



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

EFFECTO DEL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA EN LA
NEFROPATÍA CRÓNICA EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA SUB-ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. JACKELINE JENNIFER SOSA GARCÍA

ASESORA DE TESIS:

DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

TESIS

**EFFECTO DEL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA EN LA NEFROPATÍA
CRÓNICA EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL**

**Dra. Mara Medeiros Domingo
Asesora de Tesis**

**Dr. Luis Velásquez Jones
Coasesor de Tesis**

**Dr. Saúl Teodoro Valverde Rosas
Coasesor de Tesis**

AGRADECIMIENTOS:

Agradecida por siempre a Dios, ya que me ha puesto las señales necesarias para dirigir mi vida y convertirme en lo que soy.

A mis padres, Jorge y Melba que desde lejos me han brindado su apoyo, y me han llevado en sus oraciones.

A mis segundos padres, Bernabé y Ofelia que me acogieron en el seno de su hogar, me cuidaron y me protegieron como una hija de una manera incondicional, los quiero muchísimo y siempre los recordaré.

Mi amado esposo, Luis Arturo gracias por el amor, la capacidad de comprensión y la estabilidad emocional que me has brindado, eres un pilar fundamental en mi vida.

Mis Hermanos Yon, Ethel, Ellen y Karen, que siempre puedo contar con ustedes.

Mis sobrinos Alfredo, Yony, Rommel, Nahomy, Priscila, Andrea, Yeleim, Mariam, Roberto, Celeste y el que está en camino que han sido la inspiración de mi carrera

Dra. Medeiros y Dr. Velásquez, gracias por sus enseñanzas, ha sido un enorme privilegio que hayan sido mis maestros

A todo el equipo del Laboratorio de Investigación de Nefrología en especial a Bióloga Anita Hernández y MC Pili García por ser posible el presente trabajo.

A los pequeños pacientitos de nefrología que son grandes luchadores y que aprendí muchísimo de cada uno de ellos, mil gracias.

Jackeline

ÍNDICE:

1. Portada	1
2. Firmas	2
3. Agradecimientos	3
4. Índice	4
5. Objetivos	5
6. Antecedentes	6
7. Marco Teórico	12
8. Planteamiento del problema	15
9. Justificación	16
10. Hipótesis	17
11. Características del lugar donde se realizó el estudio	18
12. Tipo de estudio	19
13. Cronograma	20
14. Población	21
15. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	22
16. Plan de análisis estadístico	23
17. Descripción de variables	24
18. Material y métodos	25
19. Financiamiento	27
20. Aspectos Éticos	28
21. Resultados	29
22. Discusión	37
23. Conclusiones	39
24. Bibliografía	40
25. Anexos	44
25.1 1. Hoja de vaciamiento de datos	45
25.2 2. Posible mecanismo de daño renal	47

OBJETIVOS:

1. General:

- 1.1 Investigar el efecto que tiene el bloqueo de la aldosterona sobre la función renal a través del uso de la eplerenona, en pacientes pediátricos receptores de trasplante con evidencia de nefropatía crónica del injerto.

2. Específicos:

- 2.1 Calcular la depuración de creatinina basal, a las dos y cuatro semanas de seguimiento, por medio de la fórmula de Schwartz en los pacientes en estudio.
- 2.2 Medir la proteinuria basal, a las dos y cuatro semanas de seguimiento de los sujetos que participan en el estudio.
- 2.3 Detectar la presencia de efectos adversos con el uso de eplerenona

ANTECEDENTES:

En la actualidad las principales causas de pérdida del injerto renal después del primer año post-trasplante son la nefropatía crónica del injerto y muerte del paciente con riñón funcional sustituyendo al rechazo agudo como principal causa (1), esto se debe principalmente al desarrollo en los últimos años de más y mejores fármacos inmunosupresores que han permitido una reducción en la incidencia del rechazo agudo aproximadamente de un 10 al 25% durante el primer año post-trasplante (2, 3).

La nefropatía crónica del injerto es secundaria a una combinación de diversos factores tales como la respuesta inmune contra el injerto, episodios previos de rechazo agudo, daño farmacológico principalmente por inhibidores de calcineurina, la respuesta a dicho daño, formación de radicales libres de oxígeno, isquemia crónica, hipertensión arterial, proteinuria, infecciones (principalmente por citomegalovirus), incremento del factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta), dislipidemia, entre otros (4, 5). La nefropatía crónica del injerto se caracteriza a nivel histopatológico por la presencia de glomeruloesclerosis, duplicación de la membrana basal glomerular, atrofia tubular, fibrosis túbulo-intersticial, proliferación de la íntima vascular, simplificación del epitelio tubular, con depósito o no de C4d, entre otros hallazgos (6). A un año post-trasplante más del 90% de las biopsias, aún en pacientes con adecuada evolución (biopsias anuales protocolizadas), presentan algún grado de nefropatía crónica (7, 8).

Numerosas citocinas y factores de crecimiento parecen modular la progresión del daño glomerular y tubulointersticial. Estos factores y su participación pueden variar en las distintas etapas del daño renal. Alteraciones en la expresión génica y/o manipulaciones farmacológicas en modelos fisiopatológicos han implicado a PDGF, TGF-beta, ANGII, receptor activado de proliferador de peroxisoma gamma(PPAR-gamma), endotelina, quimocinas, PAI-

1, entre otras, en el inicio y/o progresión del daño renal (9-11). La molécula de daño renal 1 (Kidney Injury Molecule –1 o KIM-1) se eleva en la etapa de daño agudo(12), y su expresión aumenta en las áreas de inflamación y fibrosis(13, 14).

Adicionalmente a estos factores probablemente existan otros que tengan igual o mayor impacto en la progresión del daño renal, o que a su vez interactúen con los anteriormente descritos, siendo potencialmente uno de ellos la aldosterona.

La aldosterona, sintetizada en la zona glomerulosa de la corteza renal, es la principal reguladora del metabolismo de sodio, potasio y volumen extracelular. La aldosterona, actuando como mineralocorticoide, es la señal endócrina final del sistema renina-angiotensina-aldosterona que actúa sobre el epitelio del túbulo renal y del colon distal para estimular la reabsorción de sodio y la secreción de potasio, el agua sigue a la reabsorción de sodio, vía ósmosis, favoreciendo la expansión del volumen circulante y por ende incrementando la presión arterial (15).

Recientemente el interés se ha centrado en las acciones no clásicas de la aldosterona sobre el endotelio vascular, corazón y riñón. Existe evidencia de que la aldosterona está involucrada en el remodelamiento vascular, función endotelial y formación de colágena contribuyendo a la progresión de la insuficiencia cardíaca así como del daño renal (16-18).

En los últimos años han surgido múltiples evidencias experimentales del papel que desempeña la aldosterona en el inicio y/o progresión de la nefrotoxicidad aguda y crónica mediada por inhibidores de calcineurinas (uno de los principales inmunosupresores utilizados actualmente) a través de participar en la disfunción renal, la fibrosis túbulo-intersticial, la arteriopatía y la muerte celular por apoptosis. Causando a su vez alteración en la expresión del RNA mensajero a nivel renocortical de diversos factores vasoactivos, tales como pro-renina, endotelina, COX-2, angiotensina, receptores AT1 y AT2, así como de

TGF beta y proteínas de matriz extracelular; en estos modelos dichas alteraciones pueden ser prevenidas o modificadas al bloquear los receptores mineralocorticoides con espironolactona (19, 20). Adicionalmente, la administración de espironolactona previno la disminución en la perfusión renal y el desarrollo de insuficiencia renal aguda y la apoptosis tubular durante el daño por isquemia-reperfusión. Esta protección fue mediada por la reducción del estrés oxidativo, por un incremento en la expresión de enzimas antioxidantes y por la restauración en la excreción urinaria de óxido nítrico (21).

