

Ciclosporina y enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa

J.E. Losa García, F. Mateos Rodríguez, A. Jiménez López y J.L. Pérez Arellano*

Servicio de Medicina Interna II. *Departamento de Medicina. Hospital Universitario de Salamanca. Universidad de Salamanca.

Introducción

Las enfermedades pulmonares alveolointersticiales difusas (EPAID) suponen, en términos globales, un porcentaje importante de las neumopatías observadas en la clínica. Aunque en los últimos años se ha avanzado considerablemente en el conocimiento de la patogenia¹ y diagnóstico² de este grupo de enfermedades, uno de los problemas de mayor trascendencia práctica en el manejo de un paciente con EPAID es su tratamiento. La mayor parte de las medidas terapéuticas empleadas en estas enfermedades son sintomáticas, ya que en gran número de casos el agente causal no es conocido (p. ej., sarcoidosis y fibrosis pulmonar idiopática), la eliminación es imposible en la práctica (p. ej., en algunos casos de neumonitis por hipersensibilidad) o la afectación pulmonar continúa a pesar de la retirada del agente causal (p. ej., en algunas *neumoconiosis*).

En el momento actual, las posibilidades de modular farmacológicamente la evolución de las EPAID se centran en el control de la alveolitis. En la práctica, las medidas básicas pretenden disminuir la activación y/o el reclutamiento de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos y polimorfonucleares). Teniendo en cuenta que, en términos globales, en todos los tipos de EPAID las células más abundantes presentes en la vía aérea distal son los macrófagos alveolares (MA) y que su activación desempeña un papel esencial en el desarrollo de la alveolitis, es evidente que la modificación funcional de estas células constituye un atractivo objetivo terapéutico en estas enfermedades.

La modulación farmacológica de la alveolitis se realiza en algunas formas de EPAID mediante corticoides y/o inmunosupresores citotóxicos, con lo que se consiguen en ocasiones buenos resultados³. Sin embargo, en otros casos, el tratamiento con estos inmunomoduladores es inefectivo y las posibilidades terapéuticas se reducen a una actitud abstencionista o a técnicas muy agresivas (trasplante corazón-pulmón). En este contex-

to, el empleo de ciclosporina A (CsA) puede resultar útil en algunos pacientes, aspecto que revisaremos a continuación.

Utilidad de la ciclosporina en la enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa

La enfermedad respiratoria en la que más se ha estudiado a todos los niveles la utilización de la CsA para su tratamiento es el asma bronquial⁴⁻⁹, exceptuando obviamente el trasplante pulmonar. La ciclosporina ha sido utilizada en ocasiones en el tratamiento de casos concretos de enfermedades pulmonares intersticiales clásicas¹⁰ (fibrosis pulmonar, sarcoidosis y neumonitis por hipersensibilidad) con resultados discordantes, pero en ocasiones positivos, como señalaremos seguidamente.

La *fibrosis pulmonar* es la enfermedad intersticial en la que mayor número de pacientes han sido tratados con CsA. Uno de los primeros estudios sobre la utilización de la CsA en la *fibrosis pulmonar idiopática* (FPI) es el de Alton et al¹. Estos autores emplearon la CsA a dosis de 5 mg/kg/día en 7 pacientes con FPI, refractaria al tratamiento con corticoides y ciclofosfamida en estadio terminal, observando una respuesta inicial favorable con un aumento de la supervivencia respecto a un grupo control de 7 casos con FPI terminal también refractaria, tratados con altas dosis de esteroides y ciclofosfamida. Teniendo en cuenta la posibilidad de trasplante de pulmón y corazón en esta enfermedad, estos autores sugieren que el aumento de la supervivencia puede ser de crucial importancia en los pacientes que esperan un donante adecuado¹¹. En este sentido, Venuta et al¹² han demostrado la eficacia de la asociación de CsA y esteroides en 5 de 10 pacientes con FPI candidatos a trasplante de pulmón. Además de prolongar el tiempo de espera hasta el trasplante, estos autores indican que la administración de CsA, al permitir reducir la dosis de esteroides, disminuye las complicaciones del trasplante relacionadas con dosis elevadas de esteroides, en especial las alteraciones de la cicatrización de las anastomosis de la vía aérea¹². Fukazawa et al¹³ comunican en 1990 el primer caso de FPI tratada con éxito; se trataba de una niña de 11 años con escasa respuesta a altas dosis de corticoides y deterioro tras la adición de azatioprina.

