



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

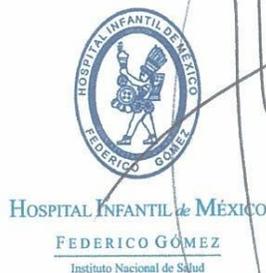
EFFECTO DEL BLOQUEO DE ALDOSTERONA
SOBRE LA PROTEINURIA Y VELOCIDAD DE
FILTRACION GLOMERULAR EN NIÑOS CON
NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO RENAL

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

PRESENTA:

DR. EDGAR ARMANDO HERRERA ARELLANO

TUTORA DE TESIS:
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO



MÉXICO, D. F. FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



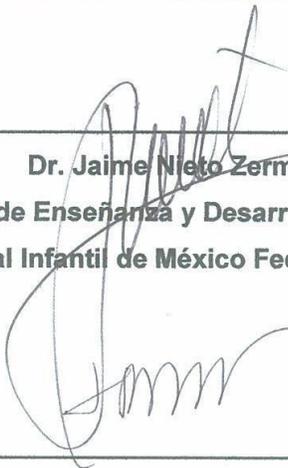
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**ESTA TESIS CORRESPONDE A LOS ESTUDIOS REALIZADOS CON UNA
BECA OTORGADA POR LA SECRETARÍA DE RELACIONES EXTERIORES
DEL GOBIERNO DE MÉXICO**



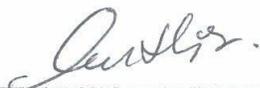
Dr. Jaime Nieto Zermeño
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Tutora Dra. Mara Medeiros Domingo
Jefe del Laboratorio de Investigación en Nefrología
y Metabolismo Mineral Óseo



Asesor Dr. Luis Velásquez Jones
Jefe del Servicio de Nefrología Pediátrica



Coasesor Biol. Ana María Hernández Sánchez
Laboratorio de Investigación en Nefrología
y Metabolismo Mineral Óseo

**EFFECTO DEL BLOQUEO DE ALDOSTERONA SOBRE LA PROTEINURIA Y
VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR EN NIÑOS CON NEFROPATIA
CRONICA DEL INJERTO RENAL**

<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN19419571>

INDICE

Agradecimiento	6
Abreviaturas	7
Objetivos	8
Antecedentes	9
Marco teórico	16
Planteamiento del problema	29
Justificación	30
Hipótesis	31
Lugar donde se desarrolló el estudio	32
Tipo de estudio	33
Tamaño de muestra	33
Cronograma	34
Población de estudio	35
Criterios de inclusión y exclusión	36
Análisis estadístico	37
Descripción de variable	38
Material y métodos	39
Procesamiento de muestra	40
Financiamiento	41
Aspectos éticos	42
Resultados	43
Discusión	52
Conclusiones	55
Bibliografía	56
Anexos	59



AGRADECIMIENTOS

Gracias infinitamente a Dios por darme la oportunidad a cada momento de ser mejor y aprender de cada uno de los pacientes la bondad para seguir adelante en mi camino y poder superarme en lo personal y profesional.

A mis Padres Tomas Armando y Luz María por su apoyo incondicional, enseñanza, ejemplo a seguir, amor y compañía en todo momento en las decisiones tomadas para seguir en este camino.

A mis Hermanos Iliana, Andrés, Tomas Eduardo y Miriam Sofía por la fortaleza, palabras de aliento que a pesar de la distancia hacen sentirme en casa y rodeado por su cariño.

A mi Hija Lara Sofía por su inocencia, comprensión y amor que me da todos los días sin pedir nada a cambio, gracias infinitamente por estar ahí.

A mi Amor Incondicional María Villa por creer en mí en los momentos difíciles, estar a mi lado para seguir adelante a pesar de las adversidades. Gracias por el amor brindado todos los días, por tus consejos y compañía. Gracias por cruzarte en mi vida.

A la Dra. Mara Medeiros Domingo por creer en mí y apoyar desde el momento que decidí seguir adelante en mi camino Profesional. Gracias por impulsar y fomentar mi formación a través de sus consejos, enseñanzas y ayuda durante el paso por esta etapa de mi carrera.

Al Dr. Luis Velázquez Jones por ser un verdadero maestro impulsando en mí el deseo de ser un profesional de la medicina en especial en el área de la Nefrología Pediátrica a través de su ejemplo.

Al Dr. Saúl Valverde Rosas por ser un ejemplo a seguir como persona y en el área profesional. Por sus enseñanzas brindadas todos los días con el objetivo de lograr en mí ser cada día mejor.

Al Dr. Benjamín Romero Navarro por creer en mí, impulsar mi desarrollo profesional y darme la oportunidad de seguir este difícil camino emprendido. Gracias por el ejemplo como persona y profesional de la salud. Gracias

A mi coasesor de Tesis Ana María Hernández Sánchez primero por su amistad incondicional, por creer en mí y estar junto a mí en el desarrollo de mi formación. Por su apoyo en la realización de esta de Tesis.

A la Dra. Mercedes Luque por su amistad, apoyo incondicional en todas las adversidades, por sus consejos y muestras de cariño otorgadas impulsando a cada momento mi bienestar personal y profesional.

ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva de la concentración plasmática vs. tiempo
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo
CICr	Depuración de Creatinina
Cmax	Concentración plasmática máxima
CsA	Ciclosporina
CTGF	Factor de crecimiento del tejido conectivo
EPHESUS	<i>Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study</i>
ERC	Enfermedad Renal Crónica
HTA	Hipertensión Arterial Sistémica
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECA	Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
MAPKs	Actividad-mitógena protein kinasas,
ROS	Especies reactivas de oxígeno
NCT	Nefropatía Crónica del trasplante
PA	Presión Arterial
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PPAR-gamma	Receptor activado de proliferador de peroxisoma gamma
RALES	<i>Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators</i>
RM	Receptores de mineralocorticoides
RAS	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
ROS	Especies de oxígeno reactivas
SGK-1	<i>Serum-and glucocorticoid-induced kinase-1</i>
TGF-beta	Factor transformador de crecimiento beta

OBJETIVOS:

1. General:

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 doce y 24 semanas de seguimiento, por medio de la fórmula de Schwartz en los pacientes en estudio.

2.2 Medir la proteinuria basal, a las doce y a las 24 semanas de seguimiento de los sujetos que participan en el estudio.

2.3 Medir los niveles de aldosterona basal y a las 24 semanas en los sujetos que participan en el estudio.

2.4 Detectar la presencia de efectos adversos a la eplerenona

ANTECEDENTES:

La nefropatía crónica del trasplante o la presencia de fibrosis intersticial y atrofia tubular constituye una de las principales entidades, responsable de la mayoría de las pérdidas crónicas de injertos renales, y se produce por múltiples factores con dificultades en su diagnóstico, prevención y tratamiento, no así del rechazo agudo.^{1,2}

La nefropatía crónica 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.³ 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,⁴ secundaria a una combinación de diversos factores tales como:

- 1.- La respuesta inmune contra el injerto,
- 2.- Episodios previos de rechazo agudo,
- 3.- Daño farmacológico principalmente por inhibidores de calcineurina, y en este punto resaltan:
 - **Activación del Sistema Renina Angiotensina.** El aumento de angiotensina II no sólo aumenta la vasoconstricción renal y promueve los procesos fibróticos a través de la activación de los receptores ATI, sino que también incrementa los niveles de aldosterona.
 - **Hipoxia.** Al igual que en la nefrotoxicidad aguda, en la crónica se presenta mayor vasoconstricción renal y, por lo tanto, mayor grado de hipoxia, lo que trae como consecuencia la formación de radicales libres que inducen daño celular y promueven apoptosis, contribuyendo a mayor daño tisular.

