona en los lípidos, ésta

difunde fácilmente al interior de las células donde interactúa con el receptor mineralocorticoide y a esta acción se le conoce como "efecto genómico" de la aldosterona. La mayoría de las acciones conocidas de la aldosterona, tanto en células epiteliales como no epiteliales, son mediadas a través de la activación de los receptores mineralocorticoides, los cuales son capaces de regular la expresión y transcripción de diversos genes. Una vez que el complejo aldosterona-receptor viaja al núcleo, se une a diferentes regiones promotoras de diversos genes que contienen elementos de respuesta a mineralocorticoides; los genes más conocidos regulados por la aldosterona son los que codifican para el transportador sodio: cloro (TSC), subunidad alfa del canal de sodio (ENaC), canal epitelial de potasio (ROMK) y ATPasa sodio-potasio localizados en el túbulo distal y en el túbulo colector.⁴⁶⁻⁴⁸ El aumento en la expresión de estas proteínas produce la acción clásica de la aldosterona, que es aumentar la reabsorción de sodio y la secreción de potasio; este efecto no es inmediato y tarda más de 45 minutos, alcanzando el efecto máximo después de varias horas.⁴⁹

Además de la presencia de los receptores mineralocorticoides en el túbulo distal y colector, éstos también se encuentran en miocitos, cerebro y endotelio vascular.⁵⁰

Se conoce que los glucocorticoides y mineralocorticoides tienen la misma afinidad por los receptores de aldosterona, además de que los primeros son más abundantes que los segundos, por lo que la especificidad para que la aldosterona se una a su receptor es mediada por la presencia de la enzima 11 β -deshidrogenasa hidroesteroidea (11 β HSD2), que degrada a los glucocorticoides permitiendo que sólo la aldosterona se una a su receptor; por lo tanto, la presencia de esta enzima es esencial para que la aldosterona ejerza sus efectos. En el tejido renal, esta enzima se encuentra principalmente en el epitelio del túbulo distal y colector, pero también se ha observado en el epitelio y endotelio glomerular. Por otra parte, estudios recientes muestran que la inhibición selectiva de la 11 β HSD2 induce sobreexpresión de receptores de angiotensina y modificación del tono vascular.⁵⁰ Estas observaciones, junto con la presencia de la sintasa de aldosterona en diferentes tejidos, sugieren que ésta ejerce acciones locales en diversos órganos independientes de su acción clásica conocida.

Otras acciones de la aldosterona son las conocidas como efectos no genómicos. En líneas celulares de leucocitos mononucleares humanos, células del músculo liso vascular y cardiomiocitos,⁵¹ se ha observado que la aldosterona puede producir acciones

rápidas (en segundos) que se caracterizan por aumento en los niveles de trifosfato inositol (IP3) y calcio intracelular, así como disminución de la actividad de la proteína cinasa C (PKC) y la activación de la bomba $\text{Na}^+\text{K}^+/\text{AT}$ pasa,⁵⁰ por lo que se ha propuesto que la aldosterona ejerce efectos directos sin modificar la transcripción de genes, lo que se ha denominado “efectos no genómicos” de la aldosterona, que parecen ser mediados por receptores de membrana aún no identificados.⁵²

Aldosterona en la progresión de enfermedades cardiovasculares y renales

Estudios recientes en humanos y animales han mostrado que la aldosterona participa en la hipertrofia y fibrosis cardiovascular. Se ha observado una mayor incidencia de hipertrofia vascular en pacientes con hiperaldosteronismo que presentan valores bajos de angiotensina II.⁵³ De manera interesante, la inhibición de los receptores de aldosterona con espironolactona redujo en 30% la mortalidad de pacientes con insuficiencia cardíaca.⁵⁴ Desde el punto de vista renal, recientemente se reportó que la infusión de aldosterona en ratas normales induce sobreexpresión de TGF β ,^{55,56} lo que sugiere que esta hormona podría participar en procesos fibróticos intrarrenales. Asimismo, en ratas espontáneamente hipertensas (SPHR) que desarrollan nefropatía maligna, Rocha, *et al.* mostraron que la inhibición selectiva de aldosterona previene la aparición de proteinuria y el desarrollo de glomeruloesclerosis.^{57,58} En un modelo clásico de progresión de daño renal, el modelo de ablación renal, Greene, *et al.*⁵⁵ mostraron que la aldosterona juega un papel importante en la progresión del daño renal.

