



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

“EFECTOS DE ESPIRONOLACTONA EN LA FUNCION RENAL,  
PROTEINURIA, PRESIÓN ARTERIAL Y DESARROLLO DE  
HIPERCALEMIA EN PACIENTES CON GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL  
Y SEGMENTARIA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES ANTONIO  
FRAGA MOURET”

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

**P R E S E N T A :**

DRA. ANGÉLICA BERTHA CRUZ BALTAZAR

ASESOR: DR. JOSÉ DANIEL SALAZAR EXAIRE



MÉXICO, D. F. JUNIO 2008



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.

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**  
Jefe de la División de Educación Médica  
UMAE “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO “LA RAZA”

**DR. BENJAMIN VAZQUEZ VEGA**  
Profesor Titular del curso de Postgrado en Nefrología  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DRA ANGÉLICA BERTHA CRUZ BALTAZAR**  
Médico Residente de Nefrología

**Número definitivo del protocolo:**  
**R-2008-3501-51**

## ÍNDICE

I.	RESUMEN	.....	4
II.	SUMMARY	.....	5
III.	ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	.....	6
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	.....	9
V.	RESULTADOS	.....	11
VI.	DISCUSION	.....	13
VII.	CONCLUSIONES	.....	16
VIII.	BIBLIOGRAFIA	.....	17
IX.	ANEXOS	.....	22

## **I. RESUMEN.**

**Título:** Efectos de espironolactona en la función renal, proteinuria, presión arterial y desarrollo de hipercalemia en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria en el Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret”

**INTRODUCCIÓN:** La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GMEFS) se presenta con proteinuria, hematuria, hipertensión, deterioro de la función renal. El uso de espironolactona puede disminuir la proteinuria y presión arterial como factores de progresión de daño renal.

**Objetivo:** Identificar los efectos en la función renal, proteinuria, presión arterial y desarrollo de hipercalemia en pacientes con GMEFS tratados con espironolactona.

**Material y Métodos:** 26 pacientes con GMEFS fueron incluidos en un ensayo clínico controlado, abierto, y fueron aleatorizados a un grupo control y a un grupo de tratamiento al cual se administró 25mg de espironolactona por día durante 4 meses durante el cual se midieron albuminuria, depuración de creatinina, potasio y presión arterial.

**Resultados:** Se asignaron 13 pacientes a cada grupo, las características de base fueron similares a excepción de niveles de colesterol, triglicéridos y uso de inhibidores de la ECA. El tratamiento con espironolactona redujo la albuminuria en un 17.24% a los 2 meses de inicio del tratamiento ( $p < 0.002$ ) y en un 24.41% a los 4 meses ( $p < 0.004$ ). No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en la presión arterial y tasa de filtrado glomerular. No se desarrollaron efectos adversos ni hipercalemia.

**Conclusiones:** La espironolactona puede ofrecer un efecto adicional al disminuir la proteinuria en pacientes con GMEFS, siendo bien tolerado.

**Palabras Clave:** Espironolactona, glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

## **II. SUMMARY.**

**Title:** Effects of spironolactone in the renal function, proteinuria, blood pressure and development of hyperkalemia in patients with focal segmental glomerulosclerosis at the “Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

**INTRODUCTION:** The focal segmental glomerulosclerosis is clinically present with proteinuria, hematuria, hypertension and dysfunction renal. Spironolactone reduces the albuminuria and blood pressure which are factors of renal progression.

**Objective:** To identify the effects in the renal function, proteinuria, blood pressure and development of hiperkalaemia in patients with focal segmental glomerulosclerosis (GMSFS) in treatment with spironolactone.

**Material and Methods.** Twenty six patients with GMSFS were enrolled in a randomized, open label, controlled study and were random a control group and a treatment group for to receive 25mg of spironolactone once daily for 4 months. Were measured albuminuria, creatinina clearance, potassium and blood pressure in this trial period.

**Results:** Thirteen patients was assignment to each group, the baseline characteristics did not differ significantly except serum levels of cholesterol, triglycerides, and use of inhibitors of ECA. The treatment with spironolactone reduces in mean albuminuria at 17.24% a two months of begin the intervention ( $p < 0.002$ ) and 24.41% at four months ( $p < 0.004$ ). No differences significant between study groups relative a blood pressure and glomerular filtration rate. The patients did not development hiperkalaemia or adverse effects.

**Conclusions:** Spironolactone can offer an additional effect in reduction the proteinuria in patients with focal segmental glomerulosclerosis and is well tolerated.