- **Sobreexpresión del factor transformador de crecimiento beta (TGFβ).**

El TGF-β es una citosina que promueve fibrosis en la mayoría de las enfermedades crónicas del riñón y de otros órganos. En este modelo de nefropatía, previamente se demostró que ciclosporina (CsA) aumenta los niveles de expresión de TGFβ, promoviendo fibrosis renal a través de la inducción de aumento de proteínas de matriz extracelular como colágena y fibronectina.^{5,6}

4.- Proteinuria. Es un factor determinante de la progresión renal que aunado a la hipertensión contribuye a la glomeruloesclerosis, inflamación intersticial, fibrosis y atrofia tubular, los componentes morfológicos clave de la cicatrización progresiva del riñón. El sistema renina-angiotensina (RAS) está implicado en este proceso, y la angiotensina II, en particular, ha recibido una gran consideración como el mediador de la lesión renal mediante el aumento de la presión intraglomerular, ultrafiltración capilar y de las proteínas plasmáticas y la promoción del crecimiento celular y efectos fibroproliferativos. La hipertensión glomerular se demostró en varios modelos animales de enfermedad renal progresiva y se observó en forma indirecta en humanos. Puede ser consecuencia de hipo perfusión glomerular, o una respuesta compensadora a la pérdida de nefronas para mantener la tasa de filtración glomerular. La presión intraglomerular y la cantidad de filtrado formado por cada nefrón individual se incrementan debido a que el tono de la arteriola aferente disminuye más que el tono de la eferente, esto puede alterar la selectividad basada en el tamaño de la barrera glomerular mediante el agrandamiento de los poros glomerulares, mecanismo que está mediado en parte por la angiotensina II y que conduce a la filtración anormal de proteínas a través de los glomérulos. Las proteínas son luego reabsorbidas por las células tubulares proximales en donde se acumulan y contribuyen a las lesiones intersticiales. Los mecanismos propuestos por los cuales la filtración anormal de proteínas contribuye al daño renal incluyen la regulación positiva de genes que codifican mediadores vasoactivos e inflamatorios, la lesión tubular directa con la consiguiente extravasación de los contenidos celulares en el intersticio.^{7,10}

5.-Infecciones principalmente por citomegalovirus. Exposición de antígenos y desarrollo de rechazo agudo y crónico. Así como también recientemente el virus BK, perteneciente a la familia Polioma y con predilección especial por el tracto urinario se ha reconocido como un agente que puede ocasionar disfunción o pérdida del injerto. La mayoría de las nefritis por Polioma se presentan en el primer año post-trasplante, pero cerca de 25% de los casos se diagnostica posteriormente¹⁹. La pérdida del injerto va de 10 a 80%.⁸

6.- Aldosterona, la cual produce efectos deletéreos mediante la alteración de diferentes vías. Por una parte, induce la expresión de TGF- β , medida por la inducción del aumento de proteínas de matriz extracelular como colágena y fibronectina;⁸ y por otra, promueve vasoconstricción renal con el concomitante desarrollo de fibrosis a través de la activación de los receptores ATI, disminución de la filtración glomerular para aumentar la formación de radicales libres, por lo que bloqueo de los receptores de aldosterona como eplerenona es útil para reducir la incidencia de nefrotoxicidad aguda y crónica, inducida por calcineurínicos en pacientes que reciben trasplante. (Figura 1 y 2)⁹

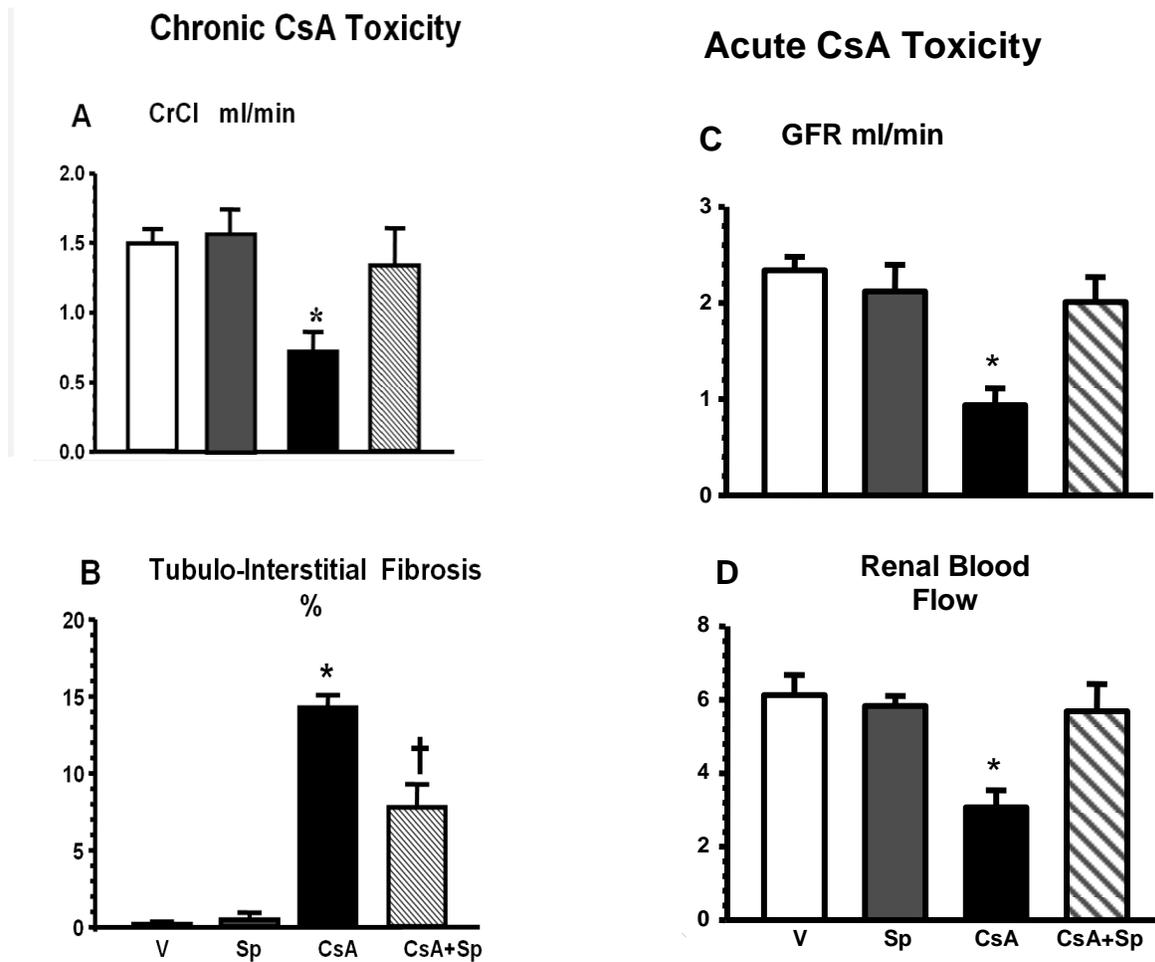


Figura.1 y 2 Toxicidad Aguda y Crónica de Inhibidores de Calcineurina (Tomado de “Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting acute and chronic cyclosporine nephrotoxicity *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F131-F139, 2007”)

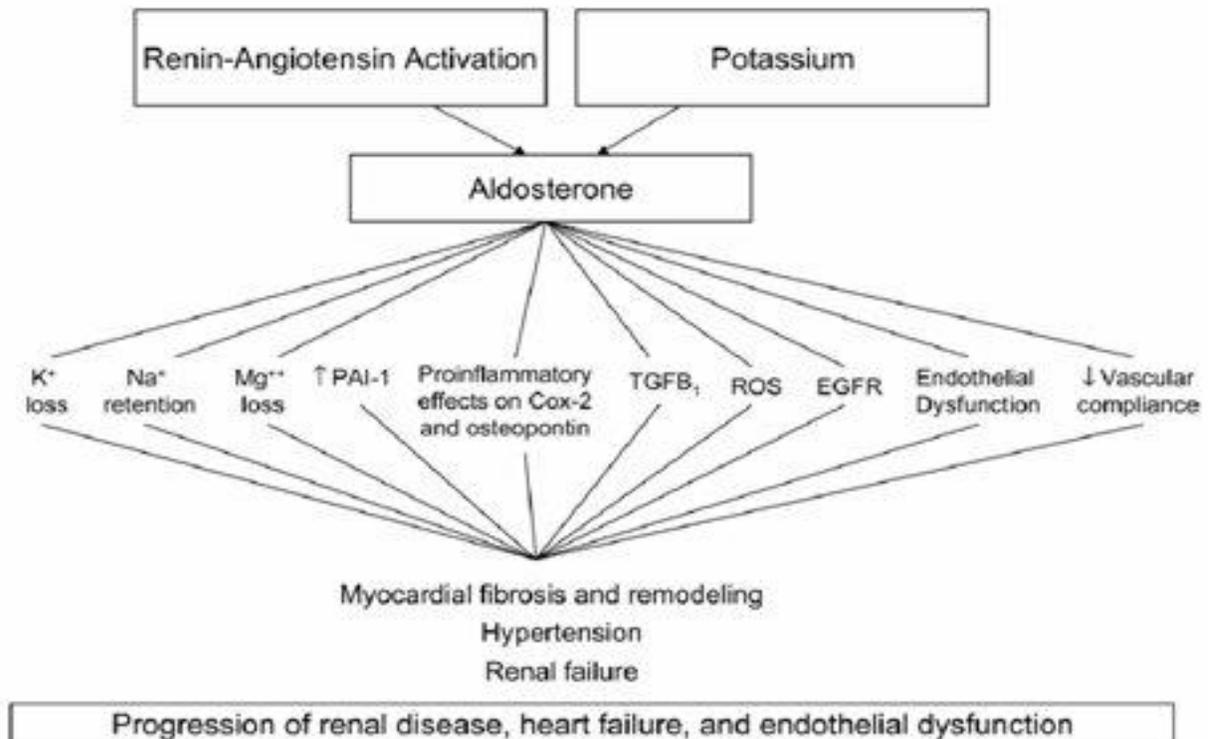


Figura. 3 Efectos de la Aldosterona (Tomado de “Y, Lu E. Ku, . Aldosterone in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease and Proteinuria..Curr Hypertens Rep. 2010; 10: 34-35”)

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.¹¹ La molécula de daño renal 1 (Kidney Injury Molecule –1 o KIM-1) se eleva en la etapa de daño agudo, y su expresión aumenta en las áreas de inflamación y fibrosis, 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, cuyas funciones no se limitan a la nefrona distal, sino a través de diversos mecanismos, distintos de los

tradicionales mineralocorticoides y otros tipos de vías intracelulares, que puede afectar a muchas otras células renales, incluyendo arteriolas aferentes, los fibroblastos, las células mesangiales y de los podocitos, con consecuencias potencialmente perjudiciales proinflamatorias y los efectos pro-fibrótico.^{12,13} Muchos de éstos pueden ser derogadas por las antagonistas de la aldosterona.

