

Una nueva percepción del papel de la aldosterona en la fisiopatología de la nefrotoxicidad crónica inducida por la ciclosporina.

Norma A. Bobadilla y Gerardo Gamba

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

RESUMEN

La ciclosporina A (CsA), un inhibidor de la calcineurina, ha mejorado la supervivencia de injertos del trasplante de órganos sólidos y su uso para manejar las enfermedades autoinmunitarias es cada vez más común. Si bien las tasas de supervivencia de pacientes y de injertos han aumentado, el uso clínico de la CsA es limitado ya que frecuentemente tiene efectos nefrotóxicos, que se pueden presentar en dos formas distintas y bien caracterizadas: nefrotoxicidad aguda y crónica. La forma aguda se caracteriza por vasoconstricción renal inducida por un desequilibrio en la liberación de sustancias vasoactivas, lo que conduce a una disfunción renal. Esta forma de nefrotoxicidad es reversible. La toxicidad crónica, por su parte, se caracteriza por vasoconstricción y daño estructural que incluye patologías de las arteriolas y fibrosis tubulointersticial, las cuales, por lo general no son reversibles. Los mecanismos de estos efectos perjudiciales no se conocen con exactitud, aunque, en los últimos años, se han hecho grandes avances. En este artículo revisamos la literatura actual sobre la patogenia y las estrategias de tratamiento que se han utilizado para mejorar el daño renal causado por la nefrotoxicidad crónica por CsA. Recientemente se ha sugerido que la aldosterona juega un papel central en la patogenia de la nefrotoxicidad causada por CsA y que la espironolactona puede ser útil para prevenirla. Se discuten estos resultados y el uso del bloqueo de los receptores de mineralocorticoides.

Palabras Clave: Factores vasoactivos, fármacos anti-inflamatorios, agentes antifibróticos, receptores de mineralocorticoides, espironolactona

ABSTRACT

Cyclosporine A (CsA) is a calcineurin inhibitor widely used to prevent organ transplant rejection and for treating autoimmune diseases. Since CsA introduction, organ transplant and patient survival significantly increased and this outcome has not been modified by the new immunosuppressive agents. The long use of CsA, however, has been limited because of its nephrotoxic side effect. Two forms of renal toxicity have been described, the acute and the chronic toxicity. Acute nephrotoxicity is characterized by renal dysfunction produced by an increase in vasoconstrictor factors that is reversible if CsA dose is reduced or even more if it is withdrawn. Whereas, chronic CsA nephrotoxicity is characterized by renal vasoconstriction and the concomitant development of arteriopathy and tubulo-interstitial fibrosis. This form is non-reversible and might progress to chronic renal insufficiency. Although the exact mechanisms by which CsA induced renal damage are not completely established, several advances have been made to prevent CsA nephrotoxicity. This review discusses the pathophysiology and the pharmacological strategies proved to reduce this CsA nephropathy, emphasizing the studies that have concentrated to study the effect of mineralocorticoid receptors blockade during the renal injury induced by CsA.

Key Words: Vasoactive factors, anti-inflammatory drugs, antifibrotic agents, mineralocorticoid receptors, spironolactone

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal constituye actualmente la terapia más efectiva para el tratamiento de patologías renales

irreversibles como la insuficiencia renal crónica terminal. El éxito logrado en las últimas décadas en la supervivencia de pacientes e injertos ha dependido en gran medida del desarrollo y el uso clínico de fármacos inmunosupresores de probada eficacia. Indudablemente el principal impacto se dio en la década de los ochentas con la introducción al mercado de la ciclosporina (CsA), un inhibidor de calcineurina ⁽¹⁾, que permitió una reducción significativa de la incidencia de eventos de rechazo agudo y una mejoría en la supervivencia del paciente y del injerto a un año.

La acción inmunosupresora de la CsA esta mediada por la formación de un complejo con la ciclosporina que inhibe en forma selectiva la actividad fosfatasa de la calcineurina, evitando la defosforilación del factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT1, por sus siglas en inglés) y su translocación al núcleo. El NFAT1 es una proteína reguladora que aumenta la transcripción y producción de interleucina 2 (IL-2) y de otras citocinas que promueven el crecimiento y la proliferación de los linfocitos T y B

⁽²⁾. Por lo tanto, el efecto inmunosupresor de la CsA es mediado por inhibir a la calcineurina y con ello la producción de IL-2 lo que mantiene a los linfocitos T en la fase G₀ del ciclo celular ⁽¹⁾. Otro fármaco inmunosupresor que también inhibe a la calcineurina es el tacrolimus el cual forma un complejo con la inmunofilina FK-12. Por lo tanto la CsA y el tacrolimus también son conocidos como inhibidores de la calcineurina.

Los beneficios terapéuticos de los inhibidores de la calcineurina en los trasplantes y en las enfermedades autoinmunes desafortunadamente han sido limitados por la presencia de efectos secundarios tales como la nefrotoxicidad, hipertensión, hiperpotasemia y por un incremento en el riesgo de episodios cardiovasculares ⁽³⁾. La complicación más grave de los inhibidores de la calcineurina es la nefrotoxicidad, que puede aparecer en circunstancias tanto de trasplante como de no trasplante ⁽⁴⁾⁽⁵⁾. La importancia de este efecto adverso fue manifestada en el estudio de Nankivell y cols. ⁽⁶⁾ donde demostraron que, después de 10 años de tratamiento con inhibidores de la calcineurina, básicamente todos los pacientes trasplantados presentaron nefrotoxicidad crónica.

Se han descrito dos formas de toxicidad renal por CsA: la nefropatía aguda y la crónica. La forma aguda se caracteriza por una vasoconstricción renal inducida por un desequilibrio en la liberación de sustancias vasoactivas, las cuales a su vez producen una caída en la función renal. Esta forma de toxicidad se presenta

como insuficiencia renal aguda reversible cuando se reduce o suspende la administración de CsA. Por su parte, la forma crónica de nefrotoxicidad se caracteriza no sólo por vasoconstricción renal, sino también por el desarrollo de daño estructural que incluye arteriopatía y fibrosis tubulointersticial irreversible. Este tipo de nefrotoxicidad es progresiva y puede llevar al desarrollo de insuficiencia renal terminal ⁽⁷⁾⁽⁶⁾. Esta revisión se centra en los estudios realizados con CsA debido a que la mayoría de las publicaciones que abordan el aspecto de la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina se han llevado a cabo en su mayoría con este fármaco.