**Key words:** Spironolactone, focal segmental glomerulosclerosis.

### **III. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es definida clínicamente y por hallazgos en la biopsia renal con fibrosis glomerular segmentaria involucrando algunos, pero no todos los glomérulos. Forma parte del 7 a 20% de las lesiones glomerulares presentes en adultos y niños con proteinuria, hematuria, hipertensión y deterioro de la función renal al momento de la presentación, con pobre respuesta a tratamiento con esteroide y un curso progresivo a la enfermedad renal crónica (1, 2). Se debe de realizar exclusión de causas secundarias de glomeruloesclerosis focal y segmentaria como en pacientes con un reducido número de nefronas, con nefropatías hereditarias, glomerulonefritis focal proliferativa, nefropatía asociada a VIH, o al uso de heroína ya que el tratamiento y patogénesis puede ser diferente de la forma primaria o idiopática (1-3). La glomeruloesclerosis focal y segmentaria es la causa más común de enfermedad renal crónica adquirida en niños y de nefropatía en adultos ya que el 25% frecuentemente progresa a enfermedad renal crónica terminal (1-5, 7). La clave en la patogénesis es el daño y pérdida del podocito. El daño al podocito dispara la apoptosis y su destrucción de la membrana basal glomerular con reducción en su número, el daño es mediado inicialmente por liberación de citocinas, estrés mecánico, y pérdida de su polaridad, resultando en esclerosis y cicatrización del glomérulo (2, 6, 7) Los factores de progresión de glomeruloesclerosis focal y segmentaria a la enfermedad renal crónica han sido enfocados recientemente; las citocinas y factores vasoactivos tienen un papel en la progresión, la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante B (TGF B), o sus proteínas efectoras ocasionan glomeruloesclerosis en modelos animales, la activación del sistema renina angiotensina regula el TGF B y permite la progresión de la enfermedad (2, 8, 9, 10, 12, 13-15). El estrés mecánico por incremento de la filtración

debido a defectos de la barrera de filtración resulta en incremento de la tasa de filtración glomerular por nefrona única, resultando en hipertrofia del glomérulo y permitiendo mayor daño al podocito, el daño a nivel túbulo-intersticial por la presencia de proteínas plasmáticas en el filtrado tubular que daña directamente el túbulo e intersticio (2). Regímenes terapéuticos efectivos para glomeruloesclerosis focal y segmentaria típicamente incluyen esteroides, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), todos ellos ejercen efectos directos en los podocitos en suma a sus efectos sistémicos (1, 4, 9, 16). En diversos estudios en pacientes con glomerulopatías primarias incluyendo glomeruloesclerosis focal y segmentaria los IECA disminuyeron la proteinuria y la tasa de declinación de la función renal (15-18). La aldosterona causa daño renal y proteinuria en forma directa e independiente de la presión arterial (18- 23). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II no son eficientes en la inhibición de la formación de la aldosterona, la administración de antagonistas del receptor de la aldosterona tiene efectos benéficos en el daño renal dependiente de aldosterona que no pueden ser explicados solo por cambios hemodinámicos (22-25).

La interrupción del sistema renina angiotensina aldosterona con IECA o ARA II solo o en combinación retrasa la progresión de la enfermedad renal. Ensayos clínicos han demostrado niveles bajos de aldosterona después de iniciar tratamiento con IECA o ARA II los cuales se incrementan a lo largo del tiempo, fenómeno denominado escape de aldosterona, el cual puede ser explicado por enzimas no ECA que son capaces de escindir angiotensinógeno I a angiotensina II y el escape de aldosterona es resultado de escape de angiotensina II con la consecuente exposición a niveles altos de aldosterona con sus conocidos efectos profibróticos en diversos órganos incluyendo el riñón (25-27). Estudios clínicos y



preclínicos han indicado la utilidad del bloqueo del receptor de mineralocorticoide en el daño renal (18, 20, 21, 23-25), se ha demostrado de forma experimental en ratas hipertensas que la aldosterona modula la función del podocito mediante la inducción de estrés oxidativo y Sgk1 (8, 9) ocasionando proteinuria asociada a elevación de la presión arterial, el podocito constituye la barrera final de filtración en el glomérulo, su disfunción puede jugar un papel importante en el desarrollo de proteinuria. Mediante el bloqueo con espironolactona ó eplerenona se observa disminución de este efecto previniendo el daño al podocito y la consecuente proteinuria con normalización de la elevación de actividad de NADPH oxidasa y del estrés oxidativo (8, 9) y a disminución de la glomeruloesclerosis en modelos de ratas hipertensas. (28-32) Recientes estudios implican la proteinuria como un factor pronóstico clave para las complicaciones cardiovasculares y renales en hipertensos (6), el grado de proteinuria e hipertensión es uno de los más importantes factores de riesgo de pérdida progresiva de la función renal en diversas enfermedades renales (5, 11, 27, 33).

La adición de espironolactona a un IECA o ARA II se asocia con un marcado efecto antiproteinúrico sostenido relacionado a la más pronunciada disminución de la tasa de filtrado glomerular en pacientes con nefropatía por diabetes tipo 1 ó 2 ampliamente investigado en este tipo de pacientes (24, 33-37).

El uso de espironolactona puede ser seguro y eficaz en pacientes con enfermedad renal crónica, con disminución significativa de proteinuria y sin presencia de hipercalemia o alteración de la función renal (27).