La aldosterona puede tener un papel en la regulación del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) (22-24) y también tiene efecto directo sobre el desarrollo de la fibrosis (25). En modelos animales el bloqueo de la aldosterona con su antagonista, la espironolactona, disminuye la progresión de la fibrosis a nivel renal (26). En estudios clínicos, los antagonistas de la aldosterona disminuyeron adicionalmente la proteinuria cuando se agregaban al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de la angiotensina II (27, 28).

El incremento del PAI-1 se ha asociado a un incremento en la progresión de la fibrosis en la enfermedad cardíaca y renal (29). Por otro lado el PAI-1 puede ser disminuido al inhibir a la Angiotensina II y/o aldosterona, y esto último se ha asociado a la prevención de la fibrosis e incluso regresión del daño renal (23, 30).

La ciclosporina es un inhibidor de calcineurina que se administra con mucha frecuencia en los pacientes con trasplante renal a pesar de sus efectos nefrotóxicos, se ha demostrado que el bloqueo de aldosterona previene la nefrotoxicidad por ciclosporina (31). En la práctica clínica es común disminuir la dosis del inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) una vez que se ha detectado la nefropatía crónica del injerto (32).

Existe un gran interés en el desarrollo de antagonistas selectivos de las acciones de la aldosterona, entre ellos la eplerenona, no sólo por su efecto diurético, sino por sus potenciales efectos cardio y nefroprotectores. La espironolactona fue el primer antagonista mineralocorticoide desarrollado hace cerca de 50 años, ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de la hipertensión, hiperaldosteronismo primario, edema periférico e hipokalemia, aunque en algunos pacientes es pobremente tolerado debido a sus efectos secundarios principalmente por un baja especificidad al receptor mineralocorticoide; se une adicionalmente a los receptores de andrógenos y de progesterona, ocasionando trastornos menstruales en las mujeres y ginecomastia en los hombres. La eplerenona, un derivado de la espironolactona al cual se agregó un grupo epóxido, a diferencia de la espironolactona tiene una afinidad reducida para los receptores de estrógenos y progestágenos, presentando una menor incidencia de efectos adversos sexuales. Al igual que la espironolactona, su efecto secundario mas importante es la hiperkalemia, por lo cual se requiere una monitorización estrecha durante el tratamiento con este fármaco (33, 34). La eplerenona interactúa con otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4 como son claritromicina, eritromicina, ketoconazol, fluconazol, verapamilo y diltiazem entre otros. Cabe mencionar que los varios de los inhibidores de canales de calcio disponibles en el mercado, como son el amlodipinio y el diltiazem también tienen efecto antagonista sobre los receptores mineralocorticoides (35).

En un estudio donde se evaluó la seguridad y eficacia de eplerenona a un año en 149 niños hipertensos entre 6 a 16 años la incidencia de efectos adversos reportados fue similar a la de los adultos (ver tabla 1 y 2) en este estudio se reportó una sola muerte por exacerbación de nefritis lúpica 40 días posteriores de suspender la eplerenona (36). Adicionalmente en un estudio de 10 semanas de 304 pacientes pediátricos hipertensos de 4 a 17 años donde se utilizaron dosis de eplerenona hasta de 100 mg al día tampoco se reportaron una mayor incidencia de eventos adversos reportados en comparación de la población adulta (37).

Tabla 1. Efectos adversos más frecuentes (reportados en ≥ 4 pacientes) (número total de pacientes 149) (37)

EFFECTOS ADVERSOS	n	PORCENTAJE %
Cefalea	26	17.4
Nasofaringitis	12	8.1
Infección de vías aéreas superiores	10	6.7
Fiebre	7	4.7
Infección de vías respiratorias	7	4.7
Trastorno respiratorio	7	4.7
Potasio sérico igual o mayor a 5.5	7	4.7
Vómito	4	2.7
Síndrome nefrótico	4	2.7
Gastritis	4	2.7

Tabla 2. Efectos adversos serios no fatales (número total de pacientes 149) (37)

EFFECTOS ADVERSOS	n	PORCENTAJE %
Disminución del cortisol sérico	2	1.3
Neumonía	2	1.3
Insuficiencia renal aguda	1	0.7
Insuficiencia cardíaca congestiva	1	0.7
Descamación	1	0.7
Edema	1	0.7
Elevación del nitrógeno ureico	1	0.7
Elevación de la creatinina sérica	1	0.7
Pápulas eritematosas	1	0.7
Esofagitis	1	0.7
Exacerbación del lupus eritematoso sistémico	1	0.7
Fiebre	1	0.7
Deterioro de la función renal	1	0.7

Tabla 2. Efectos adversos serios no fatales (número total de pacientes 149) (37)

Incremento en el estradiol	1	0.7
Incremento en la progesterona	1	0.7
Recaída de síndrome nefrótico	1	0.7
Taquicardia	1	0.7
Peritonitis	1	0.7
Embarazo	1	0.7
Convulsiones	1	0.7
Trombosis venosa de la subclavia	1	0.7
Urosepsis	1	0.7
Empeoramiento del edema	1	0.7
Número total de pacientes con eventos adversos serios no fatales	11	7.4

Como se discutió previamente, la aldosterona parece jugar un papel en la patogénesis de la progresión del daño renal. Adicionalmente el bloqueo mineralocorticoide con eplerenona atenúa el daño histológico atribuido a la aldosterona en una serie de modelos animales (33). Datos observacionales han mostrado que existe una correlación entre los niveles de aldosterona y la magnitud de la proteinuria en pacientes con nefropatía diabética. Aunque no fue el desenlace primario, estudios clínicos con eplerenona en pacientes hipertensos mostraron una mejoría consistente en la proteinuria. Por ejemplo, comparado con amlodipino, la eplerenona redujo la excreción de albúmina un 52% comparado con un 10% del amlodipino ($p=0.04$) (38). Se observó una superioridad en la combinación de un IECA con un antagonista mineralocorticoide en el estudio 4e, con una reducción en la excreción de albúmina en el grupo eplerenona/enalapril (52.6%) comparado con enalapril (37.4%; $p=0.038$) o eplerenona sola (24.9%; $p=0.001$) (38). En otro estudio se demostró el mayor efecto antiproteinúrico con la combinación de eplerenona e IECA comparados con IECA como monoterapia en pacientes con nefropatía diabética (36).

MARCO TEÓRICO:

La aldosterona es un mineralocorticoide cuya función principal es el mantenimiento del volumen extracelular a través del aumento de la reabsorción de sal y la secreción de potasio en el túbulo distal y colector. Este mineralocorticoide es sintetizado por la sintasa de aldosterona en la zona glomerulosa de las glándulas suprarrenales, aunque también esta enzima se ha observado en otros tejidos incluyendo el riñón. Debido a la solubilidad de la aldosterona en los lípidos, ésta interactúa con el receptor mineralocorticoide y a esta acción se le conoce como “efecto genómico” de la aldosterona. La mayoría de las acciones conocidas de la aldosterona, tanto en células epiteliales como no epiteliales, son mediadas a través de la activación de los receptores mineralocorticoides, los cuales son capaces de regular la expresión y transcripción de diversos genes. Una vez que el complejo aldosterona-receptor viaja al núcleo, se une a diferentes regiones promotoras de diversos genes que contienen elementos de respuesta a mineralocorticoides; los genes más conocidos regulados por la aldosterona son los que codifican para el transportador sodio: cloro (TSC), subunidad alfa del canal de sodio (ENaC), canal epitelial de potasio (ROMK) y ATPasa sodio-potasio localizados en el tubulo distal y en el tubulo colector.⁴⁶⁻⁴⁸ El aumento en la expresión de estas proteínas produce la acción clásica de la aldosterona, que es aumentar la reabsorción de sodio y la secreción de potasio; este efecto no es inmediato y tarda mas de 45 minutos, alcanzando el efecto máximo después de varias horas.⁴⁹ Además de la presencia de los receptores mineralocorticoides en el túbulo distal y colector, éstos también se encuentran en miocitos, cerebro y endotelio vascular.⁽³⁹⁾

