

11230



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE, D. F.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGIA**

**"EFECTO DE LA ESPIRONOLACTONA SOBRE LA
ALBUMINURIA. ESTUDIO PILOTO"**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSTGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA**

P R E S E N T A

DR. MIGUEL FRANCISCO LOPEZ GONZALEZ

TUTORES:

**DRA. SILVIA PALOMO PIÑON
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**



IMSS

MEXICO, D. F.

2005

0342092



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DR. ANTONIO CASTELLANOS OLIVARES
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

I M S S



DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

I M S S

DRA. SILVIA PALOMO PIÑÓN
TUTORA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

I M S S

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS:

DIOS, PADRE; GRACIAS POR MOSTRARME EL CAMINO Y GUIARME PARA SER UNA PERSONA DE BIEN Y POR PERMITIRME LA OPORTUNIDAD DE AYUDAR A LOS DEMAS.

A MI ESPOSA, A MIS HIJAS, POR SU APOYO, SU PACIENCIA Y SU SACRIFICIO.

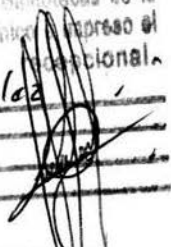
A MIS PADRES POR HACER DE MI UN HOMBRE DE BIEN Y AYUDAR A LOGRAR MIS SUEÑOS, MIL GRACIAS MIL.

A MIS MAESTROS EN ESPECIAL A MIS TUTORES EN ESTOS ULTIMOS TRES AÑOS, YA QUE CADA UNO DE ELLOS HA IMPRESO EN MI UN POCO DE SI Y CON ELLO FORMAN YA PARTE DE MI VIDA, GRACIAS.

GRACIAS EN ESPECIAL AL DOCTOR TRINIDAD POR CONFIAR EN MI, Y DARME LA OPORTUNIDAD DE SER LO QUE QUIERO SER, UN NEFROLOGO.

GRACIAS A TODOS MIS MEDICOS, QUE ADEMAS DE MAESTROS HAN SIDO AMIGOS Y COMPAÑEROS.

GRACIAS A LA VIDA POR DEJARME SER, SENTIR, DISFRUTAR Y AMAR TODO LO QUE HE TENIDO, Y TENDRE. GRACIAS A TODAS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE EN UN MOMENTO U OTRO ME HAN APOYADO.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico el contenido de mi trabajo profesional.
NOMBRE: Lopez Gonzalez
FECHA: 16-03-05
FIRMA: 

¡ LAS PALABRAS NO SON SUFICIENTES PARA AGRDECER, SOLO MIS

ACTOS PODRAN EN ALGO COMPENSAR TANTAS BENDICIONES

RECIBIDAS, GRACIAS ;

INDICE:

1.-ANTECEDENTES.....	1
2.-JUSTIFICACION.....	3
3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
4.-OBJETIVO.....	4
5.-MATERIAL Y METODOS.....	4
7.-RESULTADOS.....	8
8.-DISCUSIÓN.....	15
9.-CONCLUSIONES.....	17
10.-REFERENCIAS.....	18
11.-ANEXOS.....	21

ANTECEDENTES:

Desde la década de los 80 la evolución natural de la enfermedad renal crónica (ERC) se ha modificado con el conocimiento de aquellos factores relacionados con su progresión hacia etapas avanzadas (1). Estos factores están relacionados con la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), del que se conocen en la actualidad sus efectos deletéreos sobre el riñón a través de sus acciones hemodinámicas y no hemodinámicas (2, 3). Es por esto que una parte importante del tratamiento de las enfermedades renales está encaminado a disminuir la acción local y sistémica del RAAS y con ello disminuir la velocidad de la progresión.

Los medicamentos utilizados para bloquear al RAAS son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA) y los antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (AT₁), de los cuales el Enalapril y el Losartán son los más ampliamente utilizados, además de disminuir la ingesta de proteínas y sodio en la dieta (4).

Uno de los principales objetivos de el tratamiento es disminuir la cantidad de proteínas que se excretan por la orina (proteinuria). Su presencia se favorece por los cambios hemodinámicos, de permeabilidad selectiva y de carga que se generan en el glomérulo. Está identificada como un factor determinante de la progresión de la ER hacia etapas avanzadas y su control, al igual que el de la presión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, obesidad, están relacionadas con la mayor sobrevida renal (5-7); se ha documentado que su paso a través de los glomérulos afecta las cargas negativas de superficie en la membrana basal y de este modo la permeabilidad selectiva dependiente de carga; así mismo el aumento de la carga filtrado de proteínas a nivel tubular satura el mecanismo enzimático de la célula tubular resultando en la activación segundos mensajeros y señalizadores intracelulares con lo que la transcripción de proteínas se ve alterada generando por un lado el aumento en la producción de factores de proliferación tales como el factor de crecimiento transformante B, el factor de crecimiento similar a insulina y factor nuclear KB, de igual de forma se promueve la síntesis de colágena tipo 4, que en conjunto condicionara la esclerosis glomerular y perdida irreversible de la función, cabe señalar que este fenómeno afecta también a las células mesangiales con las mismas consecuencias.

A pesar del conocido efecto benéfico que éstas medidas terapéuticas tienen, las observaciones a lo largo del tiempo han demostrado que solo disminuyen la progresión de la ER, pero no la detienen, por lo que la investigación continúa en búsqueda de aquellos factores que también participan (11,12).

La aldosterona es un mineralocorticoide que forma parte del RAAS. Se sintetiza principalmente en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales, además de haberse aislado de las células endoteliales y vasculares del músculo liso humano y de las células miocárdicas. Debido a ésta producción extra adrenal, y a que hay otros factores que favorecen su producción, el uso de estos fármacos no la inhibe por completo (13).

Existe evidencia experimental y clínica que sugiere que actúa en forma independiente de RAAS favoreciendo la proteinuria, la hipertensión arterial, el daño vascular, la fibrosis y la esclerosis glomerular (14,15). Además del riñón existen datos en otros órganos que documentan sus acciones no benéficas: causa fibrosis miocárdica y vascular, daño vascular directo, disfunción endotelial, de barorreceptores (16,17), altera la actividad de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, aumenta la masa ventricular izquierda y

empeora la presión arterial de sujetos con hipertensión arterial esencial de diferentes grupos étnicos con y sin obesidad.