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Para identificar los efectos de espironolactona en pacientes con diagnósticos de glomeruloesclerosis focal y segmentaria se diseñó un ensayo clínico controlado, abierto, en un solo centro, de la población adscrita al servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades Antonio Fraga Mouret, se incluyeron a pacientes con biopsia renal realizada entre 01 enero 2000 y 31 enero 2008 con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria y que cumplieran los criterios de inclusión: pacientes entre 16 y 65 años de edad, en estadio 1-4 de la NFK KDOQI, con expediente completo y que quisieran participar en el estudio, se excluyeron a pacientes con hipercalcemia al inicio de tratamiento mayor de 5.1 mEq/l, con diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico, o con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio 5 NKF KDOQI, previa aceptación por el comité local de investigación se realizó la delimitación del tamaño de la muestra y la formación de los 2 grupos de estudio mediante aleatorización, se denominó grupo 1 o control a los pacientes a quienes no se realizó ninguna intervención (n=13) y grupo 2 o de tratamiento (n=13) a los pacientes a quienes previa firma de consentimiento informado se administró 25mg de espironolactona oral por día durante el periodo de estudio, se realizó revisión de expedientes clínicos y elaboración de base de datos demográficos que incluyeron: edad, sexo, peso, índice de masa corporal, dislipidemia, obesidad, hiperuricemia, hipertensión y diabetes presentes al momento de iniciar el estudio. Así como los siguientes marcadores bioquímicos: creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, albúmina sérica, potasio sérico, depuración de creatinina calculada por MDRD y albuminuria medida en una muestra de orina de 24 horas a los 0, 2, 4 meses. Durante cada visita médica a los 0, 2 y 4 meses se realizó medición de la presión arterial tomada como promedio de 3 mediciones realizadas con el paciente en reposo, se investigaron efectos adversos relacionados a inicio

de tratamiento, medicamentos concomitantes utilizados, y adherencia al esquema de manejo.

Los pacientes no suspendieron el esquema de manejo con inmunosupresores, esteroides, antihipertensivos, uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ó antagonistas del receptor de la aldosterona (ARA).

Se realizó el análisis estadístico mediante estadística descriptiva, la prueba de t student para grupos independientes ó en su defecto la U de Mann Whitney.

## V. RESULTADOS

De la base de datos de pacientes con biopsias realizadas desde 01 enero 2000 al 31 enero 2008 con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en total 164 biopsias, se realizó aleatorización a cada uno de los grupos de estudio, 13 pacientes en el grupo de tratamiento y 13 al grupo control, las características demográficas iniciales fueron similares entre los dos grupos con un promedio de edad de 34.92 para el grupo control y 33.92 grupo tratamiento, 53.84% varones grupo control vs 76.92% grupo tratamiento ( $p < 0.23$ ) con un IMC de 25.55 y 28.60 kg/m<sup>2</sup>, con una presión arterial de 115.77/75.38 mmHg y 126.15/77.69 para el grupo control y grupo tratamiento respectivamente (  $p$  no significativa), a excepción en la diferencia en el nivel de colesterol y triglicéridos fue significativo siendo de 202mg/dl en promedio en el grupo control vs 277 mg/dl en el grupo de tratamiento ( $p < 0.017$ ), y triglicéridos 156.23 mg/dl vs 316.31 mg/dl grupo control vs tratamiento, con un mayor porcentaje del uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II en el grupo de tratamiento que en el control ( $p < 0.009$ ), sin ser significativo para uso de antagonistas del receptor de la angiotensina II (tabla 1).

Al realizar la comparación entre los grupos de estudio; el grupo de tratamiento con espironolactona 25mg diarios con el grupo control en relación al porcentaje de reducción de la albuminuria (g/24h) se encontró que no hubo diferencias significativas a los 0 y 4 meses vs grupo control ( $p < 0.092$  y  $p < 0.90$  respectivamente), siendo significativa la diferencia a los 2 meses de inicio del tratamiento ( $p < 0.038$ ) (gráfica 2). Cuando se hizo el análisis solo en el grupo de tratamiento el porcentaje de albuminuria inicial disminuyó en un 17.24% en

promedio a los 2 meses de iniciar espironolactona respecto al basal vs 27.8% grupo control y en un 24.41% a los 4 meses vs 20.6% en grupo control (ver gráfica 1).

En relación a la presión arterial sistólica (TAS) y diastólica (TAD) medida a los 0, 2 y 4 meses de duración del estudio, no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al promedio reportado (gráfica 3 y 4).

La depuración de creatinina y creatinina sérica no difirieron entre los grupos de estudio, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. (gráfica 5 y 6).

Los niveles de triglicéridos y colesterol disminuyeron en forma significativa comparados a basales y entre los grupos de estudio (con una  $p < 0.01$ ) (gráfica 9 y 11).