Se conoce que los glucocorticoides y mineralocorticoides tienen la misma afinidad por los receptores de aldosterona, además de que los primeros son más abundantes que los segundos, por lo que la especificidad para que la aldosterona se una a su receptor es mediada por la presencia de la enzima 11 β -deshidrogenasa hidroesteroidea (11 β HSD2), que degrada a los glucocorticoides permitiendo que sólo la aldosterona se una a su receptor; por lo tanto, la

presencia de esta enzima es esencial para que la aldosterona ejerza sus efectos. En el tejido renal, esta enzima se encuentra principalmente en el epitelio del tubulo distal y colector, pero también se ha observado en el epitelio y endotelio glomerular. Por otra parte, estudios recientes muestran que la inhibición selectiva de la 11 β HSD2 induce sobrerregulación de receptores de angiotensina y modificación del tono vascular.(39) Estas observaciones, junto con la presencia de la sintasa de aldosterona en diferentes tejidos, sugieren que ésta ejerce acciones locales en diversos órganos independientes de su acción clásica conocida. Otras acciones de la aldosterona son las conocidas como efectos no genómicos. En líneas celulares de leucocitos mononucleares humanos, células del músculo liso vascular y cardiomiocitos, (40) se ha observado que la aldosterona puede producir acciones rápidas (en segundos) que se caracterizan por aumento en los niveles de trifosfato inositol (IP3) y calcio intracelular, así como disminución de la actividad de la proteína cinasa C (PKC) y la activación de la bomba Na+K+/AT pasa,50 por lo que se ha propuesto que la aldosterona ejerce efectos directos sin modificar la transcripción de genes, lo que se ha denominado “efectos no genómicos” de la aldosterona, que parecen ser mediados por receptores de membrana aún no identificados.

La eplerenona posee selectividad relativa en la unión a receptores mineralocorticoide humanos recombinantes en comparación con su unión a los receptores de glucocorticoide, progesterona y andrógeno humanos recombinantes. Esta evita la unión de la aldosterona, una hormona clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que participa en la regulación de la presión sanguínea y en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares.

Se ha demostrado que la eplerenona produce aumentos sostenidos en la renina plasmática y en la aldosterona sérica, de acuerdo con la inhibición de la reacción reguladora negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. La actividad que resulta de la mayor renina plasmática y de los niveles circulantes de aldosterona no supera el efecto de eplerenona sobre la presión arterial, se

describe también que atenúa la progresión de la insuficiencia cardiaca (IC) en modelos animales tanto con etiología isquémica como no isquémica.

Independientemente de la disminución en la presión arterial, la eplerenona conserva la función diastólica y sistólica y reduce la remodelación del ventrículo izquierdo. En modelos animales, se ha descrito que reduce la inflamación vascular y el daño en corazón y riñones.

La eplerenona se depura principalmente a través del metabolismo del citocromo P450 (CYP) 3A4, con una vida media de eliminación de 4 a 6 horas. El estado estable se alcanza en 2 días. Los alimentos no afectan su absorción. Los inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, saquinavir) aumentan los niveles de eplerenona en la sangre.

Absorción y distribución:

Tanto los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) como el área bajo la curva (AUC) son proporcionales a la dosis en dosis de 25 a 100 mg y menos que proporcional en dosis superiores a 100 mg. La unión a la proteína plasmática de eplerenona es de casi un 50% y se une principalmente a las glucoproteínas ácidas alfa-1. El volumen aparente de distribución en estado estable varía entre 43 y 90 L. no se une de preferencia a los glóbulos rojos.

Metabolismo y excreción:

El metabolismo de eplerenona se media principalmente a través de la enzima CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos de eplerenona en el plasma humano. La vida media de eliminación de eplerenona es de aproximadamente 4 a 6 horas y la depuración plasmática es de aproximadamente 10 L/hr.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La nefropatía crónica es la principal causa de pérdida del injerto renal y se debe a una combinación de diversos factores tales como la respuesta inmune contra el injerto, episodios previos de rechazo agudo, daño farmacológico principalmente por inhibidores de calcineurina, formación de radicales libres de oxígeno, isquemia crónica, hipertensión arterial, proteinuria, infecciones, incremento del factor de crecimiento transformador beta y dislipidemia, entre otros.

La aldosterona tiene acciones que favorecen el desarrollo de fibrosis independientemente de su acción de aumentar la presión arterial mediada por la retención de sodio y puede tener un papel relevante en la fibrosis y progresión del daño renal en receptores de trasplante renal.

JUSTIFICACIÓN:

La nefropatía crónica del injerto es la principal causa de pérdida del injerto renal, por lo que se requiere el estudio de los factores y/o mecanismos implicados en su desarrollo, así como la evaluación de nuevas intervenciones farmacológicas que modifiquen favorablemente la evolución de la función renal en esta población.

HIPÓTESIS:

Los pacientes tratados con eplerenona tienen mejor función renal, determinada a través de menor proteinuria y mayor filtración glomerular estimada por fórmula de Schwartz a un mes de tratamiento, que los tratados con placebo.

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO:

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un Instituto Nacional de salud, ubicado en la calle Dr. Márquez # 162, colonia Doctores en la delegación Cuauhtémoc. México D.F. Es un hospital de tercer nivel que atiende a población abierta referida de todas las instituciones de salud del Distrito Federal, área metropolitana y resto de la república mexicana, el cual labora los 365 días del año las 24 horas del día.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, cuenta con 300 camas censables. Este estudio se llevó a cabo tanto en el laboratorio de Investigación de nefrología, como en la consulta externa y el laboratorio de nefrología así como en el laboratorio central los cuales se encuentran ubicados en el tercero y primer piso del edificio Mundet y en el segundo y cuarto piso del edificio Federico Gómez respectivamente.

TIPO DE ESTUDIO:

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y ciego.

CRONOGRAMA:

Año 2009	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Solicitud de material y reactivos	XX	XX					
Inclusión de pacientes	XX	XX	XX	XX	XX	XX	
Análisis de muestras y resultados preliminares	XX	XX	XX	XX	XX	XX	XX
Presentación de resultados finales							XX

POBLACIÓN:

Pacientes entre 6 y 17 años de edad de cualquier género receptores de trasplante renal, con injerto renal funcionando y evidencia histopatológica de nefropatía crónica del injerto. La elegibilidad se determinó en las evaluaciones realizadas durante el período de escrutinio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a. Niños entre 6 y 17 años de cualquier género, receptores de injerto renal
- b. Función renal del injerto estable en los 3 meses previos y con al menos 6 meses de realizado el trasplante renal.
- c. Evidencia de nefropatía crónica del injerto documentado por biopsia renal.
- d. Velocidad de filtración glomerular > 40 mL/min/1.73 SC.
- e. Potasio sérico \leq a 5 mEq/L.
- f. Consentimiento informado de los padres firmado, en su caso asentimiento del paciente

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a. Evidencia de rechazo agudo o lesión limítrofe para rechazo agudo 3 meses previos del ingreso al estudio.
- b. Variación en los niveles de creatinina sérica > 0.2 mg/dL por arriba de una determinación previa de hace al menos 3 meses.
- c. Hipotensión arterial.
- d. Uso concomitante de claritomicina, calcio-antagonistas, itraconazol, fluconazol, eritromicina.
- e. Uso del compuesto de investigación en las 4 semanas previas de su ingreso al estudio

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- a. Suspensión en la toma eplerenona durante un período mayor a 15 días consecutivos.
- b. Pacientes que requieran el inicio de claritromicina, eritromicina, itraconazol, fluconazol o inhibidores de canales de calcio durante el seguimiento del estudio.
- c. Deseo voluntario de abandonar el estudio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos obtenidos mediante:

Estadística descriptiva, expresando los datos como promedio \pm desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas con rangos para variables con distribución libre. Las diferencias entre grupos fueron analizadas mediante t de student para variables continuas con distribución normal, Wilcoxon y U de Mann Whitney para variables continuas con distribución libre. Para variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se considerara una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

También se hizo un análisis multivariado para ver si el tipo y número de factores de riesgo influyeron en la respuesta al tratamiento. Se utilizó el programa Prism versión 5.0 para Mac Os X

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

- **Variable Independiente:**

Uso de eplerenona en pacientes pediátricos con nefropatía crónica del trasplante.