Mecanismos de nefrotoxicidad por CsA

Los modelos experimentales de nefrotoxicidad por CsA en ratas han sido útiles para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la toxicidad renal. Las formas aguda y crónica de la nefrotoxicidad por CsA se pueden reproducir en esa especie. La forma aguda se induce mediante la administración de dosis repetidas de CsA por inyección subcutánea con dosis que varían de 15 a 50 mg/kg/día en intervalos de 7 a 28 días. El modelo crónico requiere que, además de la administración de CsA en dosis similares durante al menos 15 días, se alimente a los animales con una dieta baja en sodio ^{(8-10)(11,12)}, lo que sugiere que en las ratas se necesita activar el sistema renina-angiotensina-aldosterona para inducir el daño estructural inducido por CsA que se observa en el humano. En los modelos descritos anteriormente, la hemodinámica glomerular analizada mediante técnicas de micropunción renal mostró que la administración de CsA está asociada a la vasoconstricción de arteriolas aferentes y eferentes, siendo mayor la vasoconstricción preglomerular, lo que ocasiona una reducción significativa del flujo plasmático renal (QA). También la CsA produce una reducción en el coeficiente de ultrafiltración (Kf). La disminución en estas dos variables hemodinámicas da como resultado una reducción significativa en la tasa de filtración glomerular por nefrona y por lo tanto, se produce la disfunción renal característica de la nefrotoxicidad por CsA ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. El mecanismo exacto mediante el cual la CsA induce la vasoconstricción renal no ha sido descrito. Algunos estudios indican que la disfunción vascular inducida por la CsA es el resultado de un incremento en los factores vasoconstrictores que incluyen a la endotelina ⁽¹⁶⁾, el tromboxano ⁽¹⁷⁾ y la angiotensina II ^(18,19), así como de ^(18,19)una reducción

en los factores vasodilatadores tales como la prostaciclina⁽¹⁸⁾ y el óxido nítrico (NO)^{(20) (21) (15) (14) (22)}. Por lo tanto, la vasoconstricción renal parece ser el resultado de un desequilibrio en la liberación de sustancias vasoactivas. Se han asociado varios factores con el desarrollo del daño estructural durante la nefrotoxicidad crónica por CsA. Estos son: 1) la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: se conoce que la acción que ejerce la angiotensina II, a través de su unión a los receptores de angiotensina AT1, no sólo participa en la vasoconstricción renal, sino que también promueve los procesos fibróticos y la liberación de aldosterona^{(23) (24)}; 2) la hipoxia renal que se produce por la vasoconstricción renal inducida por la CsA lleva a la formación de especies reactivas de oxígeno que causan daño^(14,22) y promueven la muerte celular por apoptosis^{(25) (26)}; y 3) el aumento en la concentración del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) promueve la fibrosis renal al incrementar la producción y reducir la degradación de proteínas de la matriz extracelular^(11;24;27;28).

Estrategias de tratamiento para prevenir o reducir la nefrotoxicidad crónica por CsA

Por su bajo costo y su potente acción inmunosupresora, los inhibidores de calcineurina continúan siendo los fármacos de primera elección en varios países incluyendo el nuestro, desafortunadamente su uso a largo plazo se encuentra limitado por sus efectos tóxicos, por lo que varios grupos han estudiado estrategias potenciales de tratamiento para prevenir o reducir la nefrotoxicidad por CsA. Como se mencionó anteriormente, la toxicidad aguda es reversible, mientras que la toxicidad crónica en la que se presentan cambios histológicos es irreversible y aumenta el riesgo de insuficiencia renal crónica terminal. Por lo tanto, la mayoría de los estudios han usado el modelo de nefrotoxicidad crónica, en el cual las ratas son alimentadas con dieta baja sodio durante el periodo de administración de CsA. La Tabla 1 muestra los resultados de estos tratamientos de la función renal y fibrosis tubulointersticial.

Se ha observado que el efecto vasoconstrictor que induce la CsA sobre la vasculatura renal está asociado con la patogenia de la toxicidad por este inmunosupresor, una de las estrategias experimentales ha consistido en bloquear el efecto de los factores vasoconstrictores como la administración de losartán como antagonista del receptor 1 de la angiotensina II⁽²⁹⁾, el BQ123 por sus propiedades como bloqueador de

los receptores de endotelina⁽³⁰⁾ y la L-arginina como sustrato para la sintasa del óxido nítrico que produce óxido nítrico para contrarrestar la vasoconstricción renal^{(31) (32)}. Si bien el losartán fue capaz de reducir la fibrosis tubulointersticial en ~50 %, no se observó una mejoría en la función renal. De hecho, se observó una mayor disminución posterior en la depuración de la creatinina en ratas tratadas con CsA y losartán, probablemente secundaria a la caída en la resistencia aferente inducida por el losartán. El antagonismo de ambos receptores, endotelina A y B al BQ123 mejoró la función renal en ~30 %, pero no fue capaz de reducir el daño estructural renal. Estas observaciones concuerdan con las de Kon y cols.⁽¹⁶⁾ quienes sugirieron que la endotelina es responsable, al menos en parte, de la vasoconstricción aferente. Sin embargo, el leve incremento en la función renal no se asoció con una mejoría en el daño estructural renal. Por su parte, la administración crónica de L-arginina incrementó la función renal en ~70 % y redujo el daño tubulointersticial en ~50 %. Este efecto protector se asoció con una reducción en el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y sugiere que el reestablecimiento del flujo sanguíneo renal debido al aumento en la disponibilidad del óxido nítrico estuvo relacionado con un daño estructural menor.

Un segundo grupo de estudios incluyó medicamentos con propiedades antifibróticas con el anticuerpo anti-TGF- β , estatinas, pirfenidona y el factor de crecimiento de hepatocitos. Debido al papel central del TGF- β en el desarrollo de fibrosis túbulo-intersticial inducida por la CsA, se estudió el efecto de la administración de un anticuerpo monoclonal neutralizante del TGF β . Como se muestra en la Tabla 1, esta estrategia de tratamiento redujo el daño estructural renal en ~40%. Si bien no se determinó la función renal, la concentración sérica de creatinina fue significativamente menor en ratones que recibieron el anticuerpo anti-TGF- β que en los ratones no tratados, lo que sugiere que la neutralización del TGF- β , además de la reducción esperada en la fibrosis renal, también mejoró la función renal mediante un mecanismo que todavía no se ha determinado. También se evaluó la pravastatina, un medicamento con propiedades antiinflamatorias y antifibróticas, en este tipo de lesión renal. Como se muestra en la Tabla 1, la administración de pravastatina mejoró la función renal en 70 % y redujo la fibrosis tubulointersticial en ~55 %. Los mecanismos implicados fueron la supresión de la expresión de la osteopontina, TGF- β y la proteína C reactiva intrarrenal además de una mayor

expresión de eNOS⁽³³⁾. Sin embargo, el efecto benéfico de la pravastatina en dosis muy altas (20 mg/kg) no se observó en ratas que recibieron dosis menores (5 mg/kg). Otro antifibrótico que se ha probado con respecto a la nefrotoxicidad crónica por CsA es la pirfenidona. El mecanismo de acción de este compuesto no es claro, pero los datos disponibles sugieren que la pirfenidona inhibe las

acciones del TGF- β . Shihab y cols.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾ mostraron que la administración simultánea de pirfenidona a ratas tratadas con CsA y dieta baja en sodio reduce en forma significativa la fibrosis tubulointersticial en ~50 %. Este efecto antifibrótico estuvo acompañado por una reducción en la expresión de la proteína del TGF- β y depósito de matriz, así como por una reducción de la muerte celular por apoptosis y expresión de los genes reguladores de la apoptosis. Finalmente, también se ha observado que el factor de crecimiento de hepatocitos protege del daño renal como factor antifibrótico.