No se reportaron efectos adversos relacionados al uso de espironolactona y el nivel de potasio sérico no cambio de forma significativa posterior a inicio de tratamiento ni en comparación con los niveles séricos del grupo control (gráfica 7). Los niveles de ácido úrico sin diferencia significativa entre los grupos de estudio a los 2, 4 o 6 meses al igual que la albúmina sérica ( $p < 0.24$ , 0.23 y 0.31) a los 0, 2 y 4 meses respectivamente. (gráfica 8 y 10).

## **DISCUSIÓN:**

Es generalmente aceptado que la disminución en la excreción urinaria de proteínas es un objetivo deseable en la enfermedad renal crónica, el tratamiento con fármacos que interfieren con el sistema renina angiotensina retrasa el curso de enfermedad renal diabética y no diabética (1). El presente estudio muestra un potencial papel importante que el tratamiento con 25mg de espironolactona diariamente puede disminuir la albuminuria en pacientes con diagnóstico de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con algún grado de proteinuria, hipertensión y dislipidemia, como se demostró al realizar el análisis en el grupo de tratamiento que el porcentaje de albuminuria disminuyó en un 17.24% en promedio a los 2 meses de iniciar espironolactona respecto al basal y en un 24.41% a los 4 meses ( $p<0.002$  y  $p<0.004$ ) (ver gráfica 1). No así cuando se comparó con el grupo control al cual no se realizó ninguna intervención ( $p<0.09$  basal,  $p<0.038$  a los 2 meses y  $p<0.09$  a los 4 meses).

Sin embargo es de notar que el grupo de tratamiento presentaba en promedio mayor grado de hipercolesterolemia, dislipidemia con una diferencia estadísticamente significativa, así como mayor grado de proteinuria en rangos nefróticos. Una limitación de nuestro estudio es que no se delimita el tiempo de diagnóstico por biopsia renal de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria por biopsia renal y el tiempo en el que se inició el tratamiento, ya que bien algunos pacientes tienen una buena respuesta al inicio de esteroide y/o citotóxico con remisión parcial o completa del síndrome nefrótico que pudieran estar contribuyendo a la disminución de proteinuria, además en los dos grupos se utilizó un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina en un 92.3% para el grupo tratamiento vs 46.15% para el grupo control con una  $p<0.009$ , y el uso de antagonista del receptor de la aldosterona en

61.5% grupo control vs tratamiento en un 46.15% grupo control, el cual no tuvo efecto en cuanto a diferencias en el control de la presión arterial en los grupos de estudio a los 0, 2 y 4 meses (p no significativa) pero que contribuyen a su efecto antiproteinúrico.

No se reportaron eventos de hipercalemia o efectos adversos durante a duración del estudio, la función renal se mantuvo sin cambios, y presentaron disminución de niveles de colesterol, triglicéridos de forma significativa en el grupo de tratamiento con respecto a basales probablemente por mejoría del síndrome nefrótico y disminución de proteinuria en este grupo de pacientes estudiados.

El antagonismo del receptor de la aldosterona en modelos experimentales de disfunción renal ha mostrado ejercer un efecto anti-inflamatorio y anti-fibrótico que ha sido ligado a su efecto antiproteinúrico. La espironolactona induce disminución en la excreción urinaria de colágeno tipo IV como reflejo de su efecto anti-fibrótico el cual se ha reportado en pacientes con nefropatía diabética (24). En estudios clínicos de pacientes con nefropatía diabética, *Sato et al.* (33) encontró un escape de aldosterona en menos de un año en 40% de los pacientes tratados con IECA. Estos pacientes tuvieron una elevación secundaria de excreción de albúmina urinaria con respuesta a baja dosis de espironolactona sin cambios en la presión arterial el cual se ha relacionado a una mayor declinación de la tasa de filtrado glomerular.

El estudio COOPERATE demostró que la combinación de IECA y un antagonista del receptor del mineralocorticoide fue más efectivo en minimizar la proteinuria y retrasar la progresión de enfermedad renal que cada agente solo, recientes estudios han demostrado que la terapia combinada es más efectiva que dosis máximas de IECA en pacientes con o sin diabetes, el efecto en nuestro estudio fue una reducción en pacientes con espironolactona de 17.24% a los 2 meses y 24.4% a los 4 meses en el grupo tratamiento,

comparadas con 27.8% a los 2 meses y 20.6% a los 4 meses ( $p < 0.038$  y  $p < 0.092$  respectivamente) destacando que los pacientes con espironolactona tenían en promedio 5.16g de albuminuria en 24 hrs vs 2.25g/24 h en el grupo control y que esta reducción fue mantenida a los 4 meses en el grupo de tratamiento.

La hipercalcemia es una complicación potencialmente seria de la combinación de IECA y espironolactona, la cual no fue un problema en nuestro estudio, sin embargo requiere durante su uso una cuidadosa monitorización de los niveles séricos en este grupo de pacientes.