- **Variable Dependiente:**

Medición en sangre: creatinina sérica biometría hemática, electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro), colesterol, triglicéridos, medición en orina: examen general de orina, microalbuminuria y cálculo de la depuración de creatinina a través de la Fórmula de Schwartz.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, aleatorizado y ciego para el paciente, que constó de dos grupos. Se tomó en cuenta los pacientes ambulatorios, siendo captados del registro de biopsias del departamento de trasplantes del Hospital Infantil de México, iniciando un periodo de escrutinio de aproximadamente dos semanas para determinar la elegibilidad para el protocolo. Los pacientes con evidencia de nefropatía crónica del injerto, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron por escrito su participación en el estudio se aleatorizaron en dos grupos:

En el primer grupo (grupo control) se administró desde el día cero un placebo.

De acuerdo a las prácticas de nuestro hospital al documentarse nefropatía crónica del injerto en todos los pacientes se reduce la dosis del inhibidor de calcineurina para mantener concentraciones séricas de tacrolimus de alrededor de 4 a 6 mg/dL o de ciclosporina de alrededor de 75 a 100 mg/dL.

En el segundo grupo (grupo de estudio) se administró eplerenona desde el día cero a una dosis inicial de 12.5 mgs/día la cual se incrementará hasta 25 mgs/día de acuerdo a los niveles de potasio sérico.

Se realizaron consultas de seguimiento en el hospital por parte del equipo de investigación al día 0 y las semanas 1, 2, y 4.

En cada visita se realizó un examen físico completo, toma de biometría hemática, Creatinina sérica, microalbuminuria, suero para colesterol total, triglicéridos, pruebas de funcionamiento hepático y electrolitos séricos.

En nuestro centro se realiza en forma protocolizada biopsia renal del injerto al momento del trasplante (biopsia basal) y a los 6, 12 y 24 meses post-trasplante y por sospecha clínica de rechazo agudo en cualquier momento. Por motivos de este protocolo no se realizó ninguna biopsia adicional. En la evaluación histológica se incluyó microscopía de luz, microscopía electrónica, inmunofluorescencia y estadificación de la nefropatía crónica del injerto con la clasificación de Banff 07 (6).

El número aproximado de determinaciones para cada uno de los estudios de laboratorio durante el seguimiento del estudio fueron:

1.- Biometría hemática, Creatinina sérica, albúmina, colesterol total y triglicéridos, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático 4 determinaciones de cada una.

3.-Número de consultas: 4 en cada una de las cuales se investigó la ocurrencia de efectos adversos, apego al tratamiento, volumen urinario, se realizó examen físico y se registró la tensión arterial, frecuencia cardiaca, escala de tanner, peso y talla del paciente.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS:

La biometría hemática, pruebas de función hepática, colesterol y triglicéridos se enviaron al Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez para su procesamiento. Se utilizó el Aparato Dimesion X/PAND (DADE BEHRING), que realizó método colorimétrico de punto final.

La creatinina sérica se determinó en el Laboratorio de Nefrología con el aparato SYNCHRON CX3 (marca Beckman).

1. Depuración de Creatinina ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) = $[k \times \text{talla (cm)}] / \text{creatinina sérica (mg/dL)}$, donde:

$k = 0.55$ para varones mayores de 1 año y menores o igual de 12 años, y para mujeres de 1 a 16 años; $k = 0.7$ para varones mayores de 12 años.

2. Proteinuria y Microalbuminuria

Para la determinación de proteinuria se empleó el método cuantitativo por medio del Ácido Sulfosalicílico.

FUNDAMENTO:

La proteína es precipitada por el ácido sulfosalicílico; este precipitado desarrolla una turbidez homogénea, la cual es comparada colorimétricamente con la producida por cantidades conocidas de albúmina.

Y para la microalbuminuria el aparato Hemocue Albumin 201 (Angelholm, Suecia).

FINANCIAMIENTO:

- La creatinina sérica, biimetría hemática, pruebas de función hepática, triglicéridos y examen general de orina fueron cubiertos por el paciente ya que se solicitan en forma rutinaria en su seguimiento en la consulta de nefrología.
- Se consiguió apoyo del Fondo Sectorial de Investigación en Salud 2008, con un monto de 750,000.00 pesos MN, con este recurso se adquirió la eplerenona, carbonato de calcio (placebo), cápsulas y contenedores.

ASPECTOS ÉTICOS:

Este estudio se efectuó de acuerdo a la Declaración de Helsinki del año 2000 y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

Los investigadores participantes son especialistas en Nefrología Pediátrica, Biología Molecular y Patología por consiguiente están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

Las pruebas de laboratorio que se efectuaron, se realizan habitualmente tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los niños con nefropatía crónica del injerto.

La información proporcionada por el paciente y sus familiares fue de manejo exclusivo de los investigadores y se mantuvo en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

En el estudio sólo participaron los pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito; los pacientes o sus familiares conservan copia del mismo y se mantuvieron a la disponibilidad para atender sus dudas o preguntas en el momento que lo requirieron.

Dado que se indicó punción venosa para obtención de la muestra de sangre y aleatorización para recibir o no eplerenona el estudio se considera de riesgo.

El estudio aportará información valiosa, actualmente no disponible sobre tratamiento de la nefropatía crónica del injerto mediante bloqueo de aldosterona en niños.

RESULTADOS:

Doce pacientes con diagnóstico de nefropatía crónica del injerto aceptaron participar en el estudio. Se aleatorizaron en dos grupos para recibir Placebo o Eplerenona. Las características demográficas se muestran en la Tabla 3 y 4.

Tabla 3. Demografía de los 12 pacientes incluidos en el estudio.

Características Demográficas	Placebo n = 6	Eplerenona n = 6	Total n = 12	Valor de P
Edad en meses	14.3 ± 2.3	14.0 ± 4.0	14.2 ± 3.2	0.57
Género (N, %) Masculino Femenino	4 (66.7 %) 2 (33.3 %)	2 (33.3 %) 4 (66.7 %)	6 (50 %) 6 (50 %)	0.56
Causa de Uremia (n, %) Desconocida Uropatía Glomerulopatía Hipoplasia renal	4 (66.7 %) 0 (0 %) 1 (16.65 %) 1 (16.65 %)	3 (50 %) 3 (50 %) 0 (50 %) 0 (50 %)	7 (58.3 %) 3 (25 %) 1 (8.35 %) 1 (8.35 %)	----
Fuente de Injerto (n, %) Donador vivo Donador Fallecido	6 (100 %) 0 (0 %)	5 (83.3 %) 1 (16.7 %)	11 (91.6 %) 1 (8.4 %)	1.0
Número de Rechazos	6	6	12	NS
Clasificación de Banff (n, %) Grado I Grado II Grado III	2 (33.3 %) 4 (66.7 %) 0 (0 %)	5 (83.3 %) 0 (0 %) 1 (16.7 %)	7 (58.35 %) 4 (33.35 %) 1 (8.3 %)	----
Inmunosupresión Ciclosporina A (n, %) Tacrolimus (n, %) Micofenolato (n, %) Prednisona (n, %)	1 (16.7 %) 5 (83.3%) 6 (100 %) 3 (50 %)	0 (0 %) 6 (100 %) 6 (100 %) 3 (50 %)	1 (8.3 %) 11 (91.7 %) 12 (100 %) 6 (50 %)	----
Tiempo de Trasplante (en meses)	23.5 (9.7,47.7)	11 (10.7, 12.5)	11.5 (10.2, 29)	0.42

No hubo diferencia en género, edad y fuente de injerto. Los pacientes tratados con eplerenona tuvieron una mediana de tiempo post-trasplante mayor, pero no alcanzó significancia estadística.