Se considerando a la aldosterona como una “hormona renal”, de acción a nivel endotelial, sin embargo, actualmente se le considera como un factor clave en la hipertensión arterial (HTA), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la enfermedad renal, debido al reciente reconocimiento de sus actividades inflamatorias y fibrogénicas y al descubrimiento de sitios de síntesis suprarrenal.^{14,15} El gran interés desde el punto de vista clínico surgió luego de la publicación de los conocidos estudios RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) y EPHEsus (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), que demostraron un efecto beneficioso de los antagonistas de aldosterona sobre la mortalidad cardiovascular, tanto por infarto como por ICC, cuya cifra se redujo en 30%. Así como el papel que desempeña en el desarrollo de la nefropatía crónica del trasplante.¹⁶

Varios centros han realizado biopsias de protocolo en distintos momentos del seguimiento con el fin de caracterizar las lesiones del injerto con función renal estable. Uno de los hallazgos más consistentes de estos estudios es que la incidencia de nefropatía crónica del trasplante (NCT) es elevada en los pacientes con función estable, incluso si las biopsias se realizan de forma muy precoz. Se estima que la incidencia de NCT en el tercer mes del trasplante es aproximadamente del 40%, al año del 50% y a los 2 años del 66%. A pesar de la elevada incidencia de NCT, diagnosticada mediante biopsias de protocolo, la severidad de la misma es leve en la mayoría de los casos.^{3, 17}

Por otro lado en el campo del tratamiento de la nefropatía crónica del trasplante no se han producido grandes aportaciones que permitan cambiar su historia natural o que nos permitan pronosticar una mejoría en los resultados y el

pronóstico de la nefropatía crónica del trasplante. Por lo que, el empleo de espironolactona o eplerenona podría ser un tratamiento farmacológico útil para reducir la incidencia de nefrotoxicidad crónica.¹⁸



MARCO TEÓRICO

Un componente clave del sistema renina angiotensina aldosterona y del desarrollo progresión a daño renal crónico, es la aldosterona, una hormona mineralocorticoide producida en la corteza suprarrenal, en las células endoteliales y de músculo liso vascular en el corazón, los vasos sanguíneos y el cerebro.

Desde su aislamiento y caracterización hace más de 50 años, los investigadores han percibido aldosterona principalmente como un regulador de volumen de líquido extracelular y el equilibrio de sodio y potasio. La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio en la nefrona distal del riñón por la unión al receptor mineralocorticoide intracelular que se transloca al núcleo, donde se regula al alza la transcripción de genes que codifican para $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPasa}$ y el canal de sodio epitelial. También se ha demostrado que aumenta la expresión renal de potasio en el canal exterior medular, lo que aumenta la excreción de potasio por las células tubulares, un efecto simultáneo facilitado por la aldosterona es la reabsorción de Na^+ . Promoviendo la expansión de volumen, lo que aumenta la Presion Arterial, también aumenta la presión capilar intraglomerular sistémica y como el principal medio de daño al riñón. (Figura 4)^{13,19}

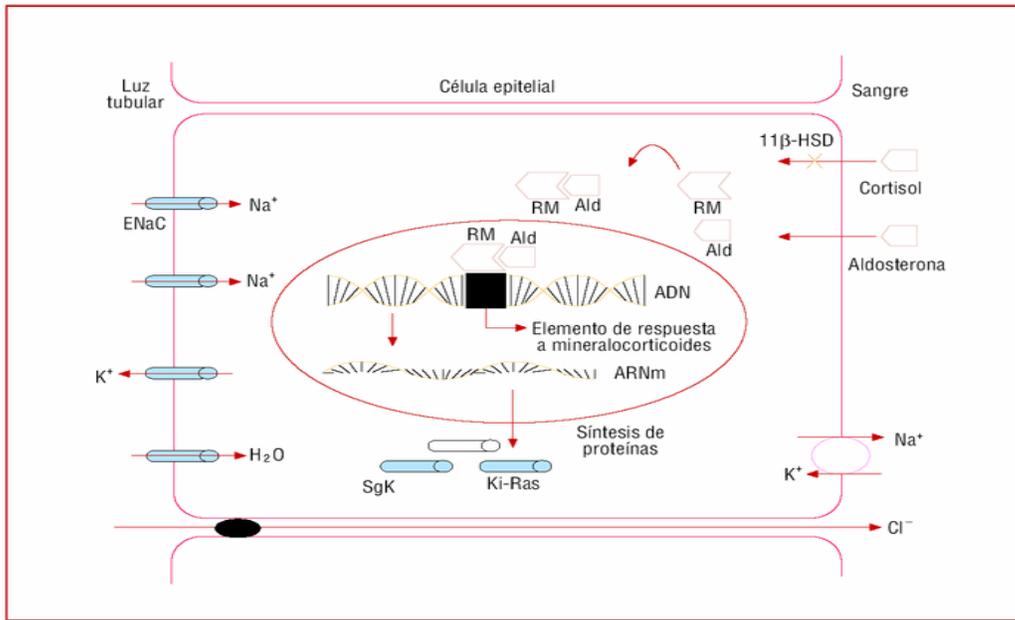


Figura. 4 Acciones de la aldosterona. (Tomado de “Brem, A. S., D. J. Morris. Direct Fibrogenic Effects of Aldosterone on Normotensive Kidney: An Effect Modified by 11{beta}-HSD Activity. Am J Physiol Renal Physiol. 2010; 10: 1152-1153”.)

Se ha postulado que la aldosterona puede tener efectos deletéreos, tanto para la fibrosis miocárdica, HTA e insuficiencia renal. Por un lado están los efectos clásicos a nivel epitelial sobre el transporte de potasio y sodio, pero además produce aumento del inhibidor del PAI-1, aumento de factores pro-inflamatorios y del TGF-beta, aumento de especies de oxígeno, disfunción endotelial y disminución de la *compliance* vascular, que puede tener muchas causas, pero entre otras se debe a aumento de los receptores para angiotensina II (AII).²⁰

La aldosterona, sintetizada en la zona glomerulosa de la corteza renal, es la principal reguladora del metabolismo de sodio, potasio y volumen extracelular, es un mineralocorticoide que actúa a través de un receptor ubicado en el citoplasma, que traslada la molécula de aldosterona hacia el núcleo donde induce la síntesis de una serie de proteínas: esto es lo que se conoce como *vía genómica*.

Existen efectos no genómicos, que probablemente están mediados por un receptor de membrana que no ha sido bien identificado, a través del cual ejerce una serie de otras acciones, utilizando otras vías que no son interferidas por el uso de bloqueadores de mineralocorticoides ^{15,21} (Figura. 5).

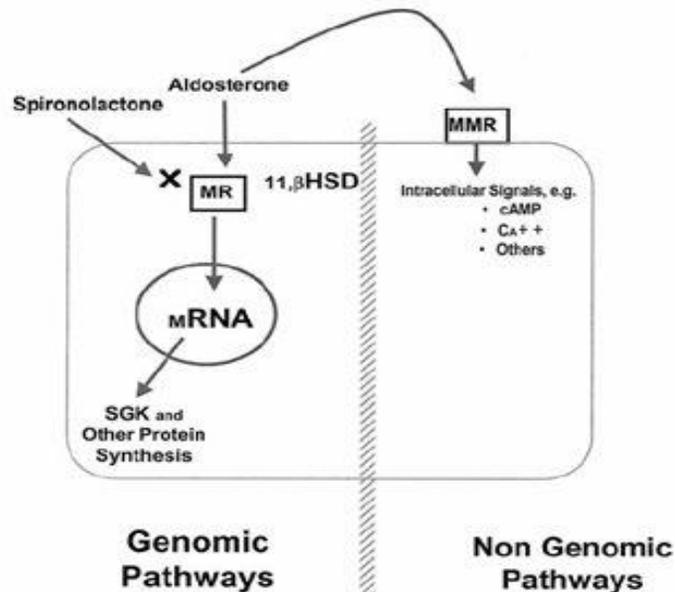


Figura. 5 (Tomado de “Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev.* 2005; 26: 313-321”.)