## **CONCLUSIONES**

Este estudio refuerza la importancia del uso de espironolactona solo o con un inhibidor de la ECA ó ARA II en el paciente con enfermedad renal no diabética, y confirma el efecto antiproteinúrico después de añadir espironolactona al tratamiento antagonista contra el sistema renina angiotensina aldosterona, sin efectos en la presión arterial y tasa de filtrado glomerular y sin riesgo de desarrollar hipercalemia en pacientes con función renal estable con TFG entre 50-90 ml/min.

Si este efecto es real y protector a largo plazo deberá de ser estudiado y comprobado en estudios prospectivos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Korbet, SM, Schwartz MM. Primary focal segmental glomerulosclerosis: a treatable lesion with variable outcomes. *Nephrology* 2001; 6:47-56.
2. Reidy K, Kaskel FJ. Pathophysiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:350–354.
3. Cameron SJ. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6) vi45-vi51.
4. Kveder R. Therapy-resistant focal and segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 5: v34–v37.
5. Ibels LS, Gyory AZ, Mahony FJ, Caterson RJ, Pollock CA, Waugh DA, Coulshed S. Primary focal sclerosing glomerulonephritis. A clinicopathological analysis. *Nephrology* 1998; 4: 9-17.
6. Fogo AB. Animal models of FSGS: lessons for pathogenesis and treatment. *Semin Nephrol* 2003; 23(2):161–171.
7. Schnaper HW. Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003; 23(2):183–193.
8. Ponda, M P. Hostetter, T H. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 668-667.
9. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. Podocyte as the target for aldosterone. Roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 2007; 49: 355-364.
10. Hayashi K, Wakino S, Kanda T, Homma K, Sugano N, Saruta T. Molecular mechanism and therapeutic strategies of chronic renal injury: role of Rho-kinase in the development of renal injury. *J Pharmacol Sci* 2006; 100:29-33.

11. Gullulu, Mustafa. Akdag, Ibrahim. Kahvecioglu, Serdar. Filiz, Gulaydan. Savci, Vahide. Aldosterone blockage in proliferative glomerulonephritis prevents not only fibrosis, but proliferation as well. *Renal Failure*. 2006; 28(6):509-14.
12. Takebayashi, Kohzo. Matsumoto, Sachiko. Aso, Yoshimasa. Inukai, Toshihiko: Aldosterone blockade attenuates urinary monocyte chemoattractant protein-1 and oxidative stress in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91(6):2214-7.
13. Nagase M, Shibata S, Yoshida S, Nagase T, Gotoda T, Fujita T: Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension*. 2006; 47(6):1084-93.
14. Virdis A, Neves MF, Amiri F, Viel E, Touyz M, Schiffrin EL: Spironolactone improves angiotensin-induced vascular changes and oxidative stress. *Hypertension* 2002; 40:504-510.
15. Terada Y, Kobayashi T, Kuwana H, Tanaka H, Inoshita S, Kuwara M, Sasaki S. Aldosterone stimulates proliferation of mesangial cells by activating mitogen-activated protein kinase  $\frac{1}{2}$ , cyclin D1 and cyclin A. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2296-2305.
16. Stiles KP, Abbott KC, Welch PG, Yuan CM. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and steroid therapy on proteinuria in FSGS: a retrospective study in a single clinic. *Clin Nephrol* 2001; 56: 89–95.
17. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope L, Rodicio J. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 1992; 20:240-8.

18. Bianchi, S. Bigazzi, R Campese, V M. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70(12): 2116-2123.
19. Epstein Murray. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37(4):677-688.
20. Epstein Murray. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *American Journal of Medicine*. 2006; 119(11):912-919.
21. Epstein Murray. Adding spironolactone to conventional antihypertensives reduces albuminuria in patients with diabetic nephropathy. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 2(6):310-1.
22. Brewster UC, Perazella A. The renin angiotensin aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004; 116:263-272.
23. Del Vecchio, L. Procaccio, M. Vigano, S. Cusi, D: Mechanism of disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2007; 3 (1) 42-49.
24. Van den Meiracker, Anton H. Baggen, Rini Ga. Pauli, Sacha. Lindemans, Anouk. Vulto, Arnold G. Poldermans, Don. Boomsma, Frans: Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24 (11):2285-2292..
25. Schjoedt, K J Rossing, K. Juhl, T R. Boomsma, F Tarnow, L. Rossing, P. Parving, H.H: Beneficial impact of espironolactone on nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney International*. 2006; 70(3):536-42.

26. Schjoedt KJ et al: Aldosterone escape during blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy is associated with enhanced decline in glomerular filtration rate. *Diabetología* 2004; 47:1936-1939.
27. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amammo MA, Klemmer PJ. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:199-211.
28. Han, Sang-Youb. Kim, Cy-Hyun. Kim, Han-Seong. Jee, Yi-Hwa. Song, Hye-Kyoung. Lee, Mi-Hwa. Han, Kum-Hyun. Kim, Hyoung-Kyu. Kang, Young-Sun. Han, Jee-Young. Kim, Young-Sik. Cha, Dae-Ryong. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17(5):1362-72.
29. Nishiyama, Akira. Abe, Youichi. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2006; 100(1):9-16.
30. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451–458.
31. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT Jr. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 232–237.
32. Aldigier JC, Kanjanbuch T, Ma LJ, Brown NJ, Fgo BA. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterona. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3306-3314.
33. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18:44-49.