Correspondencia: Dr. J.E. Losa García.
Juan de Argüelles, 19. 2.º A. 37004 Salamanca.

Recibido: 29-8-95; aceptado para su publicación: 23-1-96.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 302-306

que tras iniciar tratamiento con CsA normalizó la presión arterial de oxígeno, permitiendo la retirada progresiva de la metilprednisolona y permaneciendo asintomática en tratamiento continuo con CsA. Moolman et al¹⁴ publican una serie de 10 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial de etiología desconocida tratados con bajas dosis de CsA (3 mg/kg/día) y prednisona (10 mg/día) durante un período de 22 meses de media; cinco presentaban diagnóstico histopatológico de fibrosis pulmonar idiopática, en uno de ellos asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo y los otros cinco infiltración linfocítica intersticial no clasificada. La mayoría de ellos habían sido tratados previamente con prednisona sola o asociada a otros inmunosupresores citotóxicos sin respuesta eficaz. En tres de los 5 pacientes con FPI y en los cinco con infiltración linfocítica se produjo disminución de la disnea, aumento de la capacidad vital o ambas.

La CsA también se ha empleado en el tratamiento de la *fibrosis pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo*. Por ejemplo, ha sido eficaz en el tratamiento de un paciente con neumonitis intersticial asociada a dermatopolimiositis resistente a esteroides¹⁵, en uno de los pacientes del estudio de Moolman et al¹⁴ con fibrosis asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo, en un paciente con hipertensión arterial pulmonar asociada a la enfermedad mixta del tejido conectivo¹⁶ y en otro con fibrosis pulmonar agresiva asociada a artritis reumatoide¹⁷. Hay que señalar, sin embargo, que en otro caso de fibrosis pulmonar asociada a artritis reumatoide resultó ineficaz¹⁸.

Otro ejemplo de la acción de la CsA en las fibrosis pulmonares lo constituye la observación del descenso de la incidencia de la *neumonitis intersticial después del trasplante de médula ósea* con la utilización sistemática de la CsA¹⁵. Por otra parte la CsA, asociada a prednisona, se ha mostrado útil en el tratamiento de la fibrosis pulmonar como manifestación de la *enfermedad injerto contra huésped*^{19,20}.

En lo que respecta a la *sarcoidosis* los resultados del tratamiento con CsA son más discordantes. Inicialmente Rebuck et al²¹ demostraron su eficacia en el tratamiento de 3 pacientes con sarcoidosis pulmonar, O'Callaghan et al²² en un caso con sarcoidosis pulmonar y Hammond y Bateman²³ en otro con sarcoidosis pulmonar resistente a esteroides asociada a lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, el propio Rebuck et al²⁴, posteriormente, publican resultados decepcionantes en 6 pacientes con sarcoidosis pulmonar, Bain et al²⁵ observan la aparición de sarcoidosis pulmonar progresiva en un paciente bajo tratamiento con CsA como profilaxis de rechazo tras trasplante hepático por hepatopatía sarcoida terminal. York et al²⁶ obtienen resultados variables en el tratamiento de 2 pacientes con sarcoidosis pulmonar refractarios y con efectos adversos notables a los corticoides y Martinet et al²⁷ no observan mejoría de la función pulmonar de 8 casos con sarcoidosis pulmonar tratados con CsA. Además, este último autor demuestra que mientras que la CsA, a las concentraciones que se alcanzan in vivo en sangre, ejerce un profundo efecto in vitro sobre los linfocitos T alveolares activados de los