Aldosterona en la nefrotoxicidad inducida por CsA

Como se mencionó anteriormente, la nefrotoxicidad por CsA es acompañada por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y tomando en consideración que durante esta nefropatía se produce aumento en la expresión de TGF β , factor que parece ser regulado por aldosterona; en un estudio reciente de nuestro laboratorio evaluamos si la aldosterona participaba en el desarrollo de nefrotoxicidad por CsA en la rata.³¹ Nuestro primer hallazgo fue que la sobrevida a 21 días de los animales a los que se les indujo nefrotoxicidad crónica por CsA aumentó de manera espectacular cuando se bloquearon los receptores de aldosterona con espironolactona como se muestra en la

figura 3A. A nivel renal, los principales cambios histológicos que se han observado en este modelo son la arteriopatía y la fibrosis túbulo-intersticial. La figura 3B representa el porcentaje de arteriopatía cuantificado en 100 arteriolas preglomerulares por grupo. Esta lesión fue casi inexistente en los grupos controles (vehículo y espironolactona); en cambio, en el grupo tratado con CsA, el porcentaje de arteriolas dañadas aumentó considerablemente, el cual se redujo a la mitad con el empleo concomitante de espironolactona.

Resultados similares fueron observados al evaluar la fibrosis túbulo-intersticial. El área con fibrosis en la corteza renal fue de 18% en las ratas con toxicidad por CsA y la espironolactona redujo en forma considerable el área de esta lesión (datos no mostrados). Con el objetivo de conocer los mecanismos responsables del efecto protector de espironolactona sobre las alteraciones estructurales inducidas por CsA, evaluamos la expresión génica de TGF β , fibronectina, colágena I y colágena IV, por análisis de Northern blot. La nefrotoxicidad crónica por CsA se asoció con sobreexpresión de estas proteínas, efecto que fue completamente revertido con el bloqueo de los receptores de aldosterona, sugiriendo que la expresión de TGF β es regulada por esta hormona mineralocorticoide.

Otro hallazgo particularmente interesante de nuestro estudio fue el efecto que ejerció la espironolactona sobre la función renal. Como era de esperarse, la administración crónica de CsA produjo disminución significativa de la función renal, que en este experimento en particular fue de 56%, como se muestra en la figura 3C. En cambio, la inhibición selectiva de los receptores de aldosterona con espironolactona previno completamente la disminución de la función renal en las ratas tratadas simultáneamente con CsA.

Nuestros resultados sugieren que la disfunción renal crónica inducida por CsA es mediada en buena parte por la aldosterona, ya que la espironolactona protegió al riñón de las alteraciones hemodinámicas inducidas por este inmunosupresor. Estudios preliminares de nuestro laboratorio muestran que el bloqueo de aldosterona también previene la nefrotoxicidad aguda por CsA, lo que se asoció con normalización del flujo sanguíneo renal. Por lo tanto, nuestros resultados sugieren fuertemente que la aldosterona modula el tono de la vasculatura renal. En apoyo a nuestros hallazgos existe evidencia de que esta hormona es capaz tanto de aumentar los niveles de fosfato inositol y de los receptores de angiotensina II como de alterar la respuesta vasodilatadora a acetilcolina.⁵⁹⁻⁶²

Con todo lo anteriormente expuesto existen dos posibilidades por las cuales la aldosterona pudiera in-