De la procedencia del injerto se tiene que en el grupo de placebo los seis participantes fueron de donador vivo relacionado y del grupo de eplerenona cinco de donador vivo y uno de donador cadavérico.

Para clasificar el grado de nefropatía crónica del injerto se utilizó la clasificación de Banff observándose en el grupo de placebo dos con grado I y cuatro con grado II, en el otro grupo cinco con grado I y uno con grado III, siendo en total seis con grado I, cuatro con grado II y uno con grado III.

En cuanto al tratamiento inmunosupresor la mitad de los pacientes de ambos grupos reciben esquema libre de esteroides. Un paciente del grupo placebo recibe como inhibidor de calcineurina ciclosporina, mientras que todos los del grupo de eplerenona reciben tacrolimus. Todos reciben micofenolato

Tabla 4. Demografía de los 12 pacientes incluidos en el estudio

Características Demográficas	Placebo n = 6	Eplerenona n = 6	Valor de P
Score Z para la talla	-1.86 ± 0.96	- 1.84 ± 1.0	0.93
Score Z para el peso	1.19 ± 0.67	- 0.68 ± 0.9	0.42
Hipertensión Arterial (n,%)			
Visita Basal	1	1	1
2 semanas	0	0	----
4 semanas	1	1	1

En cuanto al Score Z para la talla no se evidenció diferencia significativa en ninguno de los 2 grupos de estudio, así como para el Score Z de peso.

En relación a la presión arterial, no hubo pacientes que presentaran hipotensión por uso de eplerenona. Un paciente del brazo de eplerenona presentó hipertensión arterial desde el inicio del estudio y ha requerido ajuste de dosis de hipotensores

En la tabla 5 se muestra la evolución temporal en cada visita semanal de la depuración de creatinina y demás variables bioquímicas estudiadas en ambos grupos. No hubo diferencia significativa en la creatinina sérica entre el grupo placebo y eplerenona basal (Mann Whitney 0.22), sin embargo al calcular la depuración de creatinina por fórmula de Schwartz encontramos una velocidad de filtración glomerular significativamente menor en el grupo placebo (Mann Whitney 0.015), por esta razón todas las comparaciones se realizaron dentro de cada grupo mediante una Anova para muestras repetidas.

No hubo diferencia significativa en los electrolitos séricos, pruebas de función renal, y biometría hemática. El placebo aumentó en forma significativa la transaminasa glutámico pirúvica de la visita basal a la visita 4, sin embargo aunque tiene significancia estadística porque cada paciente es su propio control, no es un cambio clínicamente relevante porque los valores de transaminasa glutámico pirúvica son normales en todos los pacientes.

Tabla 5. Depuración de creatinina y variables bioquímicas en los grupos de estudio en cada visita semanal.

VARIABLE	PLACEBO					EPLERENONA				
	0 sem.	1 sem.	2 sem.	4 sem.	Anova p	0 sem.	1 sem.	2 sem.	4 sem.	Anova p
Creatinina sérica (mg/dL)	1.3 ± 0.61	1.4 ± 0.55	1.3 ± 0.59	1.3 ± 0.68	0.40	0.87 ± 0.33	0.9 ± 0.36	0.8 ± 0.37	0.8 ± 0.35	0.27
Depuración de creatinina por Schwartz (mL/ min / 1.73 mt2sc)	78 ± 17.4	74.2 ± 18.7	75.8 ± 21.6	82.9 ± 23.2	0.31	113 ± 24.8	114 ± 25.5	130 ± 48.3	124 ± 34.2	0.18
Sodio (mEq/L)	141.8 ± 1.7	141.3 ± 1.06	144.6 ± 3.4	142.9 ± 1.79	0.058	139 ± 2.6	142.8 ± 2.98	140 ± 4.03	142 ± 3.52	0.09
Potasio (mEq/L)	4.3 ± 0.32	4.3 ± 0.31	4.3 ± 0.28	4.3 ± 0.25	0.90	4.4 ± 0.40	4.4 ± 0.45	4.1 ± 0.25	4.5 ± 0.35	0.06
Cloro (mEq/L)	107.2 ± 0.17	91.9 ± 39.5	111.3 ± 3.78	110.5 ± 2.51	0.34	106.9 ± 1.9	107 ± 1.14	107.4 ± 2.81	107 ± 3.29	0.97
Colesterol (mg/dL)	149.7 ± 42.7	146.8 ± 43.0	150 ± 43.02	130.5 ± 28.6	0.07	150 ± 38.5	150 ± 26.7	146 ± 35.7	142.8 ± 22.6	0.76
Triglicéridos (mg/dL)	101 ± 41.4	109.8 ± 49.0	99.7 ± 44.1	92.7 ± 40.9	0.63	123.7 ± 70.8	132.2 ± 60.7	121.5 ± 49.0	100.7 ± 35.2	0.63

Tabla 5. Depuración de creatinina y variables bioquímicas en los grupos de estudio en cada visita semanal.

VARIABLE	PLACEBO					EPLERENONA				
	0 sem.	1 sem.	2 sem.	4 sem.	Anova p	0 sem.	1 sem.	2 sem.	4 sem.	Anova p
Albúmina (mg/dL)	4.7 ± 1.1	4.1 ± 0.34	4.2 ± 0.33	4.1 ± 0.37	0.40	4.5 ± 1.13	4.1 ± 0.32	4.1 ± 0.09	4.4 ± 0.54	0.56
Hb (g/dL)	12.8 ± 1.3	12.9 ± 1.14	12.6 ± 1.32	12.6 ± 1.64	0.70	12.5 ± 2.1	12.8 ± 1.89	12.8 ± 1.63	13.0 ± 1.86	0.24
Hto (%)	38.2 ± 4.36	38.7 ± 3.73	37.6 ± 4.23	37.4 ± 4.93	0.46	37.3 ± 5.8	37.9 ± 4.6	38.23 ± 4.05	38.7 ± 4.89	0.38
Leucocitos (10 ³ /ML)	7917 ± 2801	6983 ± 2499	7500 ± 2937	6600 ± 1773	0.35	6933 ± 1805	7617 ± 2059	7117 ± 2041	6917 ± 1447	0.65
Plaquetas (10 ³ /ML)	236333 ± 37308	249000 ± 24017	228500 ± 17649	242000 ± 28192	0.24	276833 ± 47008	271500 ± 60883	291333 ± 62994	287833 ± 49479	0.66
TGO (U/L)	19.3 ± 4.7	20.8 ± 6.9	21 ± 8.65	19 ± 4.24	0.74	19.8 ± 5.5	21 ± 4.19	21.3 ± 6.5	23 ± 9.47	0.43
TGP (U/L)	30.2 ± 3.8	27.8 ± 5.5	30.3 ± 4.4	34.83 ± 6.30	0.005	33.8 ± 4.9	36.3 ± 7.6	37.2 ± 8.34	37.33 ± 7.11	0.15