La aldosterona es capaz de aumentar los productos del estrés oxidativo, lo que es prevenido por los antagonistas de los mineralocorticoides, logrando disminuir la proteinuria y normalizar la nefrina y la podocina, lo que sugiere que el daño provocado por la aldosterona se debe parcialmente al estrés oxidativo. Lo mismo se observó al medir la SGK-1 (*serum-and glucocorticoid-induced kinase-1*): frente a la aldosterona esta kinasa aumenta, y este aumento disminuye, aunque no se bloquea totalmente, cuando se inhibe el estrés oxidativo.

Se ha demostrado que la aldosterona, además de producir stress oxidativo, es capaz de inhibir el óxido nítrico sintetasa endotelial a través de un mecanismo dependiente del receptor mineralocorticoideo. Además puede provocar vasoconstricción y vasodilatación rápida por mecanismos no

genómicos. Por la vía del stress oxidativo y la disfunción endotelial, la aldosterona potencia la expresión de los marcadores de inflamación que llevan a la fibrosis. Esta inducción proinflamatoria parece ser también dependiente del sodio y del receptor mineralocorticoideo.

Por otra parte, el receptor de mineralocorticoides ha sido localizado en la vascularización preglomerular, las células mesangiales y fibroblastos, así como las células tubulares distales de la nefrona. Así, los sitios de producción intrarrenal de la de aldosterona y los patrones de expresión de su receptor, junto con los mediadores de la progresión de la enfermedad renal promueven la síntesis local de la aldosterona, sugieren un posible papel directo de esta hormona en el daño renal.^{18,22} Esta idea es apoyada por los hallazgos que en otros órganos como el corazón tras un infarto de miocardio, la excesiva producción de aldosterona se asocia con efectos nocivos locales que incluyen la generación de del oxígeno (ROS), la disfunción endotelial, la estimulación del crecimiento celular y la proliferación, y en última instancia el desarrollo de fibrosis.

En estudios in vitro han demostrado que la aldosterona aumenta significativamente el TGF- β y la producción de fibronectina por las células mesangiales, estos resultados indican que la aldosterona puede tener un papel independiente en fibrosis renal a través de vías de señalización de TGF- β , que regula al alza la síntesis de colágeno, regula la baja la liberación de la colagenasa metaloproteinasas de la matriz extracelular, y promueve los fibroblastos proliferation.^{10,11} Algunos de los efectos profibróticos de TGF- β son en realidad mediados por el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) , un miembro de la familia CCN de genes de respuesta temprana, lo que estimula la proliferación de los fibroblastos renales e induce la síntesis de matriz extracelular, sin embargo, en cultivos de células mesangiales y las células tubulares proximales, la aldosterona aumenta significativamente la expresión de genes y CTGF la síntesis de proteínas, incluso en presencia de anticuerpos neutralizantes del Factor Transformador de Crecimiento β 1, lo que sugiere una

vía de TGF- β -independiente de la aldosterona inducida por la producción CTGF. Al igual que en el corazón, los mecanismos de daño renal mediados por la aldosterona y también por la inducción de ROS y la expresión de moléculas inflamatorias.

Esto proporciona un mecanismo a través del cual ROS puede permitir el daño renal mediado por la aldosterona. El papel de ROS se ve respaldada por la observación de que en las ratas tratadas con la aldosterona y teniendo en cuenta las dietas altas en sal, los niveles de ROS en incrementar el tejido renal, así como la expresión renal de osteopontina citoquinas proinflamatorias, proteínas de membrana co-factor 1, IL-6 , y la IL-1 β . Esto en asociación con el desarrollo de lesiones glomerulares caracterizado por la expansión de la célula matriz mesangial y mejorado proliferación. Siendo la fibrosis renal el resultado final de la excesiva proliferación de fibroblastos intersticiales y el desequilibrio entre la producción y degradación de los componentes de la matriz extracelular.²³ Existen datos que la aldosterona promueve el crecimiento de fibroblastos y proliferación a través de la activación de vías de transducción intracelular responsable del crecimiento y diferenciación celular que involucran la proteína activada por mitógeno-cinasas. (Figura. 6)

La aldosterona también aumenta la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que es conocido por promover la acumulación de matrix²⁰ extracelular en las células endoteliales y también tiene efecto directo sobre el desarrollo de la fibrosis. Esta señalización se produce a través de un elemento de respuesta de glucocorticoides y el elemento de suero-inducible localizada en el PAI-1. El incremento del PAI-1 se ha asociado a un incremento en la progresión de la fibrosis en la enfermedad cardiaca y renal. 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.^{24,25}

Existe un gran interés en el desarrollo de antagonistas selectivos de las acciones de la aldosterona, entre ellos la espironolactona y la eplerenona no sólo por su efecto diurético, sino por sus potenciales efectos cardio y nefroprotectores.

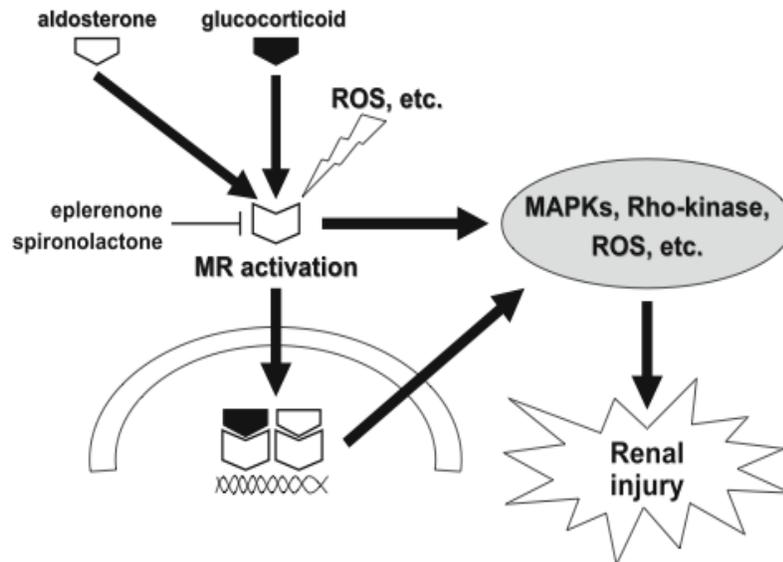


Figura. 6 Posible mecanismo de daño renal inducido por la activación de receptores mineralocorticoides. (Tomada de “Akira N, Hirofumi H, Asadur R, Hideysu K, 2009. Drug Discovery for Overcoming Chronic Kidney Disease (CKD): Pharmacological Effects of Mineracolocorticoid-Receptor Blockers. Journal of Pharmacological Sciences. 109: 1- 6”.)

Estos antagonistas de los receptores de aldosterona limitan el desarrollo de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial la nefrotoxicidad crónica inducida por ciclosporina, previene el daño podocitario, la proteinuria y glomerulosclerosis.²⁶

Los antagonistas de la aldosterona son, como su nombre lo indica, antagonistas de la aldosterona a nivel de receptores celulares, específicamente el receptor mineralocorticoide. El antagonismo de estos receptores inhibe la resorción de sodio en el túbulo colector de la nefrona. Esta acción interfiere con el intercambio de sodio y potasio, reduciendo la excreción de potasio a la orina y levemente aumentando la excreción de agua o diuresis’ estas acciones reducen

la hipertrofia ventricular, mejorando la arquitectura y función cardíaca, así como mejoran el endurecimiento arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Su uso como terapia adyuvante en la insuficiencia cardíaca se refiere a su efecto diurético en combinación con otras drogas, reduciendo la retención de líquidos y reduciendo el trabajo cardíaco. Y actualmente usando en la nefropatía crónica en pacientes con trasplante renal.^{18,26}

Recientemente, los estudios RALES y EPHESUS han demostrado que el bloqueo de los RM con espironolactona o eplerenona, respectivamente, mejoraba los síntomas de insuficiencia cardíaca o reducía la mortalidad total y la mortalidad/hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca (pos infarto de miocardio en el caso del EPHESUS).¹⁹ Estos hallazgos confirmaban el efecto deletéreo cardiovascular de la aldosterona.

Dos hechos justifican el reciente interés por el desarrollo de nuevos fármacos antialdosterónicos. En primer lugar, la reciente demostración de que la aldosterona desempeña un importante papel en la regulación del sistema cardiovascular, lo que se ha traducido en que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (RM) han pasado de ser diuréticos ahorradores de K⁺ a convertirse en una alternativa terapéutica en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares. Por otro lado, los fármacos que bloquean el SRAA (p. ej., los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA] y los antagonistas de los receptores AT1 o ARA-II), aunque producen una reducción inicial de los valores plasmáticos de aldosterona, éstos vuelven al cabo de 8-12 semanas de tratamiento a sus valores control. Este fenómeno de «escape de aldosterona» es la consecuencia lógica de los múltiples mecanismos, independientes de la AII, que controlan la síntesis y la liberación de la aldosterona.