El bloqueo selectivo de su receptor ha probado sus efectos benéficos en sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva (18). Los potenciales mecanismos a través de los cuales la aldosterona ejerce sus efectos deletéreos en el riñón son:

- a) Alteración de la actividad de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$, que favorece la inflamación y la fibrosis renal, sobre todo en presencia de sal.
- b) Amplifica la respuesta orgánica a la angiotensina II.
- c) Incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo.

La Espironolactona es un antagonista farmacológico específico para la aldosterona. Su mecanismo de acción es a través de la alta afinidad del medicamento por el receptor del mineralocorticoide situado en el tubulo colector; una vez unido al receptor, el complejo migra al núcleo, en donde regula la expresión de la proteína inductora de aldosterona, con lo que se regula el transporte transepitelial de sodio, se incrementa el voltaje electronegativo en el lumen tubular y de forma alterna se favorece la reabsorción de potasio. Un 65% del medicamento se absorbe por el tubo digestivo; su vida media es de 1.6 h, sin embargo, su metabolito activo (la canrenona) tiene una vida media de 16.5 h, lo que prolonga su acción farmacológica. Es el único fármaco que no requiere acceso al lumen tubular para ejercer sus efectos. (19)

Uno de los principales efectos adversos es la hiperkalemia, que en presencia de ER etapas 1 y 2 no se favorece. También puede producir acidosis metabólica en presencia de enfermedad hepática, y por ser un esteroide puede producir ginecomastia, impotencia, disminución de la libido, hirsutismo, cambios en la voz e irregularidades menstruales. Se ha descrito también la diarrea, gastritis, úlceras gástricas, cefalea, letargia, ataxia, confusión, rash cutáneo y raramente discrasias sanguíneas (20).

JUSTIFICACION

Debido a que el número de enfermos se incrementa anualmente y hasta ahora las medidas terapéuticas para disminuir la progresión han sido parcialmente eficaces (21), es de interés clínico confirmar con estudios en humanos, si todos los cambios benéficos que se obtienen con el bloqueo selectivo del receptor de la aldosterona en los modelos experimentales, efectivamente suceden en la población de sujetos con ER etapa 1 y 2.

De ser así, es posible que el efecto aditivo logre disminuir la velocidad con la que la enfermedad progresa hacia etapas terminales, sobre todo cuando la proteinuria no se disminuye con el tratamiento convencional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.- ¿Se logra disminuir la cantidad de proteinuria de 24 h cuando se agrega espironolactona al tratamiento conservador con dieta, IECA, AT₁, en sujetos con enfermedad renal crónica etapas 1 y 2 ?

HIPÓTESIS:

1.- La proteinuria de 24 hrs. se disminuye aproximadamente en un 20% cuando se agrega al tratamiento convencional con dieta, IECA, AT₁, espironolactona.

OBJETIVO:

1.- Evaluar el efecto de la espironolactona sobre la proteinuria de 24 hrs con enfermedad renal etapas 1 y 2, que reciben tratamiento convencional con dieta, IECA y AT₁

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1.- *DISEÑO DEL ESTUDIO:* Piloto, antes - después.

2.- *UNIVERSO DE TRABAJO:* Enfermos con evidencia clínica y bioquímica de ER etapas 1 y 2, que acuden a la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. La etapa de la ER se clasifico de acuerdo a las guías DOQUI de nefrología, utilizando la depuración de creatinina en orina de 24 horas (Dcr). El tratamiento convencional incluyo fármacos e indicaciones nutricionales aceptadas para disminuir la proteinuria.

3.- DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

- A) Variable Independiente: Etapa de la ER, Espironolactona y el tratamiento convencional, con dieta, IECA y AT₁
- B) Variable Dependiente: Proteinuria de 24 h.

- Creatinina serica
- Creatinina urinaria
- Depuración de creatinina en orina de 24hrs
- Volumen urinario
- albúmina
- urea
- potasio
- Glucosa
- Ac úrico
- Colesterol
- Triglicéridos
- Peso

- Presión arterial sistólica
- Presión arterial diastólica

1.- ETAPA DE LA ER: Las guías DOQI de nefrología la clasifican tomando en cuenta el filtrado glomerular (FG) de acuerdo a los siguientes valores:

1	Daño renal con FG normal ó ↑	≥ 90
2	Daño renal con leve ↓ del FG	60-89
3	↓ moderada del FG	30-59
4	Severa ↓ del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 ó diálisis

FG= filtrado glomerular.

En nuestro medio la Dcr en orina de 24 h es la forma de estimación del mismo mas utilizada. Se obtuvo mediante la fórmula convencional $UV/P/1440$ y se ajusto a 1.73 m²sc. La U corresponde a la creatinina urinaria; la V al volumen urinario de 24 h; la P a la creatinina plasmática y el valor de 1440 corresponde a los minutos del día. El resultado se expresa en ml / minuto. Es una variable cuantitativa continua, con escala de razón.

2.- El tratamiento convencional: de la albuminuria incluye **a)** uso de IECA y/o **b)** AT1, **c)** antiagregantes plaquetarios (Aspirina ó Clopidogrel cuando no hay contraindicación absoluta); **d)** el tratamiento inmunosupresor para la enfermedad subyacente, que puede ser con dosis variables de esteroides, azatioprina, ciclosporina A y ciclofosfamida. Son variables cualitativas nominales dicotómicas. **e)** La restricción proteica y de sodio en la dieta: para la etapa de la ER se utilizan dietas de 0.7g/día de proteínas, con ≤ 30% de grasas del valor energético total, con < 300 Mg. de colesterol, 10% de ácidos grasos saturados, > 10% de ácidos grasos monoinsaturados y del 6-8% de ácidos grasos poliinsaturados, 70% de hidratos de carbono, 30% simples, 40-60mEq/día de sodio, 1 mEq / kg / día de potasio si el enfermo lo requiere, sin restricción de fósforo, líquidos, purinas (según niveles de ácido úrico), sin suplementos y con 35-40 g/día de fibra. Esta prescripción se individualizo en cada enfermo y se modifico de acuerdo a la evolución clínica.