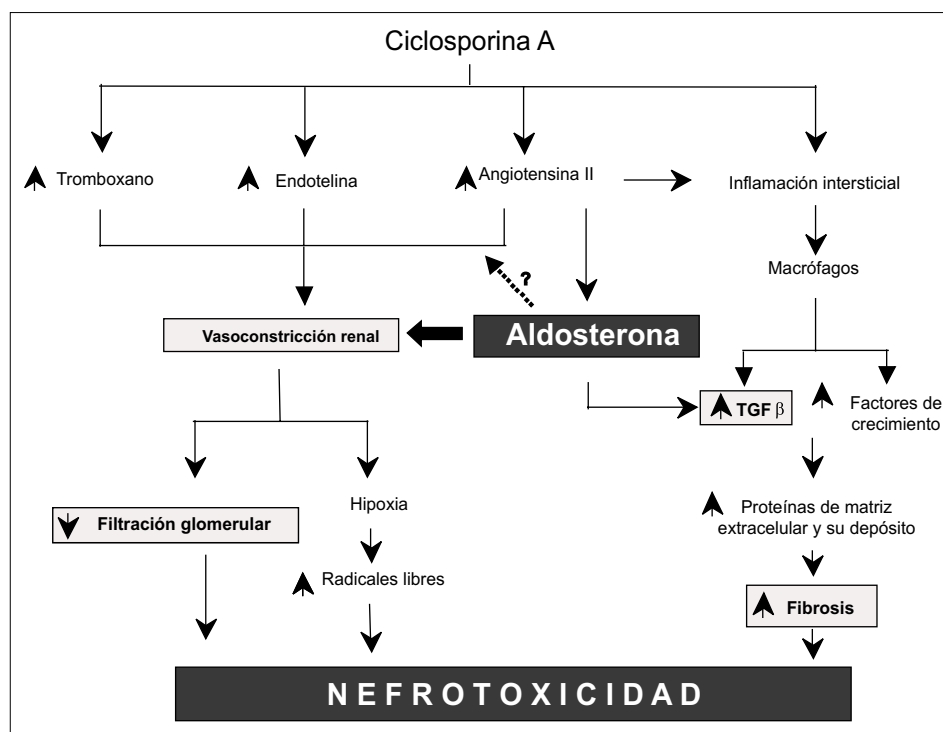


Figura 4. Diagrama que muestra las acciones de aldosterona en el desarrollo de la nefrotoxicidad por CsA.

tervenir en la regulación del tono vascular; una sería que esta hormona funcione como agente vasoactivo y otra que promueva la liberación de factores vasoconstrictores. Actualmente, nuestro laboratorio explora ambas posibilidades con el fin de profundizar el conocimiento que tenemos sobre las acciones de esta hormona tan particular en la vasculatura renal.

Finalmente, los resultados que obtuvimos con el bloqueo de los receptores de aldosterona con espironolactona y que son resumidos en el cuadro 1, nos permiten proponer el esquema que se muestra en la figura 4, en el cual se enfatiza la participación de la aldosterona en el establecimiento de la nefrotoxicidad por CsA.

Nuestra propuesta específica es que la aldosterona, más que la angiotensina II, produce efectos deletéreos mediante la alteración de diferentes vías. Por una parte, induce la expresión de TGFβ, una importante citosina profibrótica, que promueve el depósito de proteínas de matriz extracelular con el concomitante desarrollo de fibrosis; y por otra, la aldosterona promueve vasoconstricción renal y, en consecuencia, disminución de la filtración glomerular por un mecanismo aún no dilucidado. Además, la vasoconstricción también contribuye al establecimiento de fibrosis para aumentar la formación de radicales libres.

Por lo tanto, el empleo de espironolactona o eplerenona podría ser un tratamiento farmacológico útil

para reducir la incidencia de nefrotoxicidad aguda y crónica inducida por CsA en pacientes que reciben transplantes de órganos y con enfermedades autoinmunes.

AGRADECIMIENTOS

Los resultados que se presentan de nuestro laboratorio fueron llevados a cabo con el apoyo económico de CONACYT (40182/A1) y de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA IN208602-3). Jazmin Pérez Rojas es alumna del posgrado de Ciencias Biomédicas y es becaria de CONACYT.

REFERENCIAS

1. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333-46.
2. Najarian JS, Frey DJ, Matas AJ, Gillingham KJ, So SS, Cook M, Chavers B, Mauer SM, Nevins TE. Renal transplantation in infants. *Ann Surg* 1990; 212: 353-65.
3. European Best Practice Guidelines for renal transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl. 7): 1-85.
4. Kopp JB, Klotman PE. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 162-79.
5. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33.
6. Li C, Yang CW, Kim WY, Jung JY, Cha JH, Kim YS, et al. Reversibility of chronic cyclosporine nephropathy in rats after