pacientes con sarcoidosis al disminuir la producción de IL-2, in vivo la administración de CsA a las máximas dosis seguras para conseguir niveles entre 150 y 250 ng/ml no se acompaña de supresión de la activación de los linfocitos T alveolares ni disminuye el reclutamiento de monocitos hacia el alveolo²⁷. La explicación más probable es que la CsA no alcanza en el tracto respiratorio inferior concentraciones suficientes para ser efectiva, ya que encuentran que, en pacientes con un nivel sanguíneo medio superior a 200 ng/ml, la concentración de CsA en el líquido que tapiza el epitelio alveolar es menor de 10 ng/ml, siendo indetectable en el interior de las células pulmonares²⁷. Por ello, a pesar de que el fundamento teórico y algunos estudios anecdóticos sugieren su eficacia, Martinet et al²⁷ no aconsejan el empleo sistemático de la CsA, al menos como es administrada convencionalmente, en el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar. Sin embargo, aunque su efecto sobre el pulmón es variable, en los pacientes con sarcoidosis refractarios a corticoides la CsA puede mejorar las manifestaciones extrapulmonares²⁶⁻³⁰, bien es cierto que no siempre se ha comprobado este efecto beneficioso en la sarcoidosis extrapulmonar³¹.

La capacidad de la CsA para modular positivamente la evolución de la *neumonitis por hipersensibilidad* (NH) se ha demostrado en modelos animales³². En un modelo experimental de NH crónica en conejos, la administración de CsA a los animales durante la inducción de la enfermedad suprime de forma significativa el desarrollo de lesiones granulomatosas y, por tanto, de la enfermedad³³. El tratamiento de ratones con NH con CsA produce una mejoría demostrada por la disminución del índice pulmonar y la ausencia de IL-1 y TNF α en el líquido de lavado broncoalveolar (LBA)³⁴. Sin embargo, no disminuye la alveolitis ni el reclutamiento de linfocitos T, aunque estas células no proliferan in vitro en respuesta al antígeno de *Faenia rectivirgula* a diferencia de los linfocitos T de los ratones no tratados³⁴. Además, el tratamiento con CsA producía una disminución de la fibrosis pulmonar³⁴. Basándose en estos hallazgos, Denis et al³⁴ sugieren que la NH está estrechamente relacionada con la activación celular y liberación de citocinas en los pulmones y que la desaparición de la enfermedad está ligada a la disminución de la producción de citocinas en el pulmón. Por tanto, el mecanismo por el que la CsA modularía la neumonitis sería la inhibición de la respuesta de hipersensibilidad retardada³⁵. En el modelo experimental de NH de Takizawa et al³², el tratamiento de los ratones con CsA producía una disminución de la respuesta granulomatosa y una inhibición del reclutamiento linfocitario, aunque el número de células en el líquido del LBA permanecía elevado, principalmente a expensas de los macrófagos. Salvaggio^{36,37} también afirma que la CsA inhibe los infiltrados pulmonares de células mononucleares³⁶ y suprime los granulomas pulmonares³⁷ en modelos experimentales de NH. Estos últimos autores sugieren^{32,36}, basándose en estos resultados, que la CsA puede convertirse en un fármaco de elección, asociada a los esteroides, en el tratamiento de las granulomatosis pulmonares humanas. La capacidad para inhibir la proliferación de los precursores de



las células mononucleares fagocíticas por la rapamicina, inmunosupresor relacionado con la CsA aunque con diferente mecanismo de acción, ha llevado a sugerir su posible utilidad en el tratamiento de algunas enfermedades granulomatosas como la histiocitosis³⁸. Sin embargo, debemos indicar que este efecto no se ha observado con la ciclosporina³⁸.