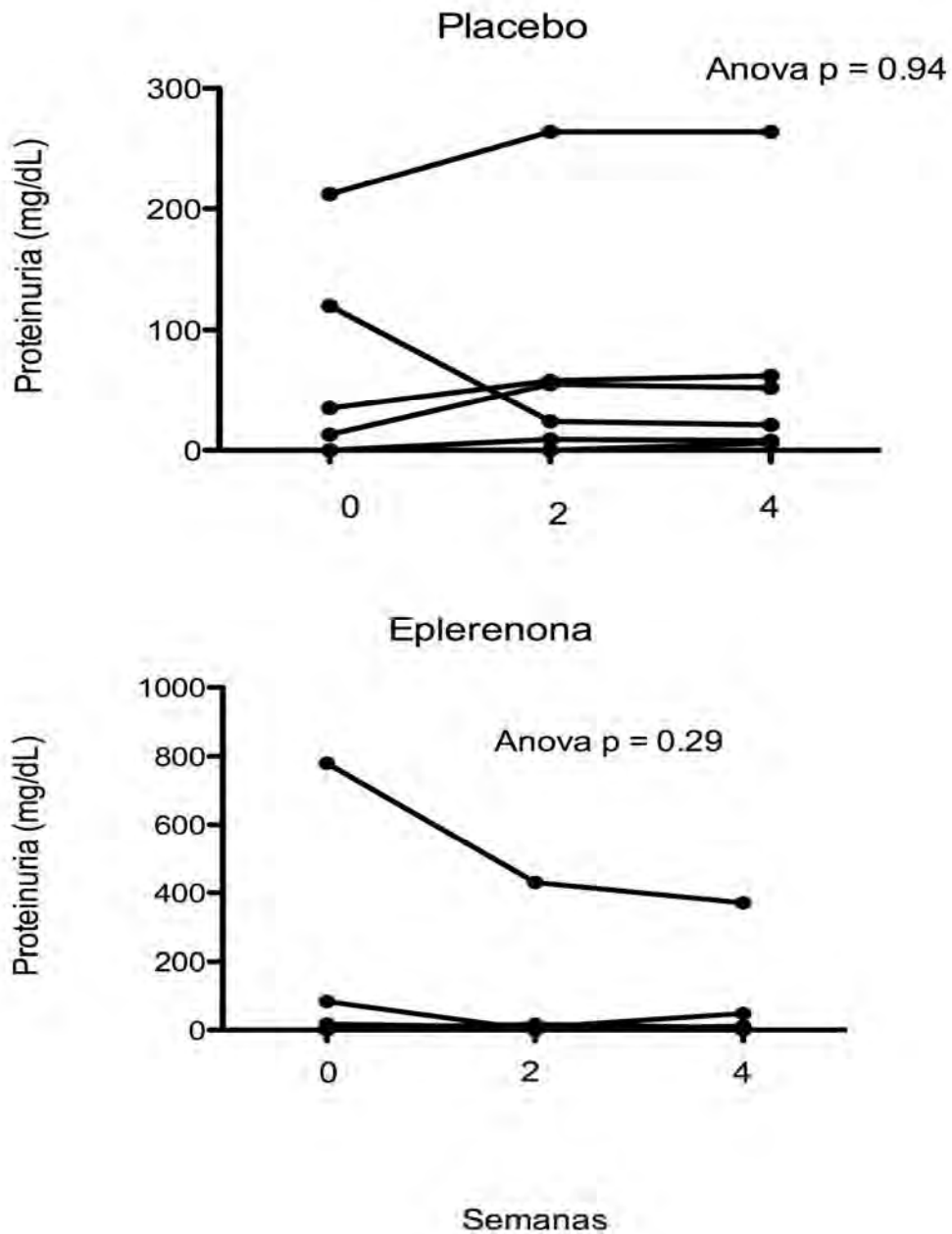


Gráfico 1. Comparación de proteinuria entre los dos grupos de estudio.

Con respecto a la proteinuria en el grupo placebo sólo un paciente tuvo mejoría (Anova P = 0.94), por el contrario en el grupo tratado con eplerenona hay una tendencia a disminución de la proteinuria en todos los pacientes, sin embargo no se alcanzó significancia estadística (Gráfico 1).

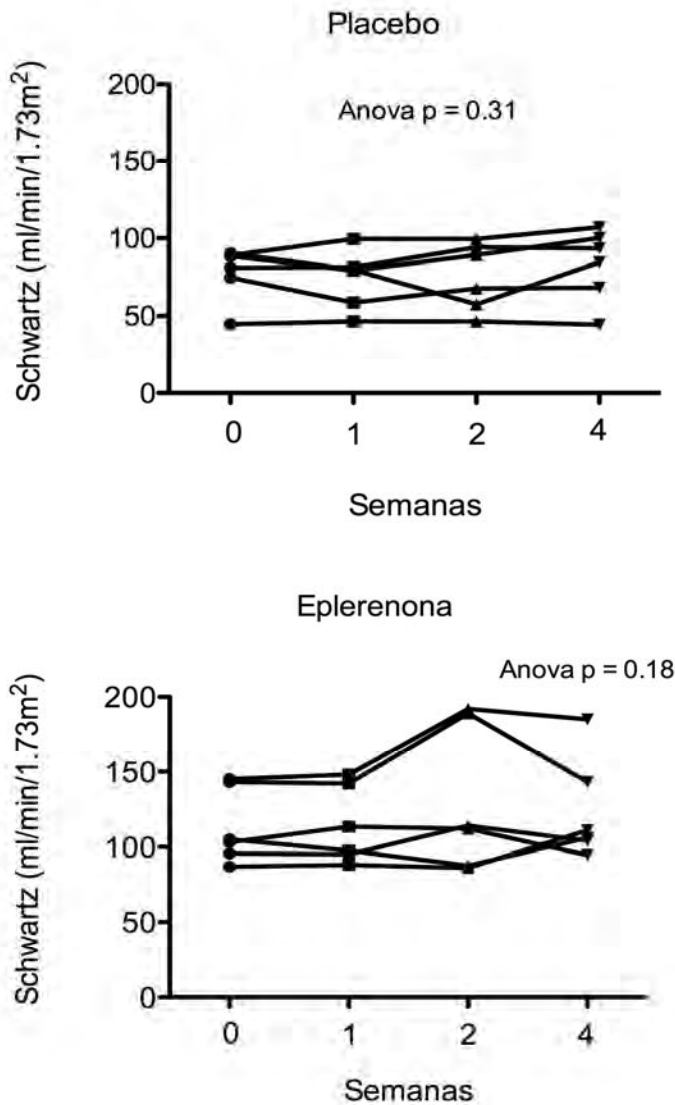


Gráfico 2 Comparación de la velocidad de filtración glomerular por medio de la fórmula de Schwartz en ambos grupos de estudio.

En cuanto a la evolución de la velocidad filtración glomerular (VFG) no hubo diferencia significativa en los pacientes al comparar la VFG basal vs. la VFG en las semanas 1, 2 y 4 en ambos grupos. También hay una tendencia en el grupo tratado con eplerenona de elevar la VFG a las dos semanas de tratamiento (Anova de muestras repetidas $p = 0.18$), mientras que en el grupo placebo continua igual ($p = 0.31$).