- withdrawal of cyclosporine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F389-F398.
7. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. The differential diagnosis between rejection and cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1995; 52 (Suppl): S63-S69.
 8. Perico N, Benigni A, Bosco E, Rossini M, Orisio S, Ghilardi F, et al. Acute cyclosporine A nephrotoxicity in rats: which role for renin-angiotensin system and glomerular prostaglandins? *Clin Nephrol* 1986; 25 (Suppl 1): S83-S88.
 9. Rosen S, Greenfeld Z, Brezis M. Chronic cyclosporine-induced nephropathy in the rat. A medullary ray and inner stripe injury. *Transplant* 1990; 49: 445-52.
 10. Barros EJ, Boim MA, Ajzen H, Ramos OL, Schor N. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 1987; 32: 19-25.
 11. Bobadilla NA, Tapia E, Franco M, López P, Mendoza S, García-Torres R, et al. Role of nitric oxide in renal hemodynamic abnormalities of cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int* 1994; 46: 773-9.
 12. Thomson SC, Tucker BJ, Gabbai F, Blantz RC. Functional effects on glomerular hemodynamics of short-term chronic cyclosporine in male rats. *J Clin Invest* 1989; 83: 960-9.
 13. Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harvie BR, Ichikawa I, Hoover RL. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int* 1990; 37: 1487-91.
 14. Perico N, Benigni A, Zoja C, Delaini F, Remuzzi G. Functional significance of exaggerated renal thromboxane A2 synthesis induced by cyclosporin A. *Am J Renal Physiol* 1986; 251: F581-F587.
 15. Thomson AW, McAuley FT, Whiting PH, Simpson JG. Angiotensin-converting enzyme inhibition or aldosterone antagonism reduces cyclosporine nephrotoxicity in the rat. *Transplant Proc* 1987; 19: 1242-3.
 16. Diederich D, Yang Z, Luscher TF. Chronic cyclosporine therapy impairs endothelium-dependent relaxation in the renal artery of the rat. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1291-7.
 17. Vaziri ND, Ni Z, Zhang YP, Ruzics EP, Maleki P, Ding Y. Depressed renal and vascular nitric oxide synthase expression in cyclosporine-induced hypertension. *Kidney Int* 1998; 54: 482-91.
 18. Bobadilla NA, Gamba G, Tapia E, García-Torres R, Bolio A, López-Zetina P, Herrera-Acosta J. Role of NO in cyclosporin nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthases gene expression. *Am J Renal Physiol* 1998; 274: F791-F798.
 19. López-Ongil S, Laura M, Rodríguez-Puyol D, Rodríguez-Puyol M, Lamas S. Regulation of endothelial NO synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells. *Am J Renal Physiol* 1996; 271: H1072-H1078.
 20. Tariq M, Morais C, Sobki S, Al Sulaiman M, Al Khader A. N-acetylcysteine attenuates cyclosporin-induced nephrotoxicity in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 923-9.
 21. Jenkins JK, Huang H, Ndebele K, Salahudeen AK. Vitamin E inhibits renal mRNA expression of COX II, HO I, TGFbeta, and osteopontin in the rat model of cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant* 2001; 71: 331-4.
 22. Barany P, Stenvinkel P, Ottosson-Seeberger A, Alvestrand A, Morrow J, Roberts JJ, et al. Effect of 6 weeks of vitamin E administration on renal haemodynamic alterations following a single dose of neoral in healthy volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 580-4.
 23. Duruibe VA, Okonmah A, Pantan L, Blyden GT. Effect of cyclosporin A on rat kidney catecholamines. *Life Sci* 1990; 47: 255-61.
 24. Zhong Z, Connor HD, Yin M, Moss N, Mason RP, Bunzendahl H, et al. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 455-63.
 25. Elzinga LW, Rosen S, Burdmann EA, Hatton DC, Lindsley J, Bennett WM. The role of renal sympathetic nerves in experimental chronic cyclosporine nephropathy. *Transplant* 2000; 69: 2149-53.
 26. Pichler RH, Franceschini N, Young BA, Hugo C, Andoh TF, Burdmann EA, et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1186-96.
 27. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, Andoh TF. Angiotensin II blockade decreases TGF-beta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1997; 52: 660-73.
 28. Zhong Z, Arteel GE, Connor HD, Yin M, Frankenberg MV, Stachlewitz RF, et al. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *Am J Renal Physiol* 1998; 275: F595-F604.
 29. Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH, Shankland SJ, Couser WG, Bennett WM, et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int* 1998; 53: 897-908.
 30. Amore A, Emancipator SN, Cirina P, Conti G, Ricotti E, Bagheri N, Coppo R. Nitric oxide mediates cyclosporine-induced apoptosis in cultured renal cells. *Kidney Int* 2000; 57: 1549-59.
 31. Fera I, Pichardo I, Juárez P, Ramírez V, González MA, Uribe N, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int* 2003; 63: 43-52.
 32. Vieira JM, Jr., Noronha IL, Malheiros DM, Burdmann EA. Cyclosporine-induced interstitial fibrosis and arteriolar TGF-beta expression with preserved renal blood flow. *Transplant* 1999; 68: 1746-53.
 33. Ling H, Li X, Jha S, Wang W, Karetzkaya L, Pratt B, et al. Therapeutic role of TGF-beta-Neutralizing antibody in mouse cyclosporin A nephropathy: morphologic improvement associated with functional preservation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 377-88.
 34. Shihab FS, Yi H, Bennett WM, Andoh TF. Effect of nitric oxide modulation on TGF-beta1 and matrix proteins in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 2000; 58: 1174-85.
 35. Perico N, Dadan J, Remuzzi G. Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporine in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 76-83.
 36. Fogo A, Hellings SE, Inagami T, Kon V. Endothelin receptor antagonism is protective in vivo acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1992; 42: 770-4.
 37. Hunley TE, Fogo A, Iwasaki S, Kon V. Endothelin A receptor mediates functional but not structural damage in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1718-23.
 38. Torras J, Valles J, Sánchez J, Sabate I, Serón D, Carrera M, et al. Prevention of experimental cyclosporine nephrotoxicity by dietary supplementation with LSL 90202, a lysine salt of eicosapentaenoic acid. Role of thromboxane and prostacyclin in renal tissue. *Nephron* 1994; 67: 66-72.
 39. Bobadilla NA, Tapia E, Jiménez F, Sánchez-Lozada LG, Santamaría J, Monjardán A, et al. Dexamethasone increases eNOS gene expression and prevents renal vasoconstriction induced by cyclosporine. *Am J Renal Physiol* 1999; 277: F464-F471.
 40. Sánchez-Lozada LG, Gamba G, Bolio A, Jiménez F, Herrera-Acosta J, Bobadilla NA. Nifedipine prevents changes in nitric oxide synthase mRNA levels induced by cyclosporine. *Hypertens* 2000; 36: 642-7.
 41. Andoh TF, Gardner MP, Bennett WM. Protective effects of dietary L-arginine supplementation on chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant* 1997; 64: 1236-40.