En lo que se refiere a la utilidad de la CsA en el tratamiento de los *infiltrados pulmonares asociados a eosinofilia*, los resultados son contradictorios. En uno de los primeros estudios, Metzger y Peterson³⁹ observaron que la CsA incrementa la respuesta granulomatosa pulmonar experimental inducida por huevos de *Schistosoma mansoni*. Más recientemente, Wang et al³⁵ en un modelo murino de aspergilosis broncopulmonar alérgica han descrito, tras pretratamiento con CsA, un aumento del infiltrado eosinófilo pulmonar y del número de eosinófilos en el LBA, así como de los niveles de IgE en suero y líquido de LBA. Este efecto podría ser consecuencia de una supresión selectiva sobre la subpoblación del tipo 1 de los linfocitos T colaboradores^{35,40,41}, que, como es sabido, inhiben a través del interferón gamma la producción por los linfocitos T colaboradores tipo 2 de IL-4 e IL-5³⁵, citocinas que estimulan la producción de IgE y el reclutamiento eosinófilo, respectivamente. No obstante, también se ha descrito la inhibición con CsA de la infiltración eosinofílica pulmonar en diversos modelos experimentales animales^{9,42-44}. Existen pocas referencias bibliográficas sobre la influencia de la CsA en el síndrome de la eosinofilia pulmonar en el ser humano, incluso en alguna de ellas no es posible extraer conclusiones sobre la participación de este fármaco⁴⁵. Esta discrepancia de resultados posiblemente esté en relación con las dosis de CsA empleadas, ya que la selectividad por la subpoblación colaboradora 1 se pierde cuando se emplean elevadas dosis⁴¹.

Efectos adversos de la ciclosporina sobre el pulmón

Los principales efectos secundarios que limitan la eficacia terapéutica de la CsA son la nefrotoxicidad y la elevación de la presión arterial^{46,47}. Aunque existen otros efectos adversos, entre ellos no se describe la toxicidad pulmonar^{47,48}. De hecho, en la literatura, apenas existen estudios exhaustivos sobre los principales efectos y alteraciones funcionales respiratorias en los pacientes que reciben tratamiento con CsA. También nos parece importante destacar que, a diferencia del resto de inmunosupresores, el tratamiento con CsA no incrementa la incidencia de infecciones bacterianas y fúngicas^{47,49,50}, tal vez por la preservación de la función fagocítica y bactericida de los MA, como se ha comprobado en animales de experimentación tratados con CsA⁵¹⁻⁵⁴.

Situación actual y perspectivas futuras

Como resumen sobre la utilización de la CsA en las EPAID se pueden hacer las siguientes consideraciones. En primer lugar, las mejores respuestas a la CsA se han obtenido en las fibrosis pulmonares, las más discordantes en la sarcoidosis y, respecto a la NH, todos los estu-

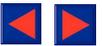
dios se han llevado a cabo en modelos animales. Tiene interés destacar que son los MA y los polimorfonucleares neutrófilos, y no los linfocitos, los que desempeñan el papel más importante en la patogenia de la FPI⁵⁵, a diferencia de lo que ocurre en las granulomatosis pulmonares. Por otra parte, los resultados obtenidos en modelos animales plantean muchas dudas sobre la utilización de la CsA en los pacientes con infiltrados pulmonares con eosinofilia. En segundo lugar, los datos hasta ahora publicados sobre el empleo de la CsA en el tratamiento de la EPAID deben ser valorados con cautela, ya que no se trata de ensayos aleatorizados y el número de pacientes es muy pequeño¹⁰. Por ello es necesaria la realización de estudios controlados para clarificar el papel de la CsA en el tratamiento de estas enfermedades¹⁰. En tercer lugar, un aspecto común en la mayoría de los casos de EPAID tratados con CsA es la recaída al retirar el tratamiento, lo cual sugiere que puede estar indicado el tratamiento indefinido¹⁴. En cuarto lugar, la CsA puede ser efectiva en el tratamiento de la EPAID de etiología desconocida, al menos como potenciador de la acción corticoide¹⁴. Finalmente, la administración por vía sistémica de la CsA no tiene efectos adversos relevantes sobre el pulmón.

La mejoría de los pacientes con EPAID tratados con CsA podría atribuirse a la supresión del componente de la alveolitis mediado por los macrófagos, bien directamente o a través de la inhibición de la producción de linfocinas por los linfocitos T colaboradores^{15,18,21,56,57}.