3.- La proteinuria es la excreción anormal de albúmina en la orina de 24 horas. Se calcula de acuerdo a la fórmula de Jaffé. Los resultados se expresan en gramos / día (g/d). Es anormal a partir de 300 mg / día. Para fines de protocolo se tomarán valores \geq a 1 g/día. Es una variable cuantitativa continua, con escala de razón.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

- Criterios de Selección:

-CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Ambos sexos.
- 2.- Mayores de 18 años.
- 3.- Dcr \geq a 60 ml / minuto.
- 4.- Proteinuria \geq 1g/día.
- 5.- Aceptar participar en el protocolo con la firma de la carta de consentimiento informado.

-CRITERIOS DE NO INCLUSION:

1.- Enfermos con etapa terminal de otras situaciones médicas (neoplasias, insuficiencia cardiaca congestiva clase III-IV NYHA)

- 2.- Enfermos en etapa aguda de la ER.
- 3.- Infecciones virales activas
- 4.- No aceptar participar en el protocolo.
- 5.- Alergia conocida a la espironolactona.
- 6.- Potasio sérico \geq 6.0 mEq / litro.

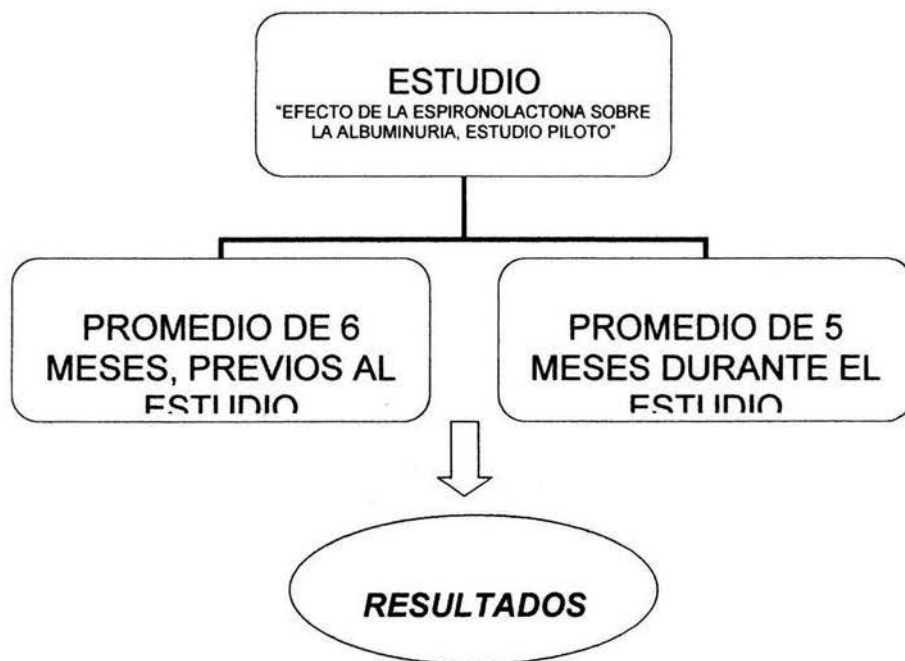
-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Alergia a la espironolactona.
- 2.- Abandono voluntario del estudio
- 3.- Disminución de la Dcr por debajo de 60 ml / minuto
- 4.- Hiperkalemia \geq 7.0 mEq / litro.
- 5.- Efectos secundarios de la espironolactona no tolerados por el enfermo

4.- PROCEDIMIENTOS:

Se revisaron diariamente los expedientes de los enfermos que acudieron regularmente a la consulta externa de Nefrología del hospital de un periodo comprendido de Junio del 2004 a febrero del 2005. Aquellos que reunieron los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el proyecto una vez que recibieron la consulta correspondiente. Los investigadores principales explicaron al enfermo en forma clara y concisa el propósito del estudio y los efectos colaterales del fármaco. Una vez que leyeron y se resolvieron sus preguntas, se firmó la carta de consentimiento informado y se les proporcionó la receta con las indicaciones. Los enfermos surtieron en la farmacia del hospital una caja con 30 tabletas de Espironolactona de 25 mg, el cual tomaron en su domicilio durante los siguientes cinco meses, además su tratamiento convencional. Se programaron citas mensuales en donde se interrogó a cerca de los conocidos efectos colaterales del medicamento, además de anotar todos aquellos síntomas y signos que mencionaron durante el tratamiento. También se hizo exploración física general y se revisaron los exámenes de laboratorio correspondientes, que incluyeron proteinuria y Dcr en orina de 24 h, glucosa, urea, creatinina, potasio, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, albúmina y pruebas funcionales hepáticas en sangre. Al inicio se anotó el género, la edad, la causa de la ER, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica y diastólica.

Se hizo un promedio de los últimos exámenes de laboratorio de las mismas variables con el fin de comparar la evolución antes y después del tratamiento.



5.- ANALISIS ESTADISTICO.

Estadística descriptiva y pruebas de normalidad. Para las variables cuantitativas que muestren una distribución normal se efectuó un ANOVA de medidas repetidas. Para las variables cualitativas y aquellas que no muestren una distribución normal se utilizará la Prueba de Wilcoxon. Para las variables nominales dicotómicas se utilizará McNemar. Una $p < .05$ con un α 95% serán consideradas como significativas.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Los enfermos fueron informados del objetivo y procedimientos del estudio en forma escrita y verbal. Se les proporcionaron los números telefónicos de los médicos responsables del proyecto para que fueran localizados en caso de complicaciones, ya sea que ameritaran o no hospitalización.