42. Yang CW, Kim YS, Kim J, Kim YO, Min SY, Choi EJ, et al. Oral supplementation of L-arginine prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity in rats. *Exp Nephrol* 1998; 6: 50-6.
43. Kang DH, Kim YG, Andoh TF, Gordon KL, Suga SI, Mazzali M, et al. Post-cyclosporine-mediated hypertension and nephropathy: amelioration by vascular endothelial growth factor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F727-F736.
44. Schwedler SB, Bobadilla N, Striker LJ, Vaamonde CA, Herrera-Acosta J, Striker GE. Pentosan polysulfate treatment reduces cyclosporine-induced nephropathy in salt-depleted rats. *Transplant* 1999; 68: 1583-8.
45. Asai T, Nakatani T, Yamanaka S, Tamada S, Kishimoto T, Tashiro K, et al. Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism. *Transplant* 2002; 74: 784-91.
46. Kim GH, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14552-7.
47. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest* 1999; 104: R19-R23.
48. Seok JH, Hong JH, Jeon JR, Hur GM, Sung JY, Lee JH. Aldosterone directly induces Na, K-ATPase alpha 1-subunit mRNA in the renal cortex of rat. *Biochem Mol Biol Int* 1999; 47: 251-4.
49. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology. USA: Saunders; 2003, p. 1057-61.
50. Ngarmukos C, Grekin RJ. Non-traditional aspects of aldosterone physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E1122-E1127.
51. Christ M, Wehling M. Rapid actions of aldosterone: lymphocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Steroids* 1999; 64: 35-41.
52. Verrey F. Early aldosterone action: toward filling the gap between transcription and transport. *Am J Renal Physiol* 1999; 277: F319-F327.
53. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P, Canali C, Graniero GR, Palatini P, et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hyperterns* 1996; 27: 1039-45.
54. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
55. Hostetter TH, Rosenberg ME, Kren S, Greene EL. Aldosterone induces glomerular sclerosis in the remnant kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 6: 1016.
56. Juknevičius I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Renal Physiol* 2004; 286: F1059-F1062.
57. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT, Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hyperterns* 1998; 31: 451-8.
58. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791-800.
59. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522-7.
60. Schiffrin EL, Gutkowska J, Genest J. Effect of angiotensin II and deoxycorticosterone infusion on vascular angiotensin II receptors in rats. *Am J Physiol* 1984; 246: H608-H614.
61. Robert V, Heymes C, Silvestre JS, Sabri A, Swynghedauw B, Delcayre C. Angiotensin AT1 receptor subtype as a cardiac target of aldosterone: role in aldosterone-salt-induced fibrosis. *Hyperterns* 1999; 33: 981-6.
62. Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hyperterns* 1993; 21: 929-33

Reimpresos:

Dra. Norma A Bobadilla

Unidad de Fisiología Molecular
 Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
 Salvador Zubirán
 Vasco de Quiroga No. 15. Tlalpan
 14000, México, D.F.
 Tel: 525-485-2676
 Fax: 525-655-0382
 nab@biomédicas.unam.mx