La espironolactona, el primer bloqueador de los RM, se utiliza en la clínica desde hace 50 años como diurético y, desde la publicación del estudio RALES, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Sin embargo, este fármaco

produce una alta incidencia de reacciones adversas, algunas de las cuales son consecuencia de su elevada afinidad por los receptores de los andrógenos y la progesterona (p. ej., ginecomastia, mastodinia, impotencia y alteraciones del ciclo menstrual), lo que se traduce en un mal cumplimiento o abandono del tratamiento. Por ello, se han desarrollado fármacos capaces de antagonizar los RM de manera más selectiva y el primero de ellos que llega a la práctica clínica es la eplerenona.^{23,26}

La eplerenona es la gammalactona del ácido (7 α , 11 α , 17 α) metiléster 9,11-epoxi-17-hidroxi-3-oxopregn- 4-eno-7,21 dicarboxílico (fig. 5). Presenta una marcada selectividad por los RM gracias a la introducción de un puente 9 α , 11 α epóxido y a la presencia en el C17 de un grupo carbometoxi, en lugar del α -tioacetil de la espironolactona.

Acciones genómicas derivadas de su unión a receptores mineralocorticoideos

La eplerenona se une a los RM bloqueando de forma competitiva la unión de la aldosterona a éstos. Estudios *in vitro* han permitido calcular la concentración de eplerenona que inhibe en un 50% (CI₅₀) la activación de los RM humanos por la aldosterona, que es de 0,081 $\mu\text{mol/l}$. Cuando se compara la afinidad de la espironolactona y de la eplerenona por los RM, se observa que la eplerenona presenta una afinidad 40 veces menor (CI₅₀ de la espironolactona = 0,002 $\mu\text{mol/l}$). Sin embargo, estudios *in vivo* han demostrado que ambos fármacos poseen una potencia similar para bloquear los RM. Una posible explicación de esta discrepancia puede ser la diferente proporción en la unión a proteínas plasmáticas de los 2 fármacos, ya que la espironolactona se une a éstas en un 90%, mientras que la eplerenona lo hace sólo en un 49%.

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.^{8,9} En modelo experimental de

trasplante renal, la administración de espironolactona previene la infiltración de macrófagos en el injerto, mejora la vasculopatía y disminuye la proteinuria, no existen estudios previos que evalúen el efecto del bloqueo de aldosterona en pacientes con trasplante renal.²³

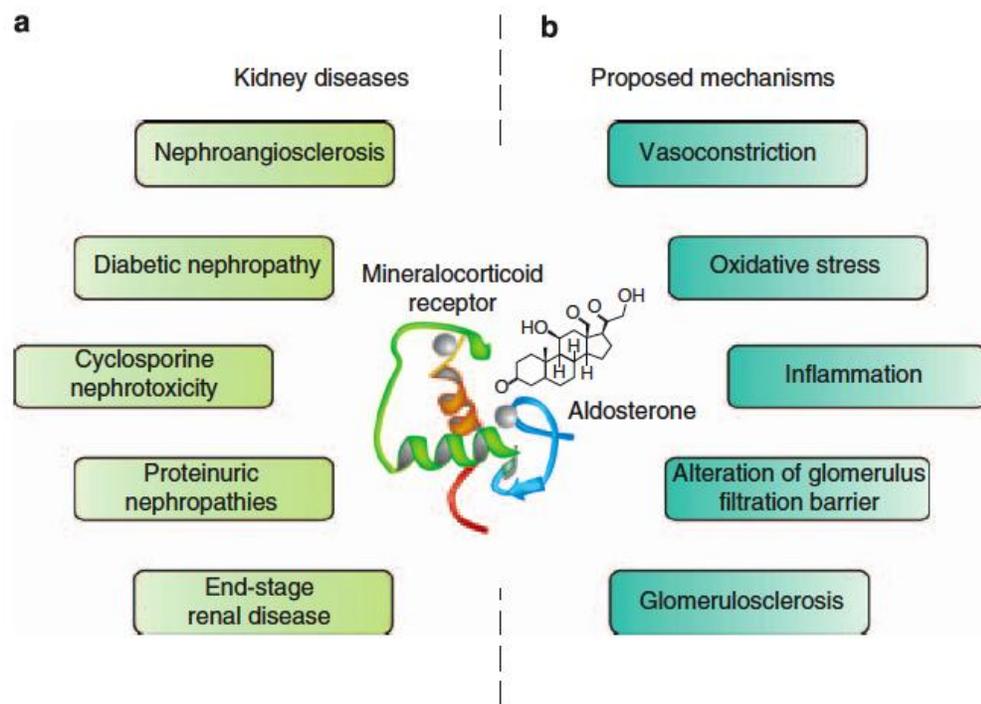


Figura .7 Implication of aldosterone and the mineralocorticoid receptor (MR) in renal pathophysiology. (a) Aldosterone and/or mineralocorticoid receptor are involved in various kidney diseases in human and/or experimental models. (b) Proposed pathophysiological mechanisms involved in renal lesions linked to aldosterone/MR activation (Obtenido de: Jean-Philippe Bertocchio, David G. Warnock and Frederic Jaisser, *Kidney International*, 2011: 79, 1051–1060; doi:10.1038/ki.2011.48; published online 16 March 2011)

Acciones no genómicas

La eplerenona también es capaz de antagonizar algunas acciones no genómicas de la aldosterona. Así, puede revertir los rápidos efectos de la aldosterona en la reactividad vascular, que se producen por la activación de diversas vías de señalización, tales como las MAPK, la PKC y la PI3K.²¹ (Figura 4)

Clásicamente se ha considerado que la AII es el principal mediador del SRAA implicado en la génesis de nefropatías. Sin embargo, estudios experimentales y clínicos han demostrado que la aldosterona desempeña un importante papel renal, tanto por sus efectos hemodinámicos como por su acción celular directa

En voluntarios sanos, la acción de la aldosterona sobre la reabsorción de Na^+ en los túbulos distal y colector es generalmente transitoria. Sin embargo, en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca, la aldosterona puede producir una importante retención de Na^+ y agua, edema así como pérdida de K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} . Por otro lado, en ratas tratadas con aldosterona y una dieta rica en NaCl (0,9%) se produce un marcado aumento de la presión arterial y numerosas alteraciones renales, tales como proteinuria, esclerosis glomerular y vascular, necrosis fibrinoide, infiltración leucocitaria intersticial, hipertrofia de la media arteriolar, trombosis glomerular, proliferación del tejido conectivo perivascular y lesiones tubulares. Estos hallazgos confirman el papel de la aldosterona en la patogénesis de diversas nefropatías.

La eplerenona no modifica la hemodinámica renal o la velocidad de filtración glomerular y ejerce una discreta acción diurética, ya que tan sólo elimina un 5% de la fracción de Na^+ filtrada por el glomérulo, si bien su eficacia depende del papel que la aldosterona esté ejerciendo en la retención de Na^+ y agua. En diversos modelos animales, el bloqueo de los receptores mineralocorticoides (RM) con eplerenona protege la función renal, con lo que disminuye la proteinuria y las lesiones renales, y esta acción es independiente de la antihipertensiva.

En SHRSP, la administración de eplerenona (100 mg/kg/ día, durante 5 semanas) prevenía el desarrollo de proteinuria y las lesiones glomerulares y vasculares (arteriopatía renal), a pesar de que apenas sí modificaba la presión arterial. En ratas Wistar, tratadas con L-NAME, AII y una dieta rica en NaCl, la eplerenona reducía significativamente la proteinuria y las lesiones vasculares renales (necrosis fibrinoide, necrosis glomerular, dilatación tubular, engrosamiento de la capa media de las arterias de pequeño calibre y arteriolas) de una manera similar a la observada en animales adrenalectomizados.

En estos modelos también se observaba que la eplerenona inhibía marcadamente la expresión de diversos genes proinflamatorios antes mencionados (MCP-1, IL-1 β , IL-6, osteopontina), la eplerenona reducía la albuminuria y su efecto protector renal se acompañaba de una reducción en los valores de los factores de transcripción AP-1 y NF- κ B y en la infiltración leucocitaria renal. Estos efectos se traducían en una mejoría de la disfunción endotelial renal, la glomeruloesclerosis y la proteinuria.

De estos estudios se concluye que el mecanismo reno protector de la eplerenona sería la consecuencia, fundamentalmente, de sus acciones citoprotectoras, antifibróticas y antiinflamatorias.

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.²⁸

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.

Reacciones adversas

La eplerenona es un fármaco bien tolerado por pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca. En el estudio EPHEBUS, la incidencia de reacciones adversas era muy similar en los grupos tratados con eplerenona y con placebo. Las reacciones adversas en este estudio causaron el abandono del tratamiento de un 4,4% de los pacientes tratados con la eplerenona y de un 4,3% del grupo control, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de reacciones adversas en función de la edad, el sexo o la raza del paciente.