El proyecto fue revisado por el comité local de investigación y fue aprobado para su realización el día 29 de junio del 2004 con el numero 154/2004

RESULTADOS:

Desde junio del 2004 a febrero del 2005 se estudiaron 20 pacientes, 11 hombres y 9 mujeres, con edad promedio de 38.52 ± 12.91 años durante seis meses. Todos los enfermos firmaron la carta de consentimiento informado.

Hubo un 30% con nefropatía lúpica (n=6), 25 % con glomerulonefritis membranosa (n=5), 20% de nefropatía diabética (n=4), 10% con glomerulonefritis membranoproliferativa (n=2), 3.6 % de enfermos con glomérulo esclerosis focal y segmentaria (n=1), 3.6 % con riñón único (n=1), 3.6 % con síndrome de alport (n=1).

Los enfermos recibieron consulta en forma mensual, por el mismo médico y se anotaron en la hoja de captación de datos los efectos secundarios del tratamiento, así como todos los problemas de salud que presentó el enfermo durante los 6 meses de atención.

La espironolactona y el resto de sus fármacos fueron proporcionados por el hospital. Se utilizó una dosis de 25mg diarios de espironolactona por vía oral. Todos los enfermos ingerían IECA, AT₁ y en los casos en los que no hubo contraindicación, antiagregantes plaquetarios. Su dieta fue prescrita por el departamento de Nutrición y Dietética del hospital, de acuerdo a lo establecido. En ninguno de ellos se modificó el tratamiento inmunosupresor a lo largo del estudio.

Como grupo se encontraban en etapa 1 y 2 de la ER, sin descontrol hipertensivo, y con hiperlipidemia.

La tabla 1 describe las características generales de la población: son un grupo de enfermos con tendencia a la obesidad y a la hiperlipidemia, con poca adherencia al tratamiento nutricional principalmente y con un control adecuado de la presión arterial. Como grupo los niveles séricos de albúmina se encontraban en el límite inferior normal y la proteinuria en rangos nefróticos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos datos ($p = .691$)

Tabla 1. Características básicas de los pacientes (promedio \pm DE)

Variable	Datos iniciales
Peso kg	72.3 \pm 16.4
PAS mmHg	129 \pm 13
PAD mmHG	86.3 \pm 9.5
Glucosa mg / dl	110.3 \pm 57.6
Urea mg / dl	40.4 \pm 15
Creatinina mg / dl	1.0 \pm 0.4
Potasio meq / l	4.20 \pm 0.39
Ácido úrico mg / dl	5.77 \pm 2.01
Colesterol mg / dl	214 \pm 43.5
Triglicéridos mg / dl	243.1 \pm 204
Albúmina serica g /dl	3.8 \pm 0.5
Proteinuria 1.73m ₂ sc	5 \pm 3.6
Dcr 1.73m ₂ sc	96.1 \pm 50.6

PAS= presión arterial sistólica, PAD= presión arterial diastólica y Dcr= depuración de creatinina en orina 24 h

Durante el tiempo de seguimiento, no hubo cambios estadísticamente significativos en relación a la presión arterial sistólica y diastólica, en el peso ni en los niveles séricos de glucosa, urea, creatinina ni ácido úrico durante el estudio. La tabla 2 muestra los datos durante el seguimiento ($p= 701$).

Tabla 2.- Evolución hemodinámica y bioquímica después de iniciar el tratamiento (promedio±DE)

Mes	0	1	2	3	4	5
PAS (mmHg)	131.1 ±11.75	124.7 ±	124.7 ±	130 ±	129.3 ±	128.9 ±
PAD (mmHg)	87 ±9.1	83.5 ±	88.2 ±	89.4 ±	86.4 ±	84.44 ±
Glucosa (mg/dl)	96.7 ±29.2	99.4 ±33.8	96.6 ±27.1	101.6 ±32.6	98.9 ±35.2	99.8 ±29.1
Urea (mg/dl)	37.6 ±13.4	42.67 ±16.1	41.4 ±13.6	43.4 ±16.5	47.5 ±17.6	50.2 ±16.4
Creatinina (mg/dl)	1.04 ±0.36	1.1 ±	1.1 ±	1.1 ±	1.2 ±	1.47 ±
Ácido Úrico (mg/dl)	5.4 ±1.1	5.9 ±1.5	5.8 ±1.8	6 ±1.9	5.5 ±2	6.6 ±2.5
K (mEq/litro)	4.3 ±0.39	4.4 ±	4.3 ±	4.5 ±	4.4 ±	4.5 ±
Colesterol mg/dl	207.4 ±39.8	214.2 ±39.4	201.1 ±36	216.4 ±32	197.4 ±39.2	195.4 ±40.9
Trigli mg/dl	222.3 ±164.9	237 ±170.2	213.1 ±137.9	216.5 ±176.5	232 ±243	230.2 ±124
Albumina g/dl	3.8 ±0.4	3.9 ±0.4	4 ±0.6	4 ±0.4	4 ±0.4	4.2 ±0.4
Prots g/dia	3.5 ±4.5	2.4 ±3.6	2.3 ±3.2	2.6 ±3.4	2.3 ±3.4	2.9 ±3.2
Dep crea ml/min	96.3 ±42.7	84 ±28.3	95 ±41	87.6 ±38.5	82.5 ±37.4	76.2 ±28
Vol urin l/dia	2009 ±817.5	1871.5 ±896	2041.6 ±786	1939.6 ±594.3	2167.9 ±777.8	2151.7 ±797.2
Crea urin mg/dia	66 ±26.7	70.8 ±32	71.2 ±30	71.4 ±31.7	65.3 ±19.7	70.4 ±33

En relación a la proteinuria hubo un descenso calculado del 31.62% en el primer mes, mismo que se mantuvo durante los 5 meses restantes de seguimiento (32.76%, 35.02%, 26.83%, 35.02% y 18.92% respectivamente). Al inicio del estudio la proteinuria se encontraba en rangos nefróticos a pesar del tratamiento conservador establecido. A partir del primer mes hay un descenso del promedio, mismo que presenta pocas fluctuaciones a lo largo del seguimiento. La DE es semejante en todos los meses, lo que no modificó la etapa de la ER en la que estaban los enfermos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en éstos datos ($p=0.40$). La tabla 2 muestra los promedios \pm DE y la gráfica 1 ilustra los datos.