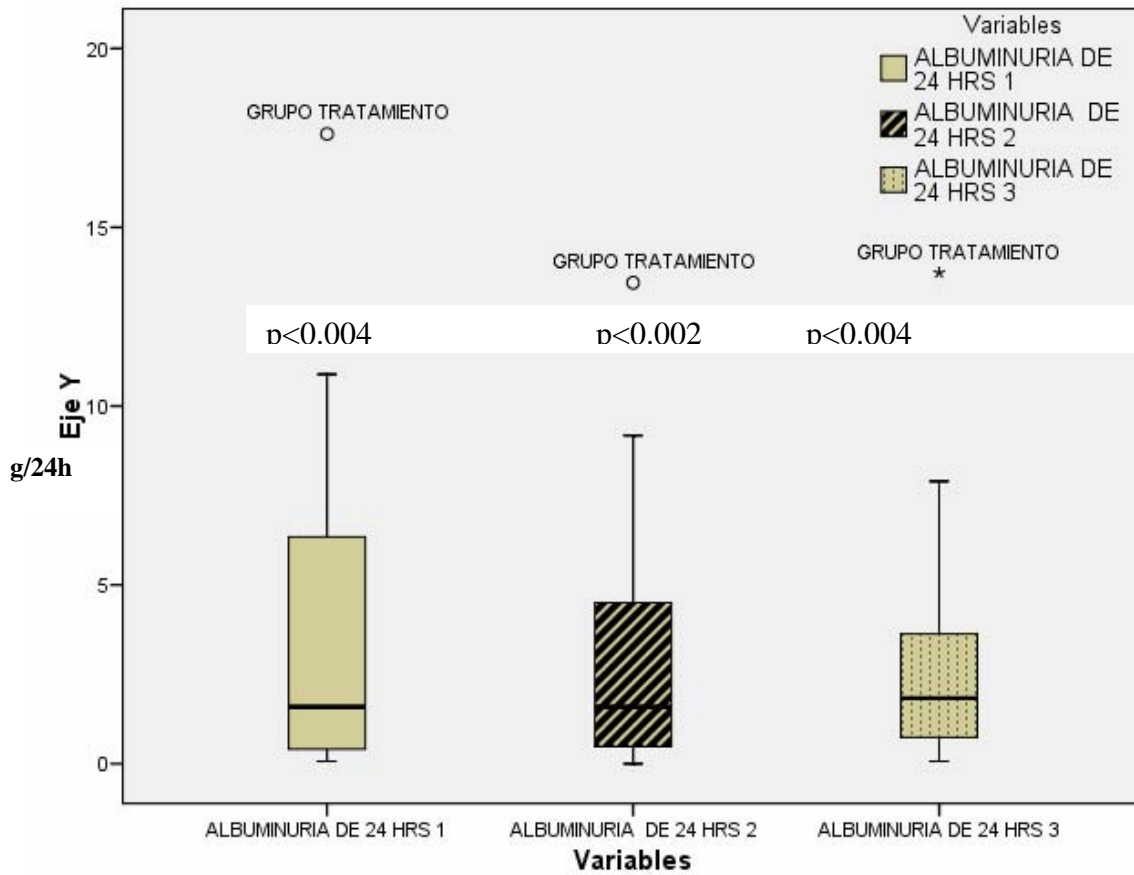
34. Schjoedt, KJ, Rossing, K, Juhl TR, Boomsma, F, Rossing, P, Tarnow L, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(6):2829-36.
35. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving H-H. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28:2106-2112.
36. Cha DR, Kang YS, Han SY, Jee YH, Han KH, Kim, HK, Han JY, Kim YS. Role of aldosterone in diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2005; 10 Suppl: S37-39.
37. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-262.
38. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patín 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.
39. Kramer AB, van der Meulen EF, Hamming I, van Goor H, Navis G. Effect of combining ACE inhibition with aldosterone blockade on proteinuria and renal damage in experimental nephrosis. *Kidney International* 2007; 71:417-424.