Misui y cols.⁽³⁶⁾ demostraron una leve reducción de la fibrosis renal por transferencia del gen del de este factor en la nefrotoxicidad crónica por CsA (~25 %), un efecto que se vio acompañado por una reducción en la concentración de RNAm del TGF- β y en la apoptosis. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento antifibrótico como el anticuerpo anti-TGF- β , la pravastatina, la pirfenidona y el factor de crecimiento hepatocitario pueden ayudar a reducir la fibrosis renal.

Un tercer grupo de estudios incluyó dos tratamientos diferentes con fármacos antiinflamatorios, el polisulfato de pentosan sódico⁽¹⁰⁾ y el micofenolato de mofetilo⁽³⁷⁾. Schwadler y cols.⁽¹⁰⁾ observaron que el polisulfato de pentosan redujo las lesiones arteriolares y la fibrosis tubulointersticial en ~45 %, pero este tratamiento no previno la disminución en la depuración de la creatinina inducida por la CsA. Shihab y cols.⁽³⁷⁾ encontraron que el mofetilo no mejora la función renal ni el daño estructural producidos por la CsA. Por lo tanto, los fármacos antiinflamatorios no son capaces de mejorar la función renal en las ratas tratadas con CsA y su beneficio en la prevención del daño estructural renal es limitado.

La administración de suplementos de magnesio es otra estrategia que se ha utilizado para corregir la hipomagnesemia en ratas Sprague-Dawley con nefrotoxicidad crónica por CsA⁽³⁸⁾. Asai y cols.⁽³⁹⁾ observaron que la administración de un complemento de magnesio inhibe la disfunción renal inducida por la CsA. En este estudio, las ratas tratadas con excipiente presentaron una depuración de la creatinina de 2.1

\pm 0.4 ml/min. La función renal disminuyó debido a la CsA a 0.8 ± 0.1 ml/min, y este efecto se revirtió parcialmente con la administración del complemento de magnesio a 1.7 ± 0.1 ml/min. Simultáneamente, se previno el daño estructural renal. Los autores observaron que las ratas tratadas con CsA que recibieron el complemento de magnesio exhibieron una reducción en los niveles de RNAm de osteopontina, proteína 1 quimiotrópica de monocitos, TGF- β y endotelina, lo que se asoció con una disminución en la afluencia de monocitos y macrófagos en el tejido renal. Debido a que no se observaron los efectos benéficos del suplemento de magnesio cuando se inhibió el sistema renina-angiotensina con benazepril, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, los autores concluyeron que el efecto protector de la administración del suplemento de magnesio fue independiente de la angiotensina II. No se ha determinado

el mecanismo mediante el cual el complemento de magnesio fue capaz de inhibir la toxicidad por CsA. Sin embargo, estos resultados protectores del magnesio no fueron reproducidos en otros dos estudios. Asimismo, Burdmann y cols.⁽⁴⁰⁾ y Andoh y cols.⁽⁴¹⁾ analizaron la administración de complemento de magnesio en ratas Sprague-Dawley con nefrotoxicidad crónica por CsA. Aunque en ambos estudios se corrigió de forma exitosa la hipomagnesemia al administrar a las ratas agua con MgCl₂ al 2 %, no se evitó la reducción en la tasa de filtración glomerular con esta maniobra. Además, nosotros no hemos observado hipomagnesemia en ratas Wistar con nefrotoxicidad aguda o crónica por CsA. En nuestra experiencia, las concentraciones plasmáticas de magnesio en animales tratados con excipiente y con CsA, con una dieta baja en sodio durante 21 días fueron de 2.1 ± 0.1 y 2.6 ± 0.1 , respectivamente. Por lo tanto, en las ratas Wistar la nefrotoxicidad por CsA se desarrolla en ausencia de hipomagnesemia, lo que sugiere que al menos en este modelo, la toxicidad por CsA no está relacionada con la deficiencia de magnesio.

Aunado a estos estudios experimentales, en la práctica clínica, varios estudios han evaluado diferentes estrategias de tratamiento para reducir la nefrotoxicidad por CsA, pero sólo pocas se han enfocado a la nefropatía crónica. El bloqueador del canal de calcio, nifedipino, ha mostrado un efecto benéfico sobre la disfunción renal y fibrosis intersticial en pacientes tratados con CsA durante 6 y 12 meses después del trasplante⁽⁴²⁾, lo que sugiere que la vasodilatación renal inducida por el nifedipino protege al riñón de acciones perjudiciales de la CsA. Otra estrategia

de tratamiento que se ha probado es el complemento dietético con aceite de pescado. Homan y cols. ⁽⁴³⁾ observaron que los receptores de trasplante de riñón cadavérico primario tratados con CsA que ingirieron aceite de pescado diariamente durante el primer año posterior a la operación presentaron una mayor filtración glomerular y flujo plasmático renal que los que no ingirieron aceite de pescado. Sin embargo, un estudio más reciente, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes transplantados que recibieron CsA no mostró efectos benéficos del aceite de pescado sobre la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal, ni en la histopatología renal. Por otra parte, dos estudios probaron el efecto de la administración aleatorizada de pentoxifilina, un medicamento hemorreológico, en pacientes con trasplante cardíaco tratados con CsA. La disfunción renal inducida por la CsA fue similar en los grupos que recibieron pentoxifilina y placebo ⁽⁴⁴⁾ ⁽⁴⁵⁾. Se observó un efecto similar en receptores de trasplante renal tratados con CsA que recibieron CGS 12970, un inhibidor de la sintasa de tromboxano ⁽⁴⁶⁾. Por lo tanto, de todos los tratamientos preventivos potenciales probados en humanos para reducir la nefrotoxicidad por CsA, el único que mostró efectos benéficos fue el uso de vasodilatadores renales como el bloqueador del canal de calcio.