Tabla 3.- Proteinuria 1.73m₂sc durante los meses de seguimiento (promedio \pm DE) ($p=0.40$)

Mes	0	1	2	3	4	5
Proteinuria	5	3.4	2.9	3.4	2.9	3
1.73 m ₂ sc	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
(g/día)	3.6	3.3	3.1	3.4	3.2	3

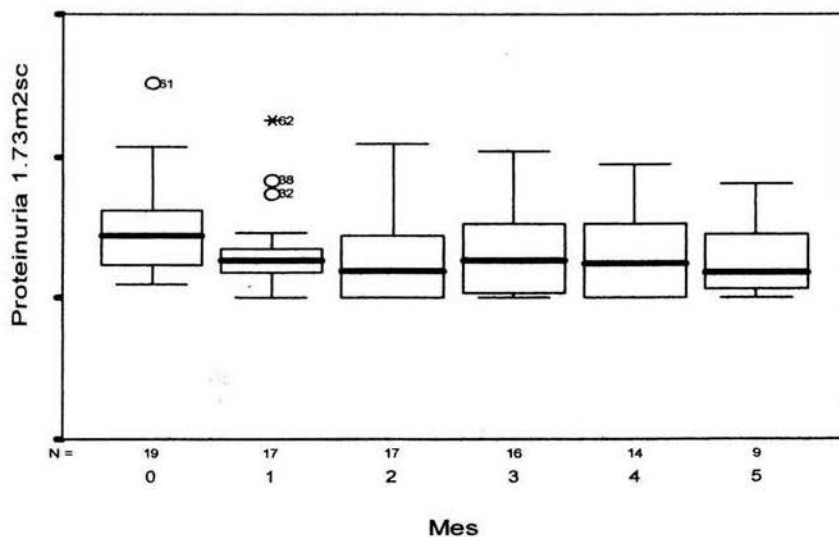
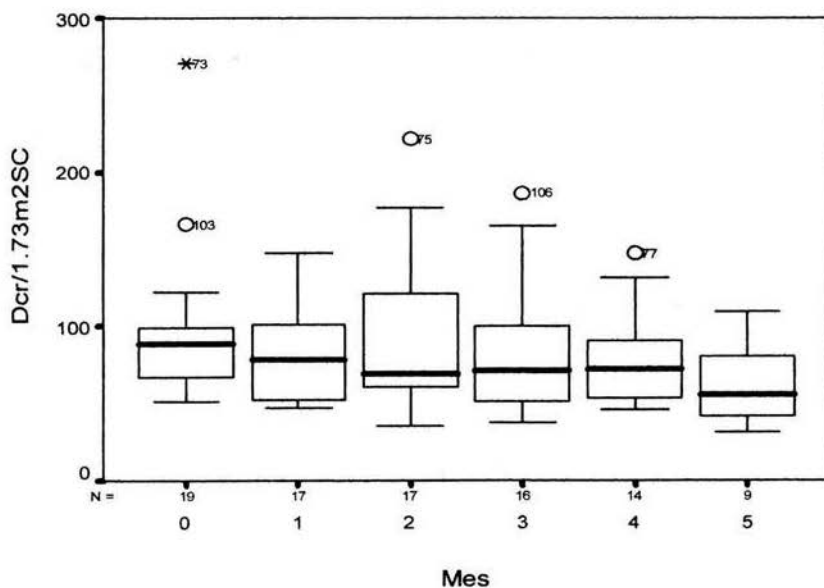


Figura 1.- La gráfica muestra la proteinuria/1.73m₂sc durante el estudio. Al inicio los enfermos se encontraban con proteinuria en rangos nefróticos. A partir del primer mes continuaron presentando proteinuria en menor magnitud que al principio. Los cambios no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.40$)

El promedio de la Dcr 1.73m₂sc mostró una disminución a partir del 4 y 5to mes. En todos los casos la DE es amplia, lo que mantiene al FG dentro de los parámetros de inicio y no se modifica la etapa de la ER. Tanto el volumen urinario como la excreción urinaria de creatinina tuvieron variaciones importantes; ésta última tendió a incrementarse en un 8.77% al final del estudio en relación a los valores iniciales. La tabla 3 muestra los promedios ± DE y la gráfica 2 ilustra los cambios en la Dcr.

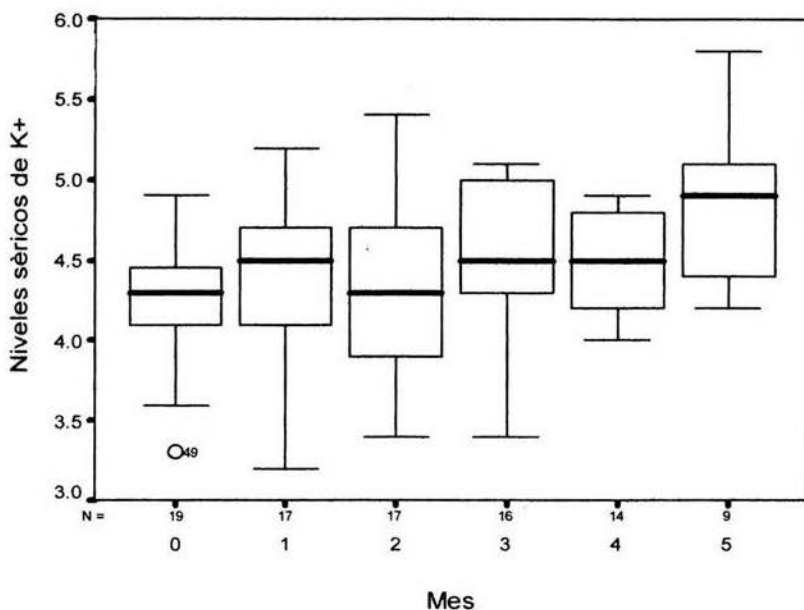
Tabla 4.- Cambios registrados en la Dcr 1.73m₂sc durante los meses de seguimiento (promedio ± DE) (p= 0.40)