La principal reacción adversa producida por la eplerenona fue la hiperpotasemia grave (≥ 6 mEq/l), que aparecía en el 5,5% de los pacientes tratados con la eplerenona (el 3,9% en el grupo placebo; $p = 0,002$). El riesgo de hiperpotasemia estaba directamente relacionado con el aclaramiento de creatinina (ClCr). Así, en los pacientes con un ClCr basal < 50 ml/min, la incidencia de hiperpotasemia grave era del 10,1% en el grupo de la eplerenona y del 5,9% en el grupo placebo ($p = 0,006$), mientras que en los que presentaban un ClCr ≥ 59 ml/min, la incidencia era del 4,6 y del 3,5%, respectivamente ($p = 0,04$). La frecuencia y la gravedad de la hiperpotasemia durante el tratamiento con la eplerenona aumentaba en pacientes con insuficiencia renal, diabetes y microalbuminuria.^{27,28}

En dosis de 50 mg/día, la eplerenona puede aumentar los valores plasmáticos de colesterol (0,4 mg/dl), triglicéridos (7,1 mg/dl) y creatinina (0,01 mg/dl). También puede aumentar la incidencia de hiperuricemia, observándose concentraciones de ácido úrico > 9 mg/dl en el 0,3% de los pacientes. La eplerenona produce una disminución dosis-dependiente de la natremia (0,7 mEq/l en la dosis de 50 mg/día), que en un 2,3% de los pacientes puede alcanzar valores < 135 mEq/l. Por otro lado, aunque en el 0,6% de los pacientes las concentraciones de transaminasas fueron 3 veces superiores a las que se encontraban en los grupos control, no se observó ningún caso de insuficiencia hepática^{27,28}.

Otras reacciones adversas que pueden estar directamente relacionadas con la administración del fármaco son: tos (3,1%), infecciones del tracto respiratorio (6,7-8,1%), cefaleas (11,6-16,4%) y dolores no específicos (6%). Finalmente, el tratamiento con la eplerenona no producía cambios en la contractilidad y la velocidad de conducción cardíaca ni en los parámetros que definen el electrocardiograma²⁹

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. 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.³⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las dos primeras causas de pérdida del aloinjerto renal después del primer año de seguimiento son la muerte con injerto funcionando y la nefropatía crónica del trasplante.

La nefropatía crónica 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, generando, formación de radicales libres de oxígeno, isquemia crónica, hipertensión arterial, proteinuria, infecciones (principalmente por citomegalovirus), la aldosterona tiene un papel importante en el desarrollo de nefropatía crónica.

No existe un tratamiento farmacológico que haya demostrado utilidad en el manejo de pacientes con nefropatía crónica del injerto renal.

JUSTIFICACIÓN:

La nefropatía crónica del injerto es la principal causa de pérdida del injerto renal, condicionada por múltiples factores y/o mecanismos implicados en su desarrollo, generando dificultades en su diagnóstico, prevención y tratamiento.

Por lo que se requiere la evaluación de nuevas intervenciones farmacológicas que faciliten su tratamiento y modifiquen favorablemente la evolución de la función renal en esta población.

HIPÓTESIS:

El bloqueo de aldosterona a través de la eplerenona, disminuye la progresión del daño renal en niños con nefropatía crónica del injerto.

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.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se presentan los datos de 17 pacientes aleatorizados en el estudio que han completado tres meses de seguimiento y 15 de ellos tienen seis meses de seguimiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

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
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.

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 consideró 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, aldosterona sérica 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 ng/dL o de ciclosporina de alrededor de 75 a 100 ng/dL.

En el segundo grupo (grupo de estudio) se administró eplerenona desde el día cero a una dosis inicial de 12.5 mg/día la cual se incrementará hasta 25 mg/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, 4, 12 y 24 (seis meses).

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.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

La biometría hemática, creatinina sérica, 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.

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

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).

3. Microalbuminuria mediante un analizador HemoCue 201 y microcubetas específicas (Ängelholm, Suecia).

4. Determinación de aldosterona en suero por técnica de ELISA utilizando el kit comercial Alpha Diagnostic con número de catálogo 1875 (San Antonio, Tx).

FINANCIAMIENTO

- La creatinina sérica, biometría 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.
- El protocolo recibe apoyo de Fondos Federales del Hospital Infantil de México Federico Gómez, registrado con el número HIM/2008/057.
- 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 así como los kits para determinación de microalbuminaria y aldosterona.

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.

Fué registrado en Clinical Controlled Trials con el número ISRCTN19419571 - <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN19419571>.

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

Se han incluido veinte pacientes, todos han completado 12 semanas de tratamiento y quince de ellos 24 semanas. Edad promedio 14.4 ± 2.6 años, tiempo post-trasplante mediana 11.5 meses (rango 10 - 29 meses). La demografía de los pacientes se muestra en la Tabla 1.

	PLACEBO n =8	EPLERENONA n =12	Total n = 20	Valor P
Edad en años \pm SD	14 \pm 2.2	14.7 \pm 3.0	14.4 \pm 2.6	0.57
Genero (n, %)				
Masculino	4 (50 %)	9 (75 %)	13 (65 %)	1.0
Femenino	4 (50 %)	3 (25 %)	7 (35 %)	
Tipo de Donador (n, %)				
Donador Vivo Relacionado	7 (87.5 %)	9 (75 %)	16 (80 %)	0.61
Donador Cadavérico	1 (12.5 %)	3 (25 %)	4 (20 %)	
Causa de ERCT (n, %)				
Desconocida	6 (75 %)	6 (50 %)	12 (60%)	----
Estructural	1 (12.5%)	1 (8.3 %)	2 (10%)	
Glomerulopatias	1 (12.5 %)	5 (41.7 %)	6 (30 %)	
Meses post-trasplante (media, 25th y 75th percentil)	11 (7.5, 34)	10 (9, 23)	10 (9, 26)	0.93

Tabla 1. Demografía de pacientes.

	PLACEBO n =8	EPLERENONA n =12	Total n = 20
Inmunosupresión (n, %)			
Ciclosporina	1 (12.5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
Tacrolimus	7 (87.5%)	12 (100 %)	19 (95 %)
Mofetil micofenolato	8 (100 %)	12 (100 %)	20 (100 %)
Prednisona	4 (50 %)	6 (50 %)	10 (50 %)
Nefropatía Crónica Banff (n, %)			
Grado I	5 (62.5%)	8 (67%)	13 (65%)
Grado II	2 (25%)	5 (41.6%)	7 (35%)
Grado III	1 (12.5%)	0	1 (5%)
Historia de rechazo agudo (n, %)	6 (75%)	8 (67%)	14 (70 %)

Tabla 2. Régimen de Inmunosupresión, clasificación de la nefropatía crónica del injerto renal e historia de rechazo agudo

No se han encontrado cambios en los electrolitos séricos en ambos grupos.

En relación a los niveles de aldosterona no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relaciona los dos grupos tomando en cuenta percentil 25 y 75. Tabla 3

	Placebo n=8			Eplerenona n=12		
	Basal	3 Meses	6 Meses	Basal	3 Meses	6 Meses
Sodio (mEq/L)	139 ± 1.9	140 ± 3.6	139 ± 2.3	141 ± 4.2	140 ± 2.6	141± 1.5
Potasio (mEq/L)	4.2 ± 0.3	4.3 ± 0.46	4.1 ± 0.26	4.3 ± 0.3	4.1 ± 0.4	4.2± 0.3
Creatinina (mg/dL)	1.20 ± 0.56	1.28±0.5 4	1.27 ± 0.63	1.10 ± 0.49	0.98 ± 0.4	0.96 ± 0.45
Niveles Tac (ng/mL)	4.2± 1.6	4.4 ± 2	2.4± 1.6*	4.8 ± 1.5	4.3 ± 1.4	3.5 ± 1.4*
Aldosterona mediana (min, max)	357.8 (212, 570)		375 (208, 651)	229.1 (173, 434)		276 (204,499)

Tabla 3. Electrolitos Séricos, Creatinina, Niveles de Tacrolimus y Aldosterona.

En cuanto a la función renal los pacientes en el grupo I no tuvieron cambios en la creatinina sérica 0 vs. 24 semanas (1.2 ± 0.56 vs. 1.38 ± 0.34 mg/dL) y la velocidad de filtración glomerular (VFG) 0 vs. 24 semanas (85 ± 20 vs. 81 ± 17 ml/min/1.73 m²SC), mientras que los pacientes en el grupo II mejoraron los valores de creatinina sérica (1.0 ± 0.46 vs. 0.83 ± 0.44) y VFG (120 ± 40 vs. 154 ± 60) ($p < 0.05$).

Todos los pacientes tratados con eplerenona tuvieron un aumento en la VFG a los seis meses, mientras que de los pacientes tratados con placebo, seis tuvieron deterioro en la VFG y tan sólo uno tuvo un discreto aumento de 14 mL/min. Hubo una disminución no significativa en la proteinuria en el grupo tratado con eplerenona (Tabla 4).

Ningún paciente perdió el injerto en el periodo de estudio.