El papel de la aldosterona en la nefrotoxicidad por CsA

La Tabla 1 muestra que el bloqueo de los receptores de la aldosterona con espironolactona fue un tratamiento exitoso para mejorar la nefropatía por CsA. Estudios recientes en humanos y en modelos experimentales de diversas enfermedades han mostrado que la aldosterona juega un papel importante en la fisiopatología del daño cardiovascular y renal ⁽⁴⁷⁻⁶¹⁾ ^(53;57;62-64). La aldosterona es una hormona sintetizada por la sintasa de aldosterona en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales por estimulación de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), angiotensina II o por un aumento en el potasio sérico. Debido a su carácter lipofílico, ésta hormona difunde fácilmente hacia el interior de la célula donde interactúa con el receptor a mineralocorticoide (RM). Desde su descubrimiento hasta hace un poco más de 10 años, se consideraba a la aldosterona como una hormona mineralocorticoide cuya función principal es el mantenimiento del volumen extracelular a través del aumentar la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en

el túbulo distal y colector de la nefrona, acciones que lleva a cabo al inducir la expresión del canal epitelial de sodio ⁽⁶⁵⁾, del cotransportador Na⁺/Cl⁻ ⁽⁶⁶⁾ y de la bomba Na⁺ /K⁺ ATPasa ⁽⁶⁷⁾. Sin embargo, la presencia de los receptores a mineralocorticoides en células no epiteliales como: los miocitos, el cerebro y el endotelio vascular ^(2;68), hizo suponer que la aldosterona podría ejercer acciones en otros órganos. De esta forma, en los últimos años se ha incrementado el interés en el papel que tiene la aldosterona y sus receptores en la fisiopatología de las diferentes enfermedades. En 1999 Pitt y colaboradores ⁽⁴⁷⁾ publicaron en el *New England Journal of Medicine* un estudio clínico multicéntrico al que le llamaron RALES (por sus siglas en inglés Randomized Aldactone Evaluation Study) donde mostraron que el bloqueo de los receptores a mineralocorticoides con espironolactona mejoró en un 30% la supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca. Cuatro años después, este mismo grupo publicó en el mismo journal el estudio EPHEMUS (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart Failure Study) nuevamente multicéntrico doble ciego controlado con placebo en donde observaron que la administración de eplerenona (otro inhibidor selectivo de los RM) redujo en un 15% la mortalidad de 3,319 pacientes con insuficiencia cardíaca después de un infarto agudo al miocardio complicado con disfunción del ventrículo izquierdo y que estaban recibiendo terapia médica óptima ⁽⁴⁹⁾. Estos dos estudios mostraron que la aldosterona ejerce acciones deletéreas a nivel cardiovascular. El efecto protector cardiovascular del bloqueo de los RM se ha asociado con reducción en la fibrosis y en la inflamación vascular, por lo que se ha sugerido que la aldosterona participa en condiciones fisiopatológicas como una "hormona pro-fibrótica" ^(52;53). Estudios recientes tanto clínicos como en animales también apoyan el efecto benéfico del bloqueo de los RM en la progresión del daño renal. El estudio pionero que mostró que la aldosterona participa en la fisiopatología de la enfermedad renal, fue realizado en 1996 por el grupo de Thomas Hostetter ⁽⁵⁴⁾, quienes al utilizar el modelo clásico de progresión de daño renal, el de la nefrectomía de 5/6 en la rata, demostraron que el uso combinado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina II (enalapril) y de un antagonista de los receptores AT1 (losartan) de angiotensina II reducía, como era de esperarse, la proteinuria y el porcentaje de glomerulosclerosis. Este efecto renoprotector del enalapril y losartan, no era observado cuando se restablecían los niveles de aldosterona al mismo nivel que el grupo no tratado

mediante bombas miniosmóticas. Estos resultados mostraron claramente que el daño renal en este modelo era mediado en gran parte por aldosterona y no por angiotensina II. De forma similar, en ratas espontáneamente hipertensas (SPHR) que desarrollan nefropatía maligna, Rocha y colaboradores mostraron que la inhibición selectiva de aldosterona previene la aparición de proteinuria y el desarrollo de glomeruloesclerosis⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. La efectividad del antagonismo de los RM en mejorar el daño glomerular y túbulo-intersticial ha sido también documentado en varios modelos de nefropatía como: en el modelo de obstrucción ureteral unilateral en la rata^(57,58), en hipertensión experimental inducida por la infusión continua de angiotensina II y por la inhibición de la síntesis de óxido nítrico⁽⁴⁸⁾, en las ratas tratadas con aldosterona⁽⁵⁹⁾ y en ratas y ratones con nefropatía diabética tipo 1 y 2^(60,61). Interesantemente, Juknevičius y colaboradores⁽⁶²⁾ reportaron que la infusión continua de aldosterona a ratas normales aumenta la expresión de TGF β en el riñón⁽⁶²⁾, lo que sugiere que ésta podría ser una de las vías a través de la cual, la aldosterona promueve procesos fibróticos intrarrenales.

En la práctica médica, dos estudios piloto que incluyeron pacientes con insuficiencia renal crónica mostraron que el tratamiento con espironolactona redujo de forma importante la excreción urinaria de proteínas^(63,64) y en uno de ellos se observó además, una correlación significativa entre la proteinuria y los niveles de aldosterona.

En otro estudio doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron 41 pacientes que tenían proteinuria persistente mayor a 1.5 g/día, se reportó que la adición de espironolactona al tratamiento con ramipril o bien, ramipril con irbersatan reducía en un 50% la excreción urinaria de proteínas, sin producir hipercalcemia⁽⁵⁰⁾. Estos estudios clínicos indicaron que el bloqueo de los RM reduce el daño renal e incluso ofrece un efecto protector adicional sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II y de antagonistas de los receptores AT1 en estos pacientes con insuficiencia renal crónica.

Con base en las pruebas de que el riñón se puede proteger de la enfermedad renal con el bloqueo de los MR, Feria y cols.⁽¹¹⁾ analizaron el efecto de la administración de espironolactona en ratas con nefrotoxicidad crónica por CsA. La administración de CsA durante 21 días indujo daño estructural renal caracterizado por arteriopatía y fibrosis tubulointersticial. Este efecto estuvo asociado a un aumento en las

concentraciones de RNAm del TGF- β , fibronectina y colágena I y IV. Por su parte, las ratas que recibieron simultáneamente CsA y espironolactona presentaron una reducción significativa en la patología de las arteriolas y en el área afectada por la fibrosis tubulointersticial. Este efecto nefroprotector se relacionó con la prevención de la sobreexpresión del TGF- β y de proteínas de la matriz extracelular. Como se muestra en la Figura 1A, Feria y cols.⁽¹¹⁾ observaron que la administración de espironolactona inhibió por completo la reducción en la depuración de la creatinina, lo que sugiere que la aldosterona es un mediador importante tanto del daño funcional como del estructural en este modelo de nefropatía. Posteriormente, observamos que la protección conferida por la espironolactona estuvo asociada con la prevención del aumento del RNAm de la prorenina y con la reducción del receptor de ETB inducido por la CsA⁽¹²⁾.