Variable	0	1	2	3	4	5
Dcr 1.73m ₂ sc	96.1± 50.6	81.8 ± 31.7	92.4 ± 51.1	83.2 ± 43.3	78.5 ± 31.3	61.3 ± 29
Volumen	2009.1 ±817.5	1871.48 ±896.1	2041.6 ±786	1939.56 ±594.3	2167.89 ±777.8	2151.66 ±797.3
CrU	65.9 ±26.7	70.8 ±32	71.2 ±30.1	71.4 ±32	65.3 ±19.7	70.4 ±27.4



Gráfica 2.- La gráfica muestra los cambios que se presentaron en la Dcr/1.73m₂sc. Los valores se mantienen aún dentro de lo normal aunque hubo una tendencia a disminuir en los últimos meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.40)

En relación a los niveles séricos de K los pacientes ingresaron al estudio con un promedio de 4.20 ± 0.39 mEq / litro y concluyeron con 4.83 ± 0.82 mEq / litro. No hubo cambios importantes en las concentraciones séricas del mismo ($p=0.88$). La gráfica 3 ilustra éstos cambios.



Gráfica 3.- Niveles séricos de K⁺ durante los meses de estudio. Los datos muestran que no hubo modificaciones en la concentración sérica del mismo que obligaran a suspender el tratamiento ó que requirieran de atención hospitalaria. Tampoco hubo modificación a las indicaciones nutricionales ($p=0.88$)

No hubo complicaciones que requirieran de atención hospitalaria durante el estudio y sólo 1 paciente tuvo que suspender el fármaco por cefalea migrañosa, mismo que fue reiniciado después de una evaluación neurológica completa que estableció el diagnóstico de migraña. Hasta la fecha continúa ingiriendo el medicamento, sin referir efectos colaterales. Dos enfermos refirieron dolor ardoroso en el epigastrio, y requirieron del uso de antihistamínico H-2 para mejorar los síntomas.

DISCUSION:

Los resultados del presente estudio muestran que la espironolactona disminuyó la cantidad de proteínas en la orina a partir del primer mes, sin cambios en la presión arterial ni en la Dcr. Aunque no se consiguió en el tiempo del seguimiento que fuera negativa, la cantidad de proteínas excretada por la orina se mantuvo constante en los meses de estudio.

El uso de los inhibidores del receptor de aldosterona en la práctica clínica es reciente, ya que la mayoría de los datos informados han sido de modelos experimentales, en donde se ha visto un claro beneficio al disminuir la expresión de factores de crecimiento y citocinas, que favorecen la inflamación, la fibrosis y con ello la progresión de la ER (7, 8, 11).

Existen pocos estudios clínicos controlados que permitan evaluar el efecto de éste grupo de fármacos sobre la progresión y hasta el momento hay información que sugiere que el control de la proteinuria ha sido óptimo con el uso de espironolactona y eplerenone. Recientemente Atsuhisa S. y cols informaron la experiencia obtenida con dosis similares de espironolactona durante 12 semanas. Aunque la población de enfermos es limitada, (n=17) la proteinuria descendió en forma significativa en pacientes diabéticos y no diabéticos sin registrarse cambios en el FG o en la presión arterial (22). Aunque se requieren de estudios clínicos controlados para poder validar la consistencia de las observaciones aisladas, éste efecto farmacológico que se obtiene al inhibir al receptor de la aldosterona puede explicarse a través de los efectos que tiene sobre el daño vascular, la fibrosis intersticial, la dilatación tubular, la infiltración leucocitaria y el incremento en la expresión de varias citocinas pro-inflamatorias como el OPN, MPC-1, IL-1(beta) e IL-6, cuya expresión está marcadamente disminuida en varios modelos experimentales. Esto sugiere que la inflamación, además de ser un componente primordial del daño, es susceptible de modificarse con el bloqueo selectivo del receptor de aldosterona (10).

Debido a su mecanismo de acción, la espironolactona favorece la hiperkalemia. En la practica clinica es conveniente dar seguimiento a los valores séricos de K^+ , aunque el enfermo se encuentre en etapas tempranas de la enfermedad. Existen estudios en donde el bloqueo selectivo del bloqueador de aldosterona ha provocado complicaciones en otras poblaciones. Por ejemplo, Agostino, Martínez, Pitt y Atsuhisa (17, 18, 20, 22) utilizaron la espironolactona para mejorar la morbimortalidad de sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva quienes presentaron enfermedad renal secundaria; al contrario de lo que se esperaba, hubo un incremento la morbilidad de los enfermos por hiperkalemia y requirieron hospitalización para disminuir los niveles séricos de K^+ . En la mayoría de los estudios que se han realizado en sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, en donde se menciona con preocupación ésta complicación y aún contraindican el uso de espironolactona en presencia de ER, los pacientes se encuentran en etapas mas avanzadas de la misma y posiblemente con cambios agudos secundarios a la falla ventricular izquierda. En el presente trabajo los enfermos están en etapas iniciales en donde el manejo renal del K^+ no está alterado. A pesar de ello ingresaron al estudio con niveles séricos en el límite superior normal, posiblemente favorecido por la alta ingesta del ión en la dieta y por el uso de IECAs y ARA que favorecen la retención del mismo. Lo importante es que durante el tiempo de seguimiento no hubo incrementos substanciales que pusieran en riesgo la vida de los enfermos, que obligaran a suspender el tratamiento ó que ameritaran tratamiento intrahospitalario para

su corrección. En todos los casos se insistió en la restricción oral de K^+ y no se utilizaron medidas farmacológicas.

Al igual que en los estudios informados, tampoco hubo cambios en la presión arterial de los pacientes durante el tiempo de seguimiento. Esta falta de cambios tiene importancia, debido a que la disminución de la proteinuria no se relacionó con un mejor control de la presión arterial sistémica. En diversos modelos experimentales, sobre todo el del riñón remanente (12) en donde la infusión selectiva de aldosterona provoca cambios a nivel sistémico y glomerular de la rata macho Sprague-Dawley, se ha demostrado que los cambios en la presión arterial participan en forma directa en la modulación del daño. Tanto en el presente estudio como en otros informados en humanos, la presión arterial no se modifica en forma importante a lo largo del tratamiento. Es posible que en estos casos los cambios se presenten principalmente en los vasos glomerulares, modificando así la presión intraglomerular y disminuyendo con ello la cantidad de proteinuria.