En cuanto a las perspectivas futuras, se debe investigar la utilidad de otros fármacos inmunosupresores con mecanismo de acción similar a la CsA como el tacrolimus (FK506), ya que éste se acumula más en el pulmón que aquella^{27,58}. También se debe investigar la administración de CsA por otras vías para alcanzar en el tracto respiratorio inferior concentraciones suficientes para ser efectiva^{3,27,59}. En este sentido, es interesante destacar que actualmente ya se han desarrollado ensayos clínicos (fases 0 y 1) para la utilización de la CsA en aerosol para el tratamiento del rechazo en pacientes con trasplante de pulmón⁶⁰⁻⁶⁵. Como es obvio, esta vía de administración, al requerir pequeñas dosis, sería bien tolerada y tendría la ventaja adicional de minimizar los efectos adversos sistémicos^{61,63,65}. Por estas razones sería deseable iniciar ensayos clínicos empleando esta vía de administración de la CsA en el tratamiento de la EPAID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Arellano JL, Losa García JE, García Martín MJ, Alcázar Montero MC, García Palomo JD, Jiménez López A. Patogenia general de la enfermedad pulmonar alveolointersticial difusa. Rev Clin Esp 1991; 188: 147-154.
2. Raghu G. Interstitial lung disease: a diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 909-914.
3. Hunninghake GW, Kalika AR. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 915-918.
4. Lock SH, Barnes NC, Kay AB. Cyclosporin A (CsA) as a corticosteroid sparing agent in corticosteroid dependent asthma. Thorax 1994; 49: 1.051 Q.