El hecho de que la espironolactona no sólo redujera el daño estructural en la nefrotoxicidad crónica por CsA, sino que también inhibiera por completo la disfunción renal, sugiere que la aldosterona está implicada en la regulación del tono vascular renal en este modelo. Dado que la nefrotoxicidad aguda por CsA es el resultado principal de la vasoconstricción renal, Pérez-Rojas y cols.⁽¹²⁾ estudiaron el efecto de la espironolactona sobre el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular en ratas tratadas con CsA durante 7 días sin dieta baja en sal, para producir un modelo agudo y reversible con CsA. Como se muestra en la Figuras 1B, se observó que la administración de espironolactona inhibió por completo la caída en la tasa de filtración glomerular medida a partir de la depuración de la inulina. Este efecto estuvo acompañado por el reestablecimiento del flujo sanguíneo renal. En un estudio reciente, Nielsen y cols.⁽⁶⁹⁾ confirmaron nuestros hallazgos observando mejoría similar del flujo sanguíneo y de la función renal al bloquear la aldosterona en nefrotoxicidad aguda por CsA. Por lo tanto, nuestros hallazgos en modelos agudos y crónicos de nefrotoxicidad por CsA indican que la espironolactona es un medicamento profiláctico efectivo para prevenir el desarrollo de nefrotoxicidad por CsA. Finalmente, Pérez-Rojas y cols.⁽⁷⁰⁾ analizaron si el bloqueo de la espironolactona podía contribuir a prevenir la progresión del daño tubulointersticial y la disfunción renal existentes en un modelo de nefropatía crónica por CsA. Como se muestra en la Figura 1C, una vez que se estableció la nefrotoxicidad crónica por CsA después de 18 días de tratamiento y se confirmó mediante el análisis de la función y estructura renal, un grupo de

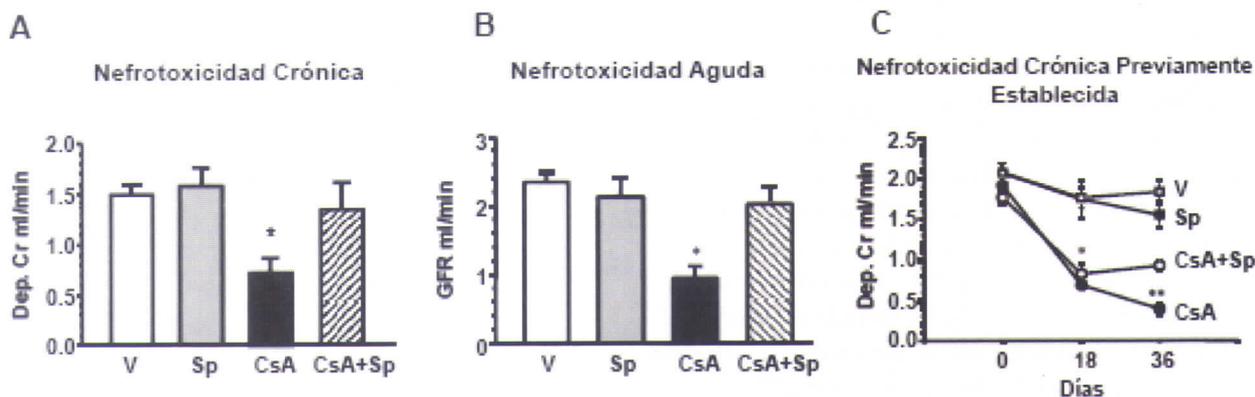
ratas recibió CsA y espironolactona simultáneamente durante 18 días más y se comparó con un grupo que sólo recibió CsA durante un periodo similar. Se observó que el bloqueo de los MR incrementó la supervivencia en las ratas y aunque la disfunción renal que ya se había establecido en las ratas tratadas con CsA no se revirtió con la espironolactona, este tratamiento fue capaz de evitar un mayor deterioro de la función renal. Con respecto a la estructura, la espironolactona brindó una protección renal significativa asociada a la reducción del engrosamiento de las arteriolas, apoptosis y el área afectada por la fibrosis tubulointersticial. La nefroprotección conferida por la espironolactona a las ratas con nefrotoxicidad crónica por CsA preexistente se asoció con una reducción en la concentración del RNAm del TGF- β y la procaspasa-3.

Por lo tanto, nuestros resultados previos sugieren fuertemente, que la aldosterona modula el tono de la vasculatura renal y que en la nefrotoxicidad por CsA produce vasoconstricción renal. En apoyo a nuestros hallazgos, Arima y colaboradores (71) reportaron que la aldosterona induce vasoconstricción dosis y tiempo dependiente en arteriolas aferentes y eferentes aisladas de los riñones de conejo y mas tarde, GrosR, y colaboradores (72) mostraron en células de músculo liso vascular de humano que la exposición a aldosterona induce contracción a través de aumentar la fosforilación de la cadena ligera de miosina, efecto que fue prevenido con el uso de espironolactona.

También existe evidencia de que en el hiperaldosteronismo primario, una enfermedad debida a la hipersecreción de aldosterona se asocia con trastornos en la reactividad vascular (73) (74). Los mecanismos mediante los cuales la aldosterona incrementa la resistencia vascular no han sido determinados, sin embargo, existen estudios que sugieren algunos posibles mecanismos, tales como el aumento en el efecto vasoconstrictor de las catecolaminas (75) y el aumento en los receptores de la angiotensina II (76) (77) (78). Así mismo, Leopold y colaboradores (79) publicaron recientemente en Nature Medicine un estudio muy bien diseñado y conducido en donde primero demostraron que la aldosterona reduce la expresión génica de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) en células endoteliales de bovino. La importancia de la enzima radica en que es un factor limitante en la vía de las pentosas y es la fuente principal de nicotina adenina dinucleótido (fosfato) reducido (NADPH) que funciona a tres niveles: 1) es un agente reductor que limita la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), 2) mantiene los niveles de glutatión reducido y 3) es un cofactor esencial para la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS). Por lo tanto, el NADPH es un factor crítico del estado de oxido/reducción intracelular que no solo reduce la generación de especies reactivas de oxígeno, sino también favorece una mayor síntesis y biodisponibilidad de NO. En este estudio también estudiaron el impacto fisiológico de sus observacio

Figura 1. Efecto protector de la espironolactona sobre la nefrotoxicidad causada por CsA.