**ANEXOS.**

**TABLA No. 1 Características Generales de los Pacientes**

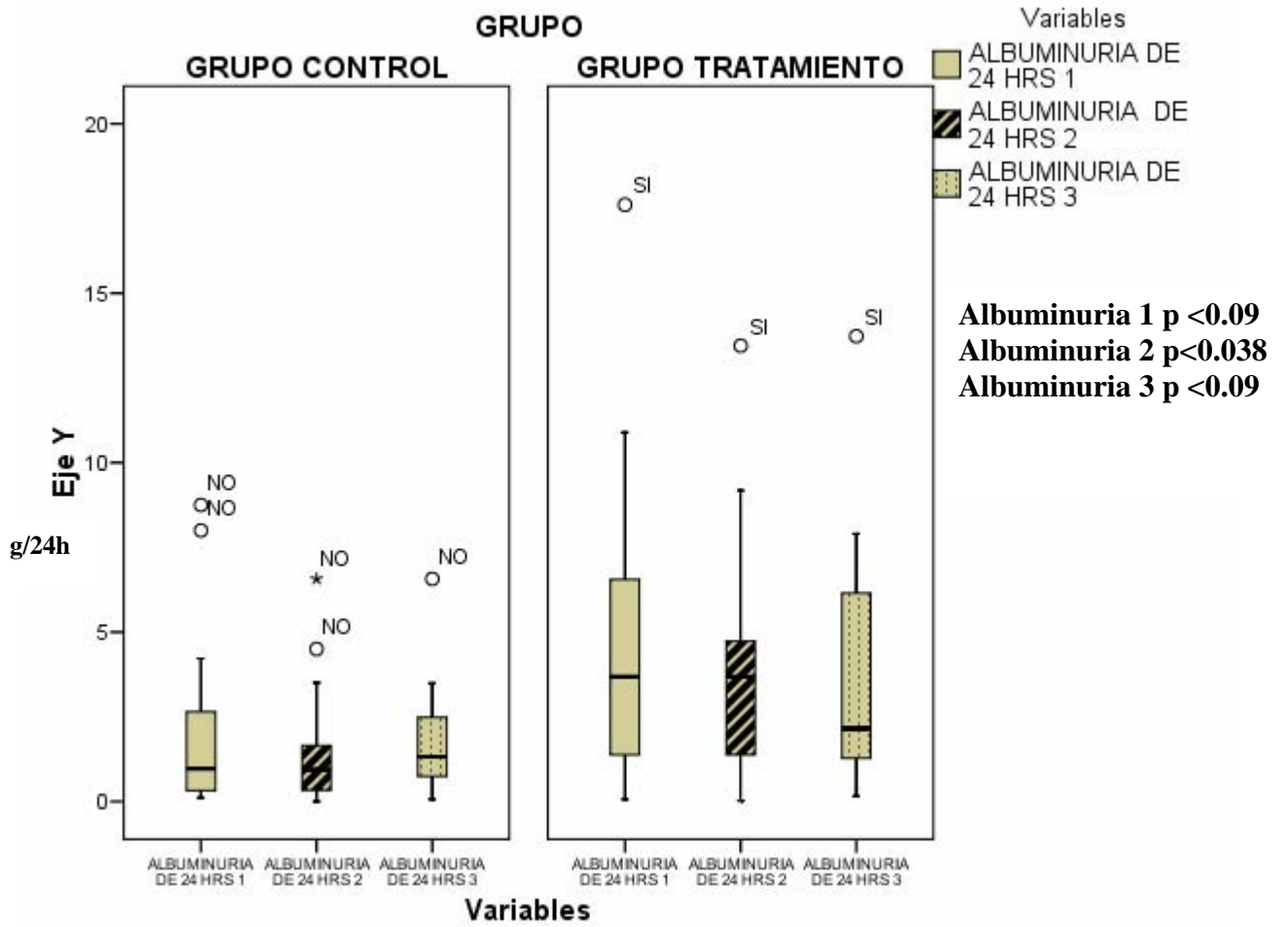
	<i>Total</i>	<i>Grupo Control</i>	<i>Grupo Tratamiento</i>	<i>P</i>
Variables continuas				
Edad (años)	34.42 ±13.07	34.92 ±13.09	33.92 ±13.57	<0.85
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.07 ±5.82	25.55 ±3.75	28.60 ±7.17	<0.18
TAS mmHg	120.96 ±15.87	115.77 ±13.20	126.15 ±17.09	<0.96
TAD mmHg	76.54 ±11.55	75.38 ±11.08	77.69 ±12.35	<0.62
Número de antihipertensivos	1.34 ±0.88	1.15 ±0.80	1.54 ±0.96	<0.28
Colesterol total (mg/dl)	240.15 ±82.46	202.69 ±56.96	277.62 ±88.77	<0.017
Triglicéridos (mg/dl)	211.08 ±181.69	156.23 ±39.82	316.31 ±231.17	<0.021
Ácido úrico	6.64 ±2.07	6.39 ±1.57	6.89 ±2.51	<0.55
Albúmina	3.74 ±0.66	3.90 ±0.42	3.58 ±0.84	<0.24
Potasio	3.9 ±0.70	4.25 ±0.52	3.72 ±0.47	<0.12
Albuminuria (g/24h)	3.71 ±4.4	2.25 ±2.95	5.16 ±5.19	<0.09
Depuración de creatinina (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	78.99 ±38.67	75.76 ±41.19	82.23 ±37.37	<0.67
Variables categóricas				
Varones	65.38%	53.84%	76.92%	<0.23
Hipertensión	34.61%	30.76%	38.46%	<0.69
Tabaquismo				
No	61.53%	69.23%	53.84%	
Ex	38.45	30.76%	46.15%	<0.15
Si	0	0	0	
Dislipidemia	53.84	23.07%	84.61%	<0.01
Hiperuricemia	30.76%	23.07%	38.46%	<0.41
Tratamiento	69.22%	46.15%	92.30%	<0.009
IECA				
Tratamiento	53.82%	61.5%	46.15%	<0.45
ARA II				
CsA	26.92%	7.69%	46.15%	<0.32
CFA	3.84%	7.69%	0	<0.9
MMF	7.69%	7.69%	7.69%	<0.027
<b>PDN</b>	<b>73.05%</b>	<b>61.5%</b>	<b>84.6%</b>	<b>&lt;0.2</b>