En relación a los cambios que se tuvieron con la Dcr como estimador del filtrado glomerular, la tendencia fue a disminuirla sobre todo al quinto y sexto mes de utilizar el medicamento. Aunque aparentemente la etapa de la ER no se modificó, es posible que los enfermos hayan sufrido cambios hemodinámicos locales debido al bloqueo farmacológico sostenido del SRAA a diversos niveles. Esto favorece la caída de los valores absolutos del FG, aunque desde el punto de vista clínico no obliguen a modificar el tratamiento médico-dietético. Aunque con el presente estudio no es posible definir si éstos cambios modifican la evolución de la enfermedad, es un aspecto que debe observarse a lo largo del tiempo, ya que en todos los casos y con cualquier tratamiento farmacológico, se desea un mejor control de la proteinuria, variable que interviene directamente en la progresión de la enfermedad hacia etapas avanzadas.

Finalmente no se utilizó otra herramienta fidedigna para poder estimar el FG en el presente estudio y los cambios que posiblemente tuvo durante la administración del medicamento. Al igual que con otras poblaciones, la Dcr es poco confiable debido a los factores relacionados con la recolección de la orina en 24 h que no son controlados por el médico.

CONCLUSION:

Hubo una disminución de la proteinuria al utilizar un inhibidor del receptor de aldosterona además del tratamiento conservador con IECA, AT1, antiagregantes plaquetarios y restricción oral de proteínas y sodio en la dieta. Esta disminución se mantuvo a lo largo del seguimiento, sin cambios en la presión arterial ni los niveles séricos de creatinina.

Estos resultados requieren de observación por un período de tiempo más prolongado, además de la realización de estudios clínicos controlados que permitan corroborar los hallazgos.

REFERENCIAS

- 1.- Jonathan S. Williams And Gordon H. Williams. "50th Anniversary Of Aldosterone"
J Clin Endocrinol Metab, June, 2003, 88 (6):2364-2372.
- 2.- Donald E. Hricik, Moonja Chung-Park, John Jr. Sedor.
"Glomerulonephritis"
N Engl J Med September, 1988, 339 (13):888-899.
- 3.- Giuseppe Remuzzi, Piero Ruggenti And Norberto Perico. Chronic Renal Diseases: Renoprotective Benefits Of Renin Angiotensin System Inhibition. Ann Internal Medicine, April, 2002, 136 (8): 604-615.
- 4.-Schieppat. Arrigo, Remuzzi, Giuseppe. The Future Of Renoprotection: Frustration And Promises. Kidney Int, December 2003, 64 (6): 1947-1955
- 5.-Sistiana Aiello. Giuseppe Remuzzi And Marina Noris. Nitric Oxide / Endothelin Balance After Nephron Reduction. Kidney Int. Suppl 65, 1998 (63): 2-63-S-67.
- 6.-Tomson. Nephrology. Recent Advances. B M. J. Review 320(7227):98-101.
- 7.-Fabio Terzi, Martine Burtin And Gerard Friedlander. Early Molecular Mechanisms In The Progression Of Renal Failure: Role Of Growth Factors And Protooncogenes. Kidney Int. Suppl 65, 1998, (53): S-68-S-73.
- 8.-Klahr, Saulo, Morrissey And Jeremiah J. The Role Of Vasoactive Compound, Growth Factors And Cytokines In The Progression Of Renal Disease. Kidney Int Suppl. 75, 2000, (57): S-7-S-14.
- 9.-R. E. Gilbert, H. Krunt, J. Wilkinson-Berka And D. J. Kelly. The Renin-Angiotensin System And The Long-Term Complications Of Diabetes: Pathophysiological And Therapeutic Considerations. Diabetic Medicin, 2003, (20):607-621.
- 10.-Akira Nishirama, Li Yao, Yukiko Nagai, Kayoko Miyata, Masanori Yoshizumi, Shoji Kagami, Shuji Kondo, Hideyasu Kiyomoto, Referencias Bibliograficas:
Takatoshi Shokoji, Shoji Kimura, Masakazu Kohno And Youichi Abe. Possible Contributions Of Reactive Species And Mitogen-Activated Protein Kinase To Renal Injury In Aldosterone / Salt-Induced Hypertensive Rats. Hypertension, April, 2004 ; 841-848.
- 11.-Blasi, Eileen R., Rocha, Ricardo, Rudolph, Amy E., Blomme, Eric A.G., Polly, Melissa L., McMahon, And Elleng. Aldosterone / Salt Induces Renal Inflammation And Fibrosis In Hypertensive Rats. Kidney Int May 2003, 63 (5):1791-1800.