A) Depuración de la creatinina en la nefropatía crónica. B) Tasa de filtración glomerular en la nefropatía aguda. C) Depuración de la creatinina en la nefrotoxicidad crónica causada por CsA previamente establecida. V = Ratas tratadas con excipiente. Sp = Ratas tratadas con espironolactona. CsA = Ratas tratadas con ciclosporina. CsA + Sp = Ratas tratadas con ciclosporina y espironolactona. Datos modificados de (11) (12) (70).



nes a nivel celular, para lo cual administraron aldosterona exógena a ratones por medio de la colocación de bombas miniosmóticas subcutáneamente durante 14 días. Estos animales desarrollaron hipertensión arterial, lo que se asoció con una reducción en los niveles de RNAm y de la actividad de G6PD y de NADPH. De forma similar a lo observado en el cultivo celular, la reducción en el NADPH produjo en las aortas de estos animales, un incremento en la formación de especies reactivas de oxígeno y una reducción en los niveles de GMPc, segundo mensajero de NO. Estos cambios observados en los animales que tenían niveles elevados de aldosterona trajeron como consecuencia una reducción en la relajación dependiente de endotelio.

Reafirmando estos datos, recientemente mostramos que la espirolactona inhibe por completo el daño renal agudo inducido por isquemia/reperfusión, mediante un mecanismo que involucra la preservación del flujo plasmático renal, el reestablecimiento de la excreción urinaria de NO₂/NO₃ acompañada por un incremento en la expresión de eNOS y la fosforilación en su residuo S1177, así como por una reducción de la lipoperoxidación y muerte celular por apoptosis, lo que indica que la aldosterona participa también en la hipoperfusión observada en este modelo⁽⁸⁰⁾.

Un nuevo esquema de la nefrotoxicidad inducida por CsA

Como se muestra en la Tabla 1, existe una clara disociación entre la mejoría en los cambios estructurales y la normalización de la función renal. Algunas estrategias, como el tratamiento con antifibróticos, fueron capaces de mejorar el daño estructural renal, pero no tuvieron efectos benéficos sobre la función renal. Por otro lado, las estrategias de tratamiento con la L-arginina^{(31) (32)} y la espirolactona^{(11) (12) (70)}, que mejoraron la función renal probablemente debido a sus efectos sobre las resistencias vasculares, presentaron efectos benéficos adicionales sobre el daño estructural. Esto sugiere que el incremento en las resistencias vasculares, con la consiguiente isquemia renal, puede ser un importante mecanismo fisiopatológico involucrado en el desarrollo del daño estructural. A este respecto, proponemos que la aldosterona juega un papel central en el establecimiento de la disfunción renal y el daño estructural observados en la nefrotoxicidad crónica por CsA (Figura 2). La cascada de acontecimientos parece iniciarse con el bien conocido efecto de la CsA que induce un desequilibrio en la liberación

de sustancias vasoactivas, tales como un incremento en la endotelina, el tromboxano y la angiotensina II y una disminución en la prostaciclina y el óxido nítrico que originan la vasoconstricción renal (para revisión^{(81) (82)}). La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona de las glándulas suprarrenales, aunque también es posible que se estimule la síntesis local de aldosterona en el riñón. A pesar del incremento en los factores vasoconstrictores inducido por la CsA, proponemos que la aldosterona por sí sola puede ser la principal sustancia que produce la vasoconstricción renal, ya que el bloqueo de los receptores de aldosterona inhibió por completo la caída del flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular inducida por la CsA^{(11) (12)}.

La vasoconstricción renal resultante es responsable de la disfunción renal e hipoxia observadas durante la nefrotoxicidad por CsA. También se sabe que la isquemia renal promueve una mayor generación de especies reactivas de oxígeno que contribuyen al daño estructural al incrementar la apoptosis y el daño tubular celular. Sugerimos que la aldosterona también participa en el desarrollo del daño estructural mediante un incremento en la expresión del TGF- β y la muerte celular por apoptosis. Sin embargo, a diferencia de la vasoconstricción renal, la inflamación intersticial y la infiltración de macrófagos no sólo son causadas por la aldosterona. La CsA y la angiotensina II pueden contribuir al desarrollo de la fibrosis tubulointersticial. Como consecuencia, aunque el bloqueo de los receptores de aldosterona con espirolactona es capaz de revertir por completo la disfunción renal inducida por la CsA, no inhibe la totalidad del daño estructural.

AGRADECIMIENTOS

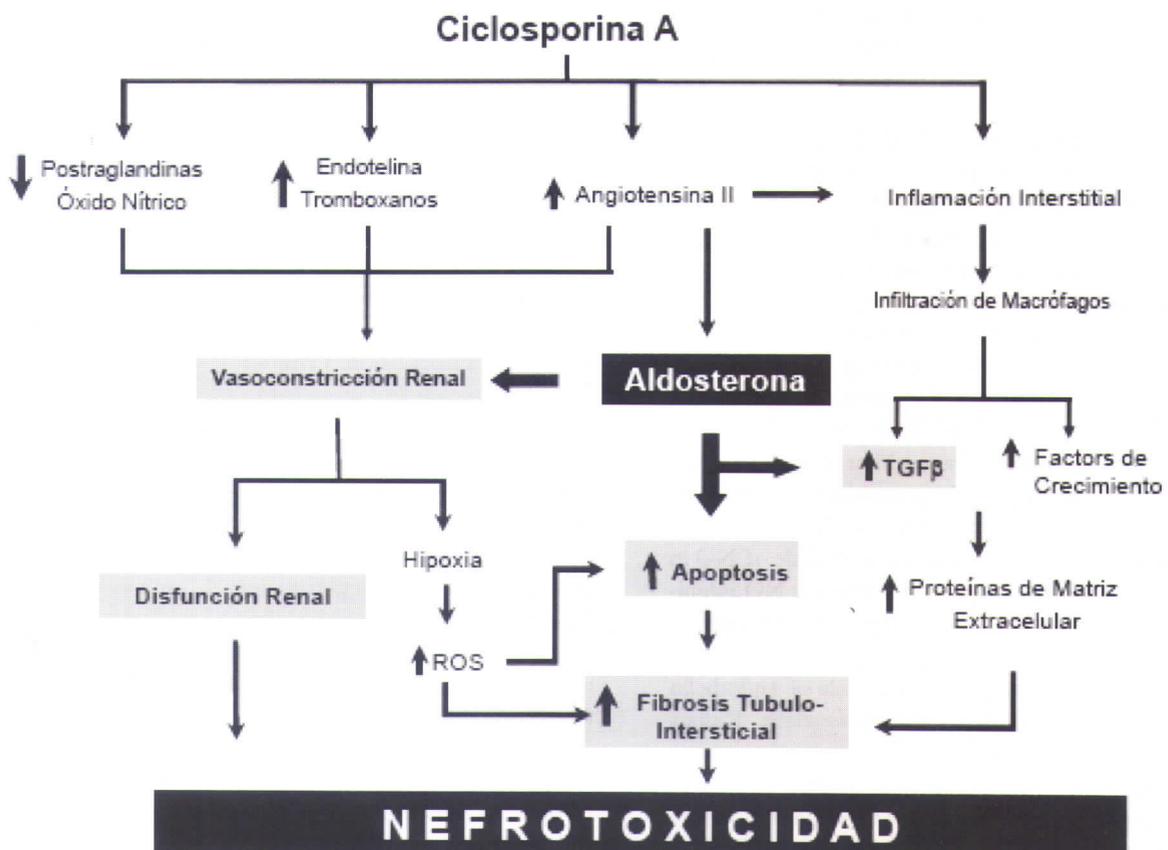
Este trabajo fue financiado con el apoyo de investigación No. 208602-3 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) de México y de la DGAPA IN228206-3 de la Universidad Nacional Autónoma de México para NAB. Se agradece la contribución de Isabel Pérez Montfort en la preparación del manuscrito.