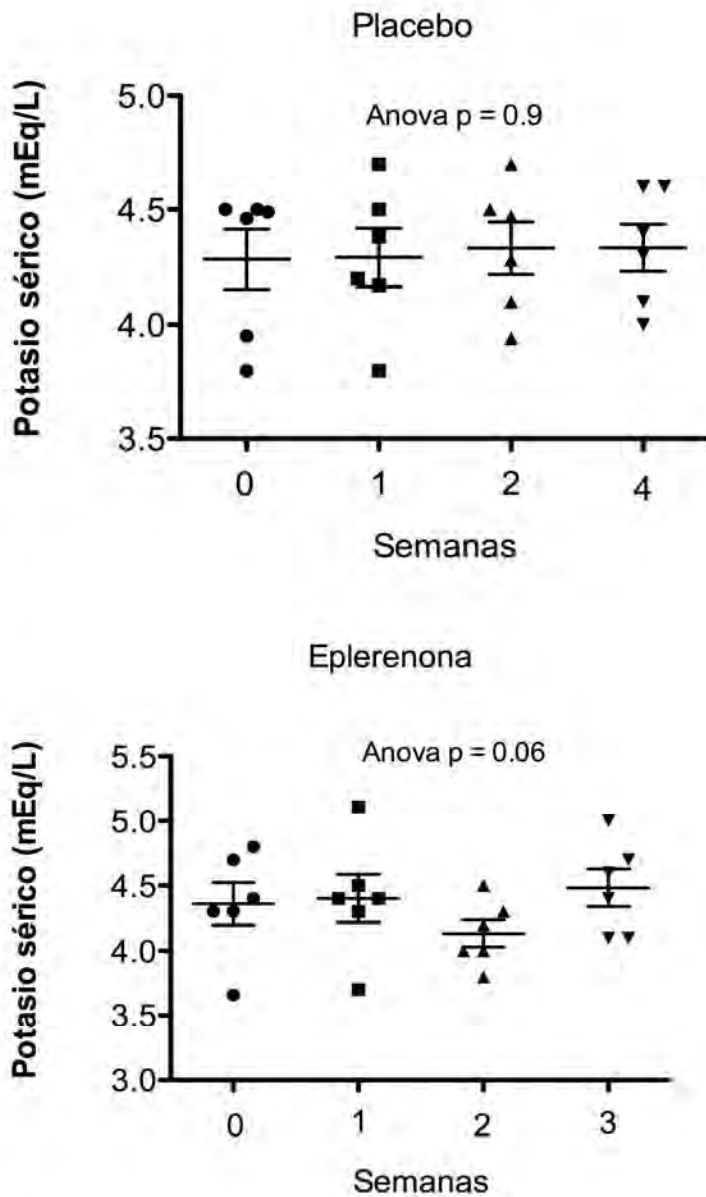


Gráfico N° 3. Comparación de los niveles de potasio entre los 2 grupos de estudio.

Una de las preocupaciones de administrar bloqueadores de aldosterona en pacientes pediátricos es el desarrollo de hiperkalemia. Los niveles de potasio se mantuvieron siempre en límites normales en ambos grupos durante el primer mes de estudio. Los pacientes con eplerenona tuvieron una tendencia al descenso de potasio a las dos semanas, pero se normaliza a las 4 semanas sin superar el valor basal (Gráfico 3).

DISCUSIÓN:

La nefropatía crónica del injerto se considera actualmente una de las principales causas de pérdida del injerto renal después de los primeros seis meses post-trasplante, existen diversas causas que pueden llevar a ésta condición entre las que se mencionan la respuesta inmune contra el injerto, episodios previos de rechazo agudo, daño farmacológico principalmente por inhibidores de calcineurina, formación de radicales libres de oxígeno, isquemia crónica, hipertensión arterial, proteinuria, infecciones, incremento del factor de crecimiento transformador beta y dislipidemia, entre otros.

La aldosterona tiene acciones que favorecen el desarrollo de fibrosis independientemente de su acción de aumentar la presión arterial mediada por la retención de sodio y puede tener un papel relevante en la fibrosis y progresión del daño renal en receptores de trasplante renal.

Estudios en ratas con hipertensión arterial, nefropatía diabética o glomeruloesclerosis presentan niveles elevados de aldosterona asociados con proteinuria y lesión renal progresiva. La aldosterona induce la producción de especies reactivas de oxígeno y moléculas inflamatorias en ratas hipertensas.(41)

Además en estudios con animales se ha demostrado el efecto benéfico del bloqueo de aldosterona en la nefrotoxicidad por inhibidores de calcineurina, la eplerenona es un inhibidor selectivo de los receptores mineralocorticoides y puede ser más seguro que el uso de espironolactona en pacientes pediátricos.

Los pacientes del grupo placebo tuvieron diferencia significativa en los valores de transaminasa pirúvica basal vs. la de las 4 semanas, sin embargo esta diferencia no es clínicamente relevante ya que tuvieron en todo momento cifras dentro de valores normales.

En las primeras cuatro semanas de tratamiento no encontramos efectos adversos por uso de eplerenona, el medicamento fue bien tolerado. Hubo una tendencia a disminuir proteinuria y a aumentar la velocidad de filtración glomerular, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

No encontramos cambios en los electrolitos séricos, los pacientes tratados con eplerenona tuvieron una tendencia a disminuir el potasio sérico a las dos semanas de tratamiento, pero a las cuatro semanas tienen valores similares a los basales.

Es necesario incluir a más pacientes en el estudio y prolongar el seguimiento para conocer si el bloqueo de aldosterona previene la progresión de la nefropatía crónica del injerto en niños con trasplante renal.

CONCLUSIONES:

1. La eplerenona a dosis de 12.5mg/día es un medicamento seguro en pacientes pediátricos con trasplante renal y nefropatía crónica del injerto.
2. En el seguimiento a cuatro semanas hay una tendencia del grupo tratado con eplerenona a disminuir proteinuria y elevar la velocidad de filtración glomerular, sin embargo el cambio no es estadísticamente significativo.
3. Es necesario incluir a más pacientes en el estudio y prolongar el seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Najafian B, Kasiske BL 2008 Chronic allograft nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:149-155.
2. Alexander SI, Fletcher JT, Nankivell B 2007 Chronic allograft nephropathy in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 22:17-23.
3. Davis CL, Hricik DE 2004 Transplant: immunology and treatment of rejection. *Am J Kidney Dis* 43:1116-1137.
4. Seron D, Arns W, Chapman JR 2008 Chronic allograft nephropathy--clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrol Dial Transplant*.
5. Valavi E, Otukesh H, Fereshtehnejad SM, Sharifian M 2008 Clinical correlation between dyslipidemia and pediatric chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*.
6. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, Haas M, Sis B, Mengel M, Halloran PF, Baldwin W, Banfi G, Collins AB, Cosio F, David DS, Drachenberg C, Einecke G, Fogo AB, Gibson IW, Glotz D, Iskandar SS, Kraus E, Lerut E, Mannon RB, Mihatsch M, Nankivell BJ, Nicleleit V, Papadimitriou JC, Randhawa P, Regele H, Renaudin K, Roberts I, Seron D, Smith RN, Valente M 2008 Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 8:753-760.
7. Bosmans JL, Ysebaert DK, Verpooten GA 2008 Chronic allograft nephropathy: what have we learned from protocol biopsies? *Transplantation* 85:S38-41.
8. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR 2003 The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 349:2326-2333.
9. Fogo AB 2000 Glomerular hypertension, abnormal glomerular growth, and progression of renal diseases. *Kidney Int Suppl* 75:S15-21.