- 12.-Peng Hongmei, Carretero, Oscar A., Rajj, Leopoldo, Yang, Fang, Kaple, Alissa, Rhaleb And Nour-Eddine. Antifibrotic Effect Of N-Acetyl-Seryl-Lysyl-Proline On The Heart And Kidney In Aldosterone-Salt Hypertensive Rats. *Hypertension, Suppl.* 2001, 37 (2):794-800.
- 13.-Greene, E.L., Kren, S., Hostetter. Role Of Aldosterone In The Remnant Kidney Model In The Rat. *J Clin Invest*, 1996,98 (4):1063-1068.
- 14.-Rocha, Ricardo, Chander, Praveenn., Zuckerman, Andrea, Stier, Charles T. Jr. Role Of Aldosterone In Renal Vascular Injury In Stroke-Prone Hypertensive Rats. *Hypertension*, 1999, 33 (1s):232-237.
- 15.-Rocha, Ricardo., Chander, Praveen N., Khanna, Kavita, Zuckerman, Andrea, Stier, Charles T. Jr. Mineralocorticoid Blockade Reduces Vascular Injury In Stroke-Prone Hypertensive Rats. *Hypertension Suppl*, 1998, 31 (2):451-458.
- 16.-William B. White, Daniel Duprez, Richard St Hillarie, Scott Krause, Barbara Roniker, Janice Kuse-Hamilton, Michael A. Weber. Effects Of The Selective Aldosterone Blocker Eplerenone Versus The Calcium Antagonist Amlodipine In Systolic Hypertension. *Hypertension*, 2003, (41):1021-1026.
- 17.-Agostino Viridis, Mario Fritsch Neves, Farhad Amiri, Emile Viel, Rhian M. Touyz, Ernesto L. Schiffrin. Spironolactone Improves Angiotensin-Induced Vascular Changes And Oxidative Stress. *Hypertension*, 2002,(49):504-510.
- 18.-Martines D V, Rocha R., Matsumura R., Oeistreicher E., Ochoa-Maya M., Roubanthisuk W., Williams G H., Alder G K. Cardiac Damage Prevention By Eplerenone : Comparision With Low Sodium Diet Or Potassium Loading. *Hypertension*, 29: 614-618
- 19.-Farquharson, Colin A. J. Struthers, Allan D.. Spironolactone Increases Nitric Oxide Bioactivity, Improves Endothelial Vasodilatador Dysfunction, And Suppresses Vascular Angiotensin I / Angiotensin li Conversion In Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*, 2000, 101 (6):594-601.
- 20.-Pitt B, Zannat F, Remme Wj, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The Effect Of Spironolactone On Morbidity In Patients With Severe Hearth Failure. *N Eng. J. Med*, 1999, 341:709-717.
- 21.-Goodman And Gilman 'S. The Pharmacological Basis Of Therapeutics. Tenth Edition.
- 22.-Atsuhisa Sato Y Cols. Spironolactone Reduces Proteinuria Un Renal Disease. *Am J Hypertension* 2005; 18: 44-49.

23.-Karen A. Griffin, Isam Abu-Amarah, Maria Picken, Anil K. Bidani. Renoprotection By ACE Inhibition Or Aldosterone Blockade Is Blood Pressure-Dependent. Hypertension 2003; 41:201-206

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

México DF. A _____ De _____ 2004

A QUIEN CORRESPONDA

Por Medio De La Presente Hago Constar Que Fui Invitado Por Mi Médico Nefrólogo Del Hospital De Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, A Incluir En Mi Tratamiento Un Medicamento Llamado Espironolactona Durante Los Sigüientes Seis Meses.

Esta Medicina Sirve Para Que Se Disminuya La Cantidad De Proteínas Que Salen De Mi Cuerpo A Través De La Orina Y Que Son Las Responsables De Que Mi Riñón Se Deteriore En Forma Progresiva. Es Utilizada En Enfermos Con Problemas Del Corazón Y En Enfermos Diabéticos Que Padecen Del Riñón, Con Buenos Resultados Sobre La Función De Los Dos Órganos. Al Tomarla No Debo Suspender Mis Otros Medicamentos Ni Mi Dieta.

Finalmente Se Me Ha Dicho Que La Espironolactona Puede Provocar Crecimiento Mamario Doloroso, Aumento Del Potasio En Mi Sangre Y Reacciones Alérgicas En Un (Poner Los Porcentajes De Efectos Colaterales Reportados En La Literatura), Y Que En Caso De Presentar Alguna De Éstas Complicaciones No Voy A Continuar Tomándolo.

Los Médicos Responsables De Mi Tratamiento Durante Los Sigüientes Seis Meses Son La Dra. Silvia Palomo Piñón, Médico De Base Adscrito Al Servicio De Nefrología De Éste Hospital, Y El Dr. López González Miguel Francisco Médico Residente Del 5to. Año De La Especialidad De Nefrología,

ATENTAMENTE:

Nombre Y Firma Del Paciente

Nombre Y Firma Del Familiar Responsable.

Nombre, Firma Y Matrícula Del Médico Tratante

OJA DE CAPTACIÓN DE DATOS. "EFECTO DE LA ESPIRONOLACTONA SOBRE LA ALBUMINURIA"

NOMBRE: _____ AFILIACIÓN: _____

FECHA: _____

EDAD: _____ SEXO _____ TALLA: _____ TA: _____

DIAGNOSTICO: _____

DATOS DEL ULTIMO SEMESTRE:

X PESO _____ X TA SISTÓLICA _____ X TA DIASTOLICA _____ X GLUCOSA _____ X UREA _____ X

CrS _____ X K _____ X Na _____

X Cl _____ X COLESTEROL _____ X TRIGLICÉRIDOS _____ X URATO _____ X ALBÚMINA

SERICA _____ ALBUMINURIA _____ TRATAMIENTO: _____

FUMADOR: SI NO SEDENTARIO: SI NO # PROGRESIVO:

VARIABLE	VISITA 0	VISITA 1	VISITA 2	VISITA 3	VISITA 4	VISITA 5	VISITA 6
FECHA							
PESO							
TA SISTÓLICA							
TA DIASTOLICA							
GLUCOSA							
UREA							
CREATININA							
URATO							
NA							
K							
CL							
COLESTEROL							
TRIGLICÉRIDOS							
ALBÚMINA							
ALBUMINURIA							

HOJA DE EFECTOS INDESEABLES. “ EFECTO DE LA ESPIRONOLACTONA SOBRE LA ALBUMINURIA”

Describe **Con Letra Legible** Los Problemas Médicos Referidos Al Momento De La Consulta Y Los Datos Anormales En El Laboratorio Que No Hayan Sido Anotados. Si Prescribe Algún Tratamiento Ó Se Decide La Suspensión Del Medicamento, Favor De Anotarlo En El Renglón Correspondiente.

	PROBLEMA 1	PROBLEMA 2	PROBLEMA 3	PROBLEMA 4	PROBLEMA 5	PROBLEMA 6	PROBLEMA 7
VISITA 1							
VISITA 2							
VISITA 3							
VISITA 4							
VISITA 5							
VISITA 6							
NOMBRE DEL MEDICO							