Tabla 1: Estrategias Farmacológicas utilizadas para reducir o revertir la Nefrototoxicidad Crónica por Ciclosporina A

Tratamiento	Mejora en la Función Renal	Reducción en la fibrosis renal	Referencia
Antagonismo de vasoconstrictores			
Losartan	No	50%	(29)
BQ123	30 %	No	(30)
L-arginina	70 %	50 %	(31;32)
Antifibróticos			
Anti-TGFβ	NE	40 %	(28)
Pirfenidona	No	50%	(34,35)
Pravastatina	75 %	55 %	(63)
Factor de Crecimiento de Hepatocitos	No	25%	(36)
Antiinflamatorios			
Polisulfato de Pentosan	No	45%	(10)
Micofenolato de Mofetilo	No	No	(37)
Suplementación de Magnesio			
	82 % No	80 % NE	(39) (41) (40)
Antagonista de los RM			
Espironolactona	100 %	50 %	(11;12)

NE: No Evaluado

Figura 2. Fisiopatología de la nefrototoxicidad causada por CsA.



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;35:333-346.
2. Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J.* 2007;54:359-370.
3. Bjornholm M, Munzberg H, Leshan RL et al. Mice lacking inhibitory leptin receptor signals are lean with normal endocrine function. *J Clin Invest.* 2007;117:1354-1360.
4. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation.* 2000;69:SS5-10.
5. Cohen MP, Chen S, Ziyadeh FN et al. Evidence linking glycosylated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, proteinuria, and diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005;68:1554-1561.
6. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL et al. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003;349:2326-2333.
7. Kopp JB, Klotman PE. Cellular and molecular mechanisms of cyclosporin nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 1990;1:162-179.
8. Jackson NM, Hsu CH, Visscher GE et al. Alterations in renal structure and function in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;242:749-756.
9. Elzinga LW, Rosen S, Bennett WM. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake. *J Am Soc Nephrol.* 1993;4:214-221.
10. Schwedler SB, Bobadilla N, Striker LJ et al. Pentosan polysulfate treatment reduces cyclosporine-induced nephropathy in salt-depleted rats. *Transplantation.* 1999;68:1583-1588.
11. Feria I, Pichardo I, Juarez P et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2003;63:43-52.
12. Perez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA et al. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F1020-F1030.
13. Barros EJ, Boim MA, Ajzen H et al. Glomerular hemodynamics and hormonal participation on cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1987;32:19-25.
14. Bobadilla NA, Tapia E, Franco M et al. Role of nitric oxide in renal hemodynamic abnormalities of cyclosporin nephrotoxicity. *Kidney Int.* 1994;46:773-779.
15. Bobadilla NA, Gamba G, Tapia E et al. Role of NO in cyclosporin nephrotoxicity: effects of chronic NO inhibition and NO synthases gene expression. *Am J Physiol.* 1998;274:F791-F798.
16. Kon V, Sugiura M, Inagami T et al. Role of endothelin in cyclosporine-induced glomerular dysfunction. *Kidney Int.* 1990;37:1487-1491.
17. Perico N, Benigni A, Zoja C et al. Functional significance of exaggerated renal thromboxane A2 synthesis induced by cyclosporin A. *Am J Physiol.* 1986;251:F581-F587.
18. Perico N, Benigni A, Bosco E 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.
19. Thomson AW, McAuley FT, Whiting PH et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition or aldosterone antagonism reduces cyclosporine nephrotoxicity in the rat. *Transplant Proc.* 1987;19:1242-1243.
20. 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;2:1291-1297.
21. Vaziri ND, Ni Z, Zhang YP et al. Depressed renal and vascular nitric oxide synthase expression in cyclosporine-induced hypertension. *Kidney Int.* 1998;54:482-491.
22. Lopez-Ongil S, Saura M, Rodriguez-Puyol D et al. Regulation of endothelial NO synthase expression by cyclosporin A in bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol.* 1996;271:H1072-H1078.
23. Pichler RH, Franceschini N, Young BA et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy: roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6:1186-1196.
24. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM et al. Angiotensin II blockade decreases TGFbeta1 and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. *Kidney Int.* 1997;52:660-673.
25. Zhong Z, Arteel GE, Connor HD et al. Cyclosporin A increases hypoxia and free radical production in rat kidneys: prevention by dietary glycine. *Am J Physiol.* 1998;275:F595-F604.
26. Zhong Z, Connor HD, Yin M et al. Dietary glycine and renal denervation prevents cyclosporin A-induced hydroxyl radical production in rat kidney. *Mol Pharmacol.* 1999;56:455-463.
27. Vieira JM, Jr., Noronha IL, Malheiros DM et al. Cyclosporine-induced interstitial fibrosis and arteriolar TGF-beta expression with preserved renal blood flow. *Transplantation.* 1999;68:1746-1753.
28. Ling H, Li X, Jha S 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;14:377-388.
29. Thomas SE, Andoh TF, Pichler RH et al. Accelerated apoptosis characterizes cyclosporine-associated interstitial fibrosis. *Kidney Int.* 1998;53:897-908.
30. Hunley TE, Fogo A, Iwasaki S et al. Endothelin A receptor mediates functional but not structural damage in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:1718-1723.
31. Andoh TF, Gardner MP, Bennett WM. Protective effects of dietary L-arginine supplementation on chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation.* 1997;64:1236-1240.
32. Shihab FS, Bennett WM, Isaac J et al. Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2003;63:522-533.