	PLACEBO			EPLERENONA		
	Basal n= 8	12 n=8	24 n=7	Basal n=9	12 n=9	24 n=8
Velocidad de filtración glomerular (mL/min/1.73m ² SC)	85 ±20	85 ± 18	81 ± 17	120 ± 40	132 ± 53	154 ± 60*
Creatinina Sérica (mg/dL)	1.20 ± 0.56	1.38 ± 0.34	1.33 ± 0.67	1.0 ± 0.46	0.88 ± 0.38	0.83 ± 0.44*
Proteinuria (mg/L)	32 (0, 275)	45 (0, 120)	65 (0, 300)	20 (0, 780)	20 (0, 230)	15 (0, 169)
Presión arterial sistólica (mmHg)	105 ±11	103 ± 4	102 ± 10	110 ± 15	108 ± 12	107 ± 16
Presión arterial diastólica (mmHg)	66 ± 5	66 ± 5	67 ± 7.5	73 ± 13	70 ± 11	71 ± 12

Tabla 4. Evaluación de la función renal basal, 12 y 24 semanas. Valores como promedio ± DS excepto para proteinuria expresada en mediana y rango. *p<0.05.

**Velocidad de filtración glomerular vs.
Tiempo en ambos grupos de tratamiento**

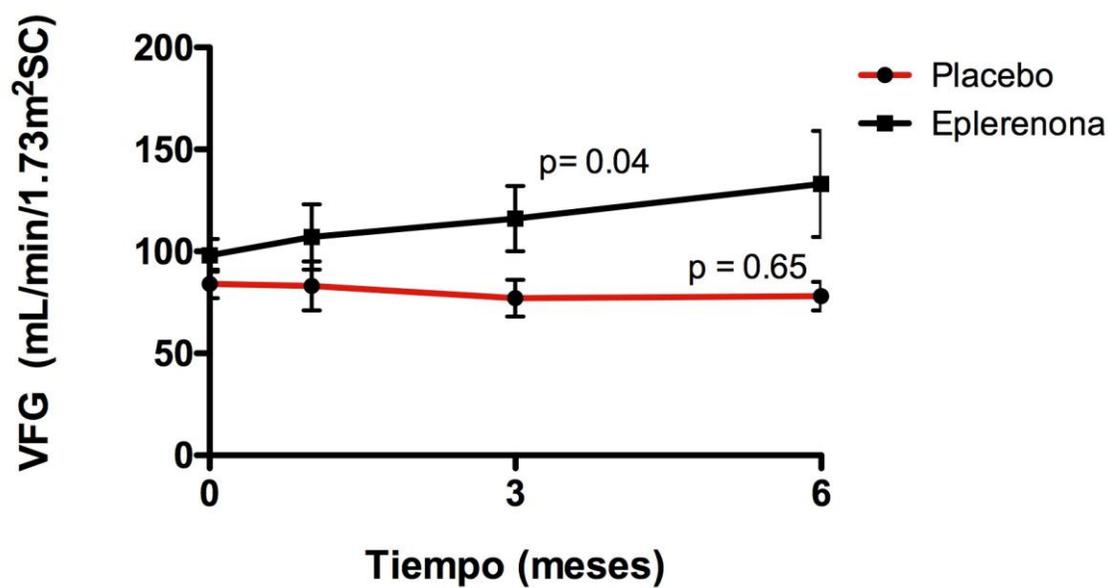
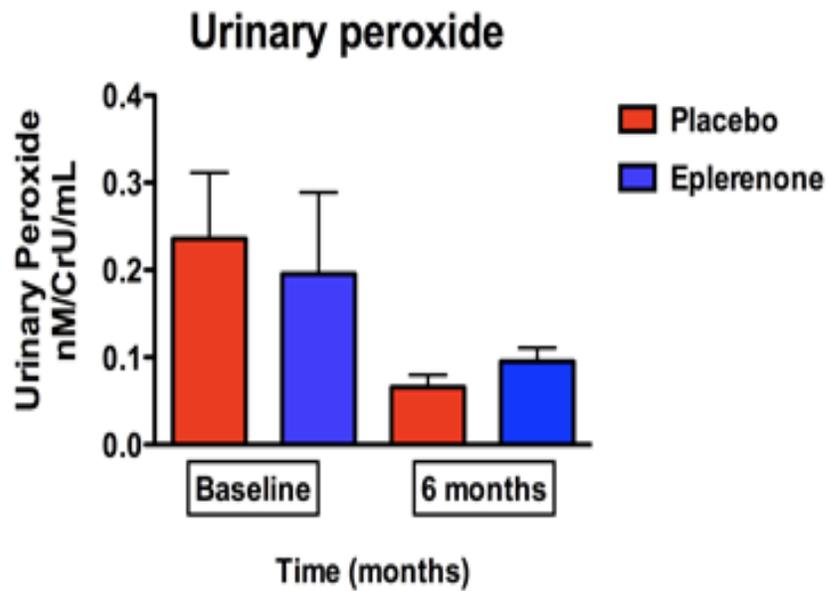


Figura. 8 Evaluación de la Velocidad de filtración glomerular con el tiempo de estudio a los 3 y 6 meses en ambos grupos

En la muestra de orina basal los niveles de nitritos eran de 50 ± 22 nM/mL en los pacientes con placebo y de 59 ± 20 en los pacientes con eplerenona, a las 4 semanas era de 64 ± 18 en los pacientes con placebo y de 75 ± 18 nM/mL en los tratados con eplerenona, sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa.

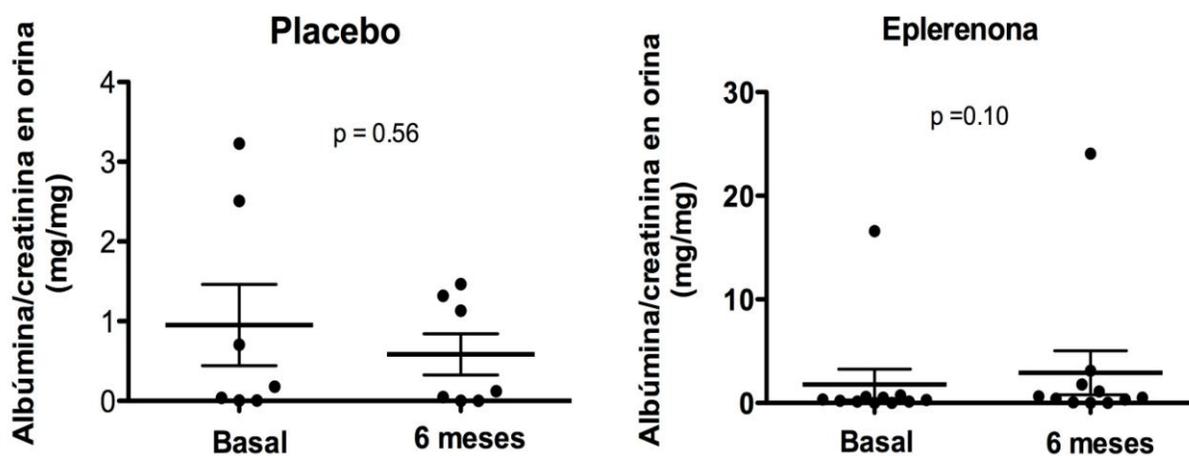
Figura. 9



Proteinuria vs.

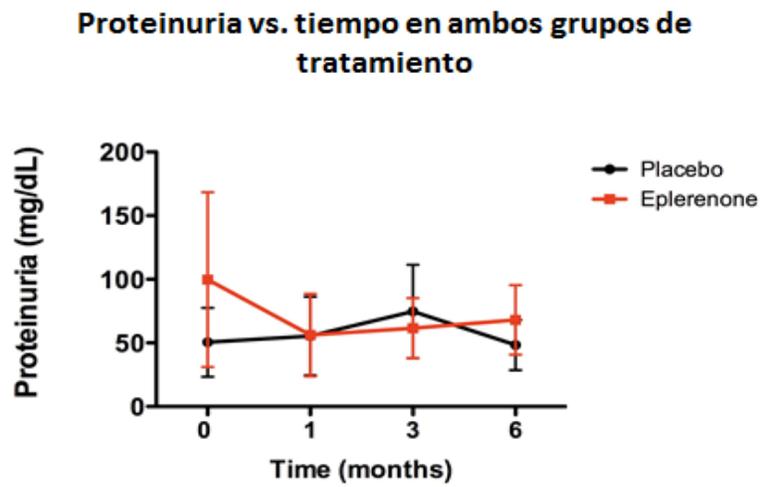
Tiempo en ambos grupos de tratamiento

Figura 10. Determinaciones de Proteinuria en ambos grupos comparados a su basal y 6 meses de estudio.



Valor de p obtenido por prueba de Wilcoxon

Figura. 11 Comparación de Proteinuria en ambos grupos de tratamiento.



DISCUSION:

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, y puede estar condicionada por muchos factores.^{1,4}

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.^{8,9} En modelo experimental de trasplante renal, la administración de espironolactona previene la infiltración de macrófagos en el injerto, mejora la vasculopatía y disminuye la proteinuria , no existen estudios previos que evalúen el efecto del bloqueo de aldosterona en pacientes con trasplante renal.²³

En este estudio encontramos que el bloqueo de aldosterona con eplerenona es seguro y bien tolerado en niños con nefropatía crónica del injerto, y produce un incremento significativo en la velocidad de filtración glomerular y disminución en la creatinina sérica a los seis meses, no se encontraron cambios en la proteinuria en ambos grupos de tratamiento.