5. Godard PH, Chanez P, Redier H, Bousquet J, Michel FB. New therapeutical approaches in the treatment of asthma. *Ann NY Acad Sci* 1994; 725: 367-377.
6. Calderón E, Lockey RF, Bukantz SC, Coffey RG, Ledford DK. Is there a role for cyclosporine in asthma? *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 629-636.
7. Alexander AG, Barnes NC, Kay AB. Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma. *Lancet* 1992; 339: 324-328.
8. Fukuda T, Akutsu I, Motojima S, Makino S. Inhibition of antigen-induced late asthmatic response and bronchial hyperresponsiveness by cyclosporin and FK506. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1991; 94: 259-261.
9. Lagente V, Carré C, Kyriacopoulos F, Boichot E, Mencía-Huerta JM, Braquet P. Inhibitory effect of cyclosporin A on eosinophil infiltration in the guinea-pig lung induced by antigen, platelet-activating factor and leukotriene B₄. *Eur Respir J* 1994; 7: 921-926.
10. McCune WJ, Vallance DK, Lynch JP III. Immunosuppressive drug therapy. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 262-272.
11. Alton EFWF, Johnson M, Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989; 83: 277-279.
12. Venuta F, Rendina EA, Ciriano P, De Giacomo T, Pompeo E, Bachetoni et al. Efficacy of cyclosporine to reduce steroids in patients with idiopathic pulmonary fibrosis before lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12: 909-914.
13. Fukazawa M, Kawano M, Hisano S, Ueda K, Matsuba K. Efficacy of cyclosporin A for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 441-442.
14. Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991; 46: 592-595.
15. Gruhn WB, Díaz-Buxo JA. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. *J Rheumatol* 1987; 14: 1.045-1.047.
16. Dahl M, Chalmers A, Wade J, Calverley D, Munt B. Ten years survival of a patient with advanced pulmonary hypertension and mixed connective tissue disease treated with immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 1992; 19: 1.807-1.809.
17. Alegre J, Terán J, Álvarez B, Viejo JL. Successful use of cyclosporine for the treatment of aggressive pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1.594-1.596.
18. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 174-185.
19. Atkinson K, Bryant D, Delprado W, Biggs J. Widespread pulmonary fibrosis as a major clinical manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 129-132.
20. Raschko JW, Cottler-Fox M, Abbondanzo SL, Torrisi JR, Spitzer TR, Deeg HJ. Pulmonary fibrosis after bone marrow transplantation responsive to treatment with prednisone and cyclosporine. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4: 201-205.
21. Rebeck AS, Stiller CR, Braude AC, Laupacis A, Cohen RD, Chapman KR. Cyclosporin for pulmonary sarcoidosis. *Lancet* 1984; 1: 174.
22. O'Callaghan CA, Wells AU, Lalvani A, Dhillon PD, Hansell DM, Mitchell DN. Effective use of cyclosporin in sarcoidosis: a treatment strategy based on computed tomography scanning. *Eur Respir J* 1994; 7: 2.255-2.256.
23. Hammond JMJ, Bateman ED. Successful treatment of life-threatening steroid-resistant pulmonary sarcoidosis with cyclosporin in a patients with systemic lupus erythematosus. *Respir Med* 1990; 84: 77-80.
24. Rebeck AS, Sanders BR, MacFadden DK, Man SFP, York EL, Cohen RD. Cyclosporin in pulmonary sarcoidosis. *Lancet* 1987; 1: 1.486.
25. Bain VG, Kneteman N, Brown NE. Sarcoidosis, liver and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1.148.
26. York EL, Kovithavongs T, Man SF, Rebeck AS, Sproule BJ. Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 1990; 98: 1.026-1.029.
27. Martinet Y, Pinkston P, Saltini C, Spurzem J, Muller-Quernheim J, Crystal RG. Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1.242-1.248.
28. Bielory L, Holland C, Gascon P, Frohman L. Uveitis, cutaneous and neurosarcoïd: treatment with low-dose cyclosporine A. *Transplant Proc* 1988; 20 (Suppl 4): 144-148.
29. Kavanaugh AF, Andrew SL, Cooper B, Lawrence EC, Huston DP. Cyclosporin therapy of central nervous system sarcoidosis. *Am J Med* 1987; 82: 387.
30. Casavilla FA, Gordon R, Wright HI, Gavalier JS, Starzl TE, Van Thiel DH. Clinical course after liver transplantation in patients with sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 865-866.
31. Cunnah D, Chew S, Wass J. Cyclosporin for central nervous system sarcoidosis. *Am J Med* 1988; 85: 580-581.
32. Takizawa H, Suko M, Kobayashi N, Shoji S, Ohta K, Nogami M et al. Experimental hypersensitivity pneumonitis in the mouse: histologic and immunologic features and their modulation with cyclosporin A. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 391-400.
33. Kopp WC, Dierks SE, Butler JE, Upadrashta BS, Richerson HB. Cyclosporine immunomodulation in a rabbit model of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1.027-1.033.
34. Denis M, Cormier Y, Laviolette M. Murine hypersensitivity pneumonitis: a study of cellular infiltrates and cytokine production and its modulation by cyclosporin A. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992; 6: 68-74.
35. Wang JM, Denis M, Fournier M, Laviolette M. Cyclosporin A increases the pulmonary eosinophilia induced by inhaled *Aspergillus* antigen in mice. *Clin Exp Immunol* 1993; 93: 323-330.
36. Salvaggio JE. Immune reactions in allergic alveolitis. *Eur Respir J* 1991; 4 (Suppl 13): 47S-52S.
37. Salvaggio JE. Recent advances in pathogenesis of allergic alveolitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20: 137-144.
38. Cooper MH, Gregory SH, Starzl TE, Wing EJ. Rapamycin but not FK506 inhibits the proliferation of mononuclear phagocytes induced by colony-stimulating factors. *Transplantation* 1994; 57: 433-439.
39. Metzger JM, Peterson LB. Cyclosporin A enhances the pulmonary granuloma response induced by *Schistosoma mansoni* eggs. *Immunopharmacology* 1988; 15: 103-115.
40. Prud'homme GJ, Vanier LE. Cyclosporine, tolerance and autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 66: 185-192.
41. Bundick RV, Graggs RI, Holness E. The effect of cyclosporin A, FK506 and rapamycin on the murine chronic graft-versus-host response—an in vivo model of Th2-like activity. *Clin Exp Immunol* 1995; 99: 467-472.
42. Norris AA, Jackson DM, Eady RP. Protective effects of cyclophosphamide, cyclosporin A and FK506 against antigen-induced lung eosinophilia in guinea-pigs. *Clin Exp Immunol* 1992; 89: 3.437-3.450.
43. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung KF. Effects of dexamethasone and cyclosporin A on allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammatory cell responses in sensitized Brown-Norway rat. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.289-1.294.
44. Nogami M, Suko M, Okudaira H, Miyamoto T, Shiga J, Ito M et al. Experimental pulmonary eosinophilia in mice by *Ascaris suum* extract. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.289-1.295.
45. Richard C, Calavia J, Loyola I, Baró J, Cuadrado MA, Gómez-Casases MT et al. Chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with allogeneic bone marrow transplantation. *Med Clin (Barc)* 1994; 102: 462-464.
46. Feutren G, Von Graffenried B. Pharmacology of cyclosporin A (Sandimmun®) and clinical experience in inflammatory bowel diseases. *Schweiz Med Wochenschr* 1991; 121: 748-753.
47. Feutren G. The optimal use of cyclosporin A in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1992; 5 (Suppl 1): 183-195.
48. Kahan BD. Optimization of cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1993; 25 (Suppl 3): 5-9.
49. Valdimarsson H. Immunity during cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1.294-1.300.
50. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.725-1.738.
51. Shennib H, Padilla-Longoria R, Baró J, Mudler DS. Preservation of alveolar macrophage function during immunosuppression: cyclosporin A versus methylprednisolone. *Surg Forum* 1982; 33: 338-341.
52. Drath DB, Kahan BD. Alterations in rat pulmonary macrophage function by the immunosuppressive agents cyclosporine, azathioprine, and prednisolone. *Transplantation* 1983; 35: 588-592.
53. Drath DB, Kahan BD. Phagocytic cell function in response to immunosuppressive therapy. *Arch Surg* 1984; 119: 156-160.