33. Venema RC, Venema VJ, Ju H et al. Novel complexes of guanylate cyclase with heat shock protein 90 and nitric oxide synthase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285:H669-H678.
34. Shihab FS, Bennett WM, Yi H et al. Effect of pirfenidone on apoptosis-regulatory genes in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplantation.* 2005;79:419-426.
35. Shihab FS, Bennett WM, Yi H et al. Pirfenidone treatment decreases transforming growth factor-beta1 and matrix proteins and ameliorates fibrosis in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant.* 2002;2:111-119.
36. Mizui M, Isaka Y, Takabatake Y et al. Electroporation-mediated HGF gene transfer ameliorated cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2004;65:2041-2053.
37. Shihab FS, Bennett WM, Yi H et al. Mycophenolate mofetil ameliorates arteriolopathy and decreases transforming growth factor-beta1 in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Transplant.* 2003;3:1550-1559.
38. Arya R, Mallik M, Lakhota SC. Heat shock genes-integrating cell survival and death. *J Biosci.* 2007;32:595-610.
39. Asai T, Nakatani T, Yamanaka S et al. Magnesium supplementation prevents experimental chronic cyclosporine a nephrotoxicity via renin-angiotensin system independent mechanism. *Transplantation.* 2002;74:784-791.
40. Nielsen J, Kwon TH, Frokiaer J et al. Maintained ENaC trafficking in aldosterone-infused rats during mineralocorticoid and glucocorticoid receptor blockade. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292:F382-F394.
41. Andoh TF, Burdman EA, Fransechini N et al. Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506. *Kidney Int.* 1996;50:1110-1117.
42. McCulloch TA, Harper SJ, Donnelly PK et al. Influence of nifedipine on interstitial fibrosis in renal transplant allografts treated with cyclosporin A. *J Clin Pathol.* 1994;47:839-842.
43. Bobadilla NA, Gamba G. New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F2-F9.
44. Mejia-Vilet JM, Ramirez V, Cruz C et al. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F78-F86.
45. Stanton B, Giebisch G, Klein-Robbenhaar G et al. Effects of adrenalectomy and chronic adrenal corticosteroid replacement on potassium transport in rat kidney. *J Clin Invest.* 1985;75:1317-1326.
46. Velarde V, Ullian ME, Morinelli TA et al. Mechanisms of MAPK activation by bradykinin in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol.* 1999;277:C253-C261.
47. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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;341:709-717.
48. Rocha R, Stier CT, Jr, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology.* 2000;141:3871-3878.
49. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;348:1309-1321.
50. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L et al. Double-Blind, Placebo- Controlled Study on the Effect of the Aldosterone Receptor Antagonist spironolactone in Patients Who Have Persistent Proteinuria and Are on Long-Term Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy, with or without an Angiotensin II Receptor Blocker. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:256-262.
51. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med.* 2001;345:925-926.
52. Hostetter TH, Ibrahim HN. Aldosterone in chronic kidney and cardiac disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2395-2401.
53. Joffe HV, Adler GK. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev.* 2005;10:31-37.
54. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest.* 1996;98:1063-1068.
55. Rocha R, Chander PN, Khanna K et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 1998;31:451-458.
56. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE et al. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2003;63:1791-1800.
57. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A et al. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension.* 1999;33:232-237.
58. Trachtman H, Weiser AC, Valderrama E et al. Prevention of renal fibrosis by spironolactone in mice with complete unilateral ureteral obstruction. *J Urol.* 2004;172:1590-1594.
59. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int.* 2004;66:1-9.
60. Han SY, Kim CH, Kim HS et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1362-1372.
61. Guo C, Martinez-Vasquez D, Mendez GP et al. Mineralocorticoid receptor antagonist reduces renal injury in rodent models of types 1 and 2 diabetes mellitus. *Endocrinology.* 2006;147:5363-5373.
62. Juknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286:F1059-F1062.
63. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens.* 2005;18:44-49.
64. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:45-51.
65. Masilamani S, Kim GH, Mitchell C et al. Aldosterone-mediated regulation of ENaC alpha, beta, and gamma

- subunit proteins in rat kidney. *J Clin Invest.* 1999;104:R19-R23.
66. Kim GH, Masilamani S, Turner R et al. The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:14552-14557.
67. 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.
68. Ngarmukos C, Grekin RJ. Nontraditional aspects of aldosterone physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281:E1122-E1127.
69. Gooch JL, Gorin Y, Zhang BX et al. Involvement of calcineurin in transforming growth factor-beta-mediated regulation of extracellular matrix accumulation. *J Biol Chem.* 2004;279:15561-15570.
70. Perez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in pre-existing chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006.
71. Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2255-2263.
72. Gros R, Ding Q, Armstrong S et al. Rapid Effects of Aldosterone on Clonal Human Vascular Smooth Muscle Cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006.
73. Quaschnig T, Voss F, Relle K et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase promotes endothelin-induced hypertension: lessons from endothelin-1 transgenic/endothelial nitric oxide synthase knockout mice. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:730-740.
74. Kramer AB, van der Meulen EF, Hamming I et al. Effect of combining ACE inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney Int.* 2007;71:417-424.
75. Wang W, McClain JM, Zucker IH. Aldosterone reduces baroreceptor discharge in the dog. *Hypertension.* 1992; 19:270-277.
76. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 1985;63:1522-1527.
77. Wu MS, Yang CW, Chang CT et al. Cyclosporin increases the density of angiotensin II subtype 1 (AT1) receptors in mouse medullary thick ascending limb cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1458-1465.
78. Xiao F, Puddefoot JR, Barker S et al. Mechanism for aldosterone potentiation of angiotensin II-stimulated rat arterial smooth muscle cell proliferation. *Hypertension.* 2004;44:340-345.
79. Leopold JA, Dam A, Maron BA et al. Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nat Med.* 2007;13:189-197.
80. Tait SA, Tait JF. The correspondence of S.A.S. Simpson and J.F. Tait with T. Reichstein during their collaborative work on the isolation and elucidation of the structure of electrocortin (later aldosterone). *Steroids.* 1998;63:440-453.
81. Burdmann EA, Andoh TF, Yu L et al. Cyclosporine nephrotoxicity. *Semin Nephrol.* 2003;23:465-476.
82. Olyaei AJ, de Mattos AM, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: new insight and preventive strategies. *Curr Opin Crit Care.* 2001;7:384-389.
83. Li C, Yang CW, Park JH et al. Pravastatin treatment attenuates interstitial inflammation and fibrosis in a rat model of chronic cyclosporine-induced nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286:F46-F57.

Recibido en forma original: 30 de Julio de 2008

En su forma corregido 19 de Agosto de 2008

Aceptación Final: 29 de Agosto de 2008

Dra. Norma A. Bobadilla

Unidad de Fisiología Molecular – Instituto de Investigaciones Biomédicas

Universidad Nacional Autónoma de México

Vasco de Quiroga N° 15

Tlalpan, 14000 – México D.F.

Tel: 5255-5485-2676

e-mail: nab@biomedicas.unam.mx