10. Harris S, Coupes BM, Roberts SA, Roberts IS, Short CD, Brenchley PE 2007 TGF-beta1 in chronic allograft nephropathy following renal transplantation. *J Nephrol* 20:177-185.
11. Malmstrom NK, Kallio EA, Rintala JM, Nykanen AI, Raisanen-Sokolowski AK, Paavonen T, Lemstrom KB, Koskinen PK 2008 Vascular endothelial growth factor in chronic rat allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 19:136-144.
12. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre JV 2006 Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F517-529.
13. van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, Bakker SJ, van Goor H, Stegeman CA 2007 Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J Pathol* 212:209-217.
14. Abulezz S 2008 KIM-1 expression in kidney allograft biopsies: Improving the gold standard. *Kidney Int* 73:522-523.
15. Booth RE, Johnson JP, Stockand JD 2002 Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 26:8-20.
16. Funder JW 2005 The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev* 26:313-321.
17. Fuller PJ, Young MJ 2005 Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 46:1227-1235.
18. Funder JW 2007 The role of aldosterone and mineralocorticoid receptors in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 7:151-157.
19. Perez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C, Trujillo J, Vaidya VS, Uribe N, Bonventre JV, Gamba G, Bobadilla NA 2007 Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F131-139.
20. Perez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, Cruz C, Martinez de la Maza L, Gamba G, Bobadilla NA 2005 Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F1020-1030.

21. Mejia-Vilet JM, Ramirez V, Cruz C, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA 2007 Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F78-86.
22. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE 1998 Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 32:965-971.
23. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, Vaughan DE 2000 Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab* 85:336-344.
24. Ngarmukos C, Grekin RJ 2001 Nontraditional aspects of aldosterone physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 281:E1122-1127.
25. Brown NJ 2005 Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:235-241.
26. Brown NJ, Nakamura S, Ma L, Nakamura I, Donnert E, Freeman M, Vaughan DE, Fogo AB 2000 Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int* 58:1219-1227.
27. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM 2006 Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 70:2116-2123.
28. Weinberger MH, Luft FC 2006 Comprehensive suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease: covering all of the bases. *Kidney Int* 70:2051-2053.
29. Eddy AA, Fogo AB 2006 Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol* 17:2999-3012.
30. Ma J, Weisberg A, Griffin JP, Vaughan DE, Fogo AB, Brown NJ 2006 Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against aldosterone-induced glomerular injury. *Kidney Int* 69:1064-1072.
31. Bobadilla NA, Gamba G 2007 New insights into the pathophysiology of cyclosporine nephrotoxicity: a role of aldosterone. *Am J Physiol Renal Physiol* 293:F2-9.

32. Kerecuk L, Horsfield C, Taylor J 2008 Improved long-term graft function in pediatric transplant renal recipients with chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant*.
33. McManus F, McInnes GT, Connell JM 2008 Drug Insight: eplerenone, a mineralocorticoid-receptor antagonist. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:44-52.
34. Struthers A, Krum H, Williams GH 2008 A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol* 31:153-158.
35. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B 2006 Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:940-951.
36. An open-label, long term study to evaluate the safety of Eplerenone in the treatment of hypertension in children
http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?drug_name_id=176&sort=c.company_name&page=1&drug_id=2612
37. A randomized, double-blind, placebo withdrawal, parallel group, dose-response study to evaluate the efficacy and safety of eplerenone in the treatment of hypertension in children.
http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_3446_0.pdf
38. Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR, Funder JW, Hu X 2008 A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension* 51:742-748.
39. Ngarmukos C, Grekin RJ. Non-traditional aspects of aldosterona physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281:E1122-E1127.
40. Christ M, Wehling M. Rapid actions of aldosterone: lymphocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Steroids* 1999; 64: 35-41.
41. Cheng C, Wei L, Junya J. Aldosterones Induces Apoptosis in Rat Podocytes: Role of P13-K/Akt and p38MAPK Signaling Pathways 2009;113 26-34

A N E X O S

**ANEXO 1. HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS.
EFECTO DEL BLOQUEO DE LA ALDOSTERONA EN LA NEFROPATÍA
CRÓNICA EN NIÑOS CON TRASPLANTE RENAL.**

NOMBRE DEL PACIENTE _____

REGISTRO _____ FECHA DE NACIMIENTO _____

EDAD _____ FECHA TR _____ DVR _____ DC _____

CAUSA DE UREMIA _____

- BIOSPIA (FECHA DE REALIZACIÓN), DIAGNOSTICO PATOLÓGICO DE NEFROPATÍA SEGÚN CLASIFICACIÓN DE BANFF)

- TIPO DE INMUNOSUPRESION POST-TRASPLANTE

Estudio	Fecha	Resultado
Creatinina sérica (mg/dL)		
Depuración de creatinina por Schwartz (mL/ min / 1.73 mt ² sc)		
Sodio (mEq/L)		
Potasio (mEq/L)		
Cloro (mEq/L)		
Colesterol (mg/dL)		
Triglicéridos (mg/dL)		
Albúmina (mg/dL)		
Hb (g/dL)		
Hto (%)		
Leucocitos (10 ³ /ML)		
Plaquetas (10 ³ /ML)		
TGO (U/L)		
TGP (U/L)		
EGO		

Medicamentos que recibe

Nombre	Dosis total e intervalo de dosificación	Niveles

Peso:
SC:

Talla:

TA:
Tanner:

FC:

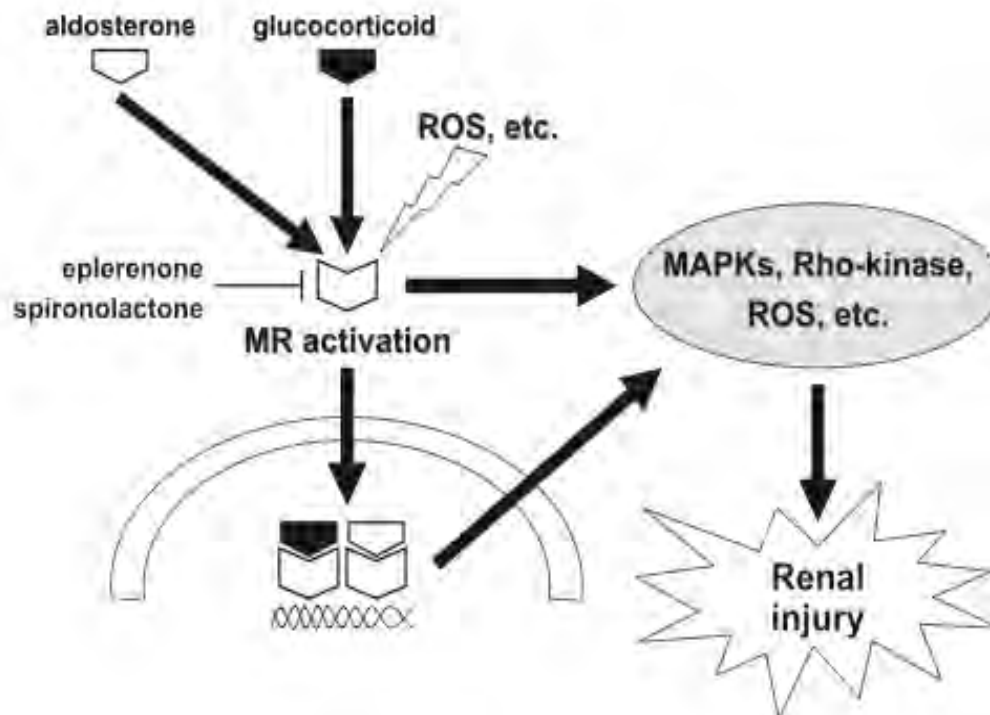
FR:

T°:

Examen físico (buscar ginecomastia)

Observaciones: (Apego al tratamiento, volumen urinario)

ANEXO 2. POSIBLE MECANISMO DE DAÑO RENAL INDUCIDO POR LA ACTIVACIÓN DE RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES.



MR: Receptor Mineralocorticoides, MAPKs: actividad-mitógena protein kinasas, ROS: Especies reactivas de oxígeno