54. Salomon DR, Boerth LW, Rocher LL, Pennington JE. Dose-dependent reduction in alveolar macrophage populations during cyclosporine treatment. *Clin Res* 1985; 33: 581A.
55. Lynch JP III, Standiford TJ, Rolfe MW, Kunkel SL, Strieter RM. Neutrophilic alveolitis in idiopathic pulmonary fibrosis. The role of interleukin-8. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1.433-1.439.
56. Losa García JE. Efecto de la ciclosporina sobre las células del sistema mononuclear fagocítico. Producción de citocinas inflamatorias [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca, 1994.
57. Jiménez López A, Losa García JE, García Salgado MJ, Mateos Rodríguez F, Disdier C, Pérez Arellano JL. Effect of cyclosporin on inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *J Hung Soc Int Med* 1994; 47: 89.
58. López Gil JA, García Sáiz M. FK506: ¿un inmunosupresor para los noventa? *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 629-636.
59. Chapman I, Mazzoni L. Mechanisms of inhibition by cyclosporin A on pulmonary leukocyte accumulation. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15: 99-101.
60. Keenan RJ, Duncan AJ, Yousem SA, Zenati M, Shaper M, Dowling RD et al. Improved immunosuppression with aerosolized cyclosporine in experimental transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 20-25.
61. Dowling RD, Zenati M, Burckart GJ, Yousem SA, Shaper M, Simmons RL et al. Aerosolized cyclosporine as single agent immunotherapy in canine lung allografts. *Surgery* 1990; 108: 198-205.
62. O'Riordan TG, Iacono A, Keenan RJ, Duncan SR, Burckart GJ, Griffith BP et al. Delivery and distribution of aerosolized cyclosporine in lung allograft recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 516-521.
63. Gilbert BE, Wilson SZ, Garcon NM, Wyde PR, Knight V. Characterization and administration of cyclosporine liposomes as a small-particle aerosol. *Transplantation* 1993; 56: 974-977.
64. Katz A, Coran AG, Oldham KT, Guice KS. Decreased oxidized glutathione with aerosolized cyclosporine delivery. *J Surg Res* 1993; 54: 597-602.
65. Zenati M, Duncan AJ, Burckart GJ, Shaper M, Yousem SA, Griffith BP et al. Immunosuppression with aerosolized cyclosporine for prevention of lung rejection in a rat model. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 266-271.