**GRAFICA 1. Albuminuria a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento con espironolactona en el grupo tratamiento**



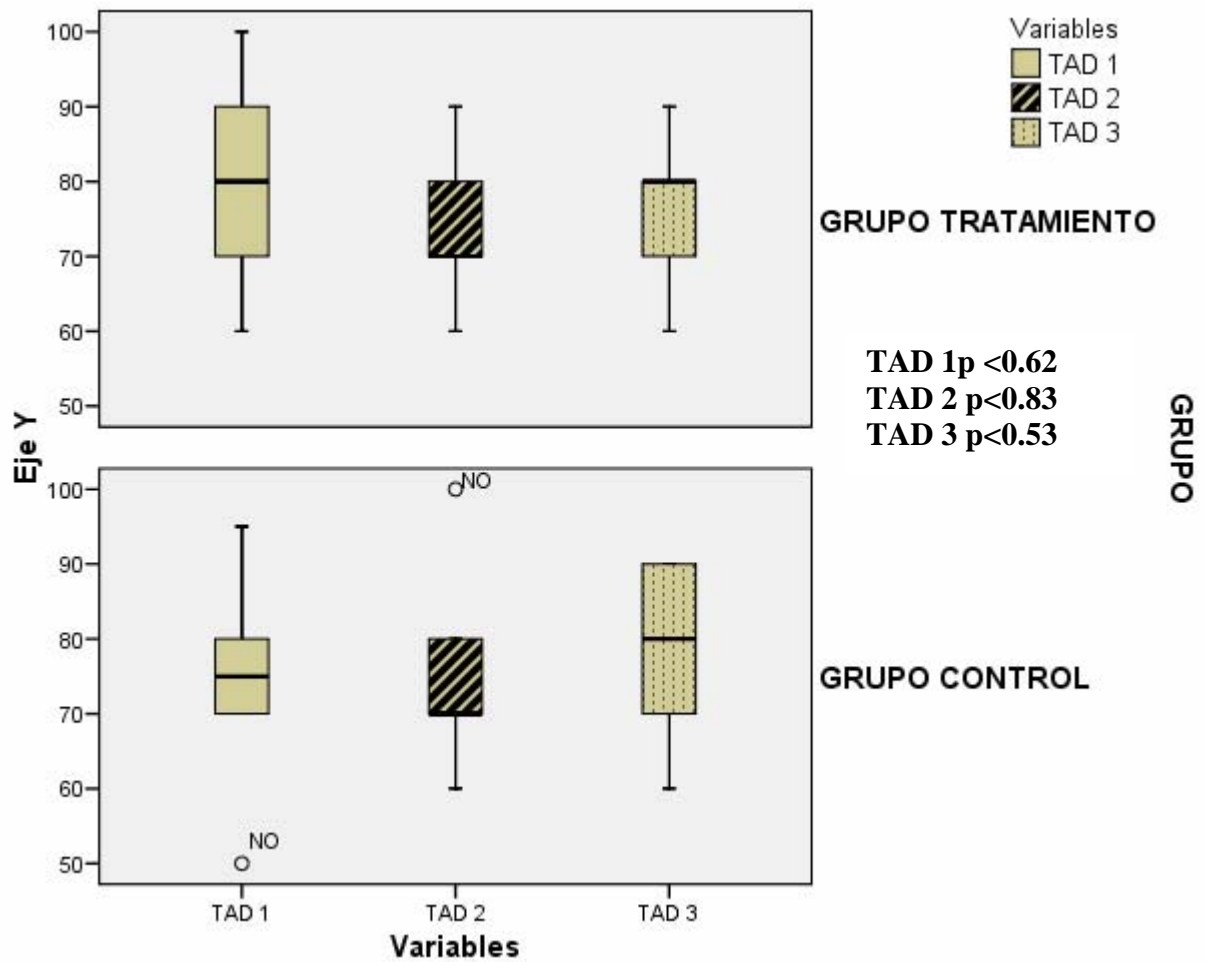


**Gráfica 2. Diferencias de albuminuria a los 0, 2 y 4 meses entre los grupos de estudio.**