Los pacientes en el grupo placebo tuvieron una velocidad de filtración glomerular inicial menor que el grupo tratado con eplerenona, sin embargo cabe resaltar que esto se dio en forma aleatoria, ya que en los criterios de inclusión

simplemente se requería que los pacientes tuvieran una velocidad de filtración glomerular mayor de 40mL/min/1.73m²SC en la visita basal.

Los pacientes con trasplante renal tienen una disminución progresiva de la velocidad de filtración glomerular que se ha estimado en promedio -1.66 ± 6.5 mL/min/año, algunos tienen este deterioro más rápido. En nuestro estudio los pacientes con placebo tuvieron una mediana de disminución en la VFG de -0.8 (percentil 25 y 75 de -5 a +3.3 mL/min) en seis meses, lo cual se sitúa en el rango esperado de deterioro de la función renal, mientras que los pacientes tratados con eplerenona tuvieron un aumento en la VFG con una mediana de +15.8 mL/min (percentil 25 y 75 de +10.6 a +48), lo cual no es común en pacientes con trasplante renal y puede atribuirse al efecto benéfico del bloqueo de aldosterona. Todos los pacientes tratados con eplerenona tuvieron un aumento en la VFG a los seis meses, mientras que en el grupo placebo tan solo un paciente tuvo un discreto aumento en la VFG.

La proteinuria es uno de los marcadores más sensibles de deterioro en la función renal. Estudios clínicos con eplerenona en pacientes hipertensos han mostrado una mejoría consistente en la proteinuria.

En el presente estudio, si bien hay una disminución en la proteinuria en el grupo tratado con eplerenona, la diferencia a seis meses no alcanza significancia estadística, cabe señalar que los pacientes con placebo no tuvieron mejoría en la proteinuria, por el contrario tuvieron tendencia a un aumento como es esperado

en el deterioro progresivo de la función renal.^{7,10} Sólo cabe recalcar que en nuestro estudio se mantuvo un solo paciente con proteinuria significativa tomando en cuenta que desde su ingreso al estudio presentó proteinuria masiva y la cual se mantiene sin presentar gran cambio.

No encontramos cambios en los electrolitos séricos, si bien la hiperkalemia es el efecto adverso más frecuente del tratamiento con eplerenona consideramos que la dosis proporcionada de 25mg/día es segura y bien tolerada en los pacientes pediátricos. Otros estudios han proporcionado dosis de hasta 100mg/día para tratamiento de la hipertensión arterial en niños, sin mayores efectos adversos que el placebo.

En cuanto a las cifras de aldosterona, hubo una tendencia al aumento en el grupo tratado con eplerenona, lo cual de alguna manera es esperado si la acción de la eplerenona es bloquear el receptor mineralocorticoide y no la producción de aldosterona en sí.

Los resultados a seis meses en pacientes con nefropatía crónica del injerto tratado con eplerenona son alentadores. Es necesario incluir a más pacientes en el estudio y prolongar el seguimiento para conocer si el efecto benéfico del bloqueo de aldosterona se mantiene y determina si la frecuencia de pérdidas de injerto es menor en el grupo tratado.

CONCLUSIONES

La eplerenona es segura y bien tolerada en niños con nefropatía crónica del injerto e induce una mejoría significativa en la creatinina sérica y la velocidad de filtración glomerular a los 3 y 6 meses de tratamiento, no se encontraron cambios en la proteinuria en ambos grupos.

Aunque aún consideramos necesario de inclusión de más pacientes así como completar el seguimiento de los pacientes y prolongar seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Jean-Philippe Bertocchio, David G. Warnock and Frederic Jaisser, *Kidney International* (2011) 79, 1051–1060; doi:10.1038/ki.2011.48; published online 16 March 2011.
2. Lorraine C. Racusen and Heinz Regele, The pathology of chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78 (Suppl 119): S27–S32.
3. Sankar D. Navaneethan,*† Sagar U. Nigwekar,‡ Ashwini R. Sehgal,§ and Giovanni F.M. Strippoli, *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 542–551, 2009. doi: 10.2215/CJN.04750908
4. Brian J. Nankivell, M.D. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy *The new England Journal of medicine* 2005; 49: 2326-2333.
5. Campistol J. M.^a. Nefropatía crónica del trasplante. Suplemento. 2008; 5:17-20.
6. Bosmans JL, Ysebaert DK, Verpooten. Chronic allograft nephropathy: what have we learned from protocol biopsies *Transplantation*. 2008; 85: 38-41.
7. Gulati Ashima and Sarwal Minnie. Pediatric renal transplantation: an overview and update. 2010; 22:189-196.
8. Perez-Rojas Jazmin. Action of aldosterone in CsA nephrotoxicity. *Rev Invest. Clín*. 2009; 57: 2.
9. Sun, Q. L., Y. P. Chen, et al. Establishment of a new rat model of chronic cyclosporine A nephrotoxicity. 2010; 32: 205-209.
10. Y, Lu E. Ku, . Aldosterone in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease and Proteinuria. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 10: 34-35
11. Medeiros M. y cols. Virus polioma en trasplante renal. *Nefrología*. 2008; 28: 203-211.
12. Fletcher JT, Nankivell B . Chronic allograft nephropathy in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009; 22:17-23.
13. Remuzzi, G., D. Cattaneo, et al. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 19: 1459-1462.
14. Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 17:2999-3012

15. Wynn, T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008; 214: 199-210.
16. Brown NJ, Nakamura S, Ma L, Nakamura I, Donnert E, Freeman M, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney* 2000; 58: 1219-1227.
17. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension.* 2009; 32: 965-971.
18. Brem, A. S., D. J. Morris. Direct Fibrogenic Effects of Aldosterone on Normotensive Kidney: An Effect Modified by 11 β -HSD Activity. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 10: 1152-1153.
19. Cortinovis, M., N. Perico. Aldosterone and progression of kidney disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2009; 3: 133-143.
20. Cavallari, L. H., L. A. Fashingbauer. Hypertension-induced renal fibrosis and spironolactone response vary by rat strain and mineralocorticoid receptor gene expression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009; 9: 146-153.
21. Seron D, Arns W, Chapman JR. Chronic allograft nephropathy--clinical guidance for early detection and early intervention strategies. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2008; 23: 2467-2473.
22. Wolf, G. Novel aspects of the renin-angiotensin-aldosterone-system. *Front Biosci.* 2008; 13: 4993-5005.
23. Gaddam, K. K., E. Pimenta. Aldosterone and cardiovascular disease. *Curr Probl Cardiol.* 2009; 34: 51-84.
24. Funder JW. The nongenomic actions of aldosterone. *Endocr Rev.* 2005; 26: 313-321.
25. Tylicki, L., M. Renke, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor for nephroprotection: An open, controlled, randomized study. *Scand J Urol Nephrol.* 2008; 42: 381-388.
26. Kiyomoto, H., K. Rafiq, et al. Possible underlying mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury. *J Pharmacol Sci.* 2008; 108: 399-405.

27. Huang, W., C. Xu, et al. Aldosterone and TGF-beta1 synergistically increase PAI-1 and decrease matrix degradation in rat renal mesangial and fibroblast cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294: 1287-1295.
28. Nishiyama, A., H. Hitomi. Drug discovery for overcoming chronic kidney disease (CKD): pharmacological effects of mineralocorticoid-receptor blockers. *J Pharmacol Sci.* 2009; 109: 1-6.
29. Macunluoglu, B., H. Arikan, et al. Effects of spironolactone in an experimental model of chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc.* 2009; 40: 273-278.
30. Guney, I., N. Y. Selcuk, et al. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2009; 31: 779-784.
31. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 940-951.
32. Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR, Funder JW, Hu X. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoidreceptor antagonist activity. *Hypertension* 2008; 51:742-748.
33. Li S. Jennifer. MD MHS. Flynn Joseph T, Portman Ronald. The Efficacy and Safety of the Novel Aldosterone Antagonist Eplerenone in Children with Hypertension: A Randomized, Double-Blind. *The Journal Pediatrics.* 2010; 157: 282-287.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE VACIAMIENTO DE DATOS.

EFECTO DEL BLOQUEO DE ALDOSTERONA SOBRE LA PROTEINURIA Y VELOCIDAD DE FILTRACION GLOMERULAR EN NIÑOS CON NEFROPATIA CRONICA DEL INJERTO 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		

Página 2

N° de Visita: _____

Medicamentos que recibe

Nombre	Dosis total e intervalo de dosificación	Niveles

Peso: Talla: TA: FC: FR: T°:
SC: Tanner:

Examen físico (buscar ginecomastia)

Observaciones: (Apego al tratamiento, volumen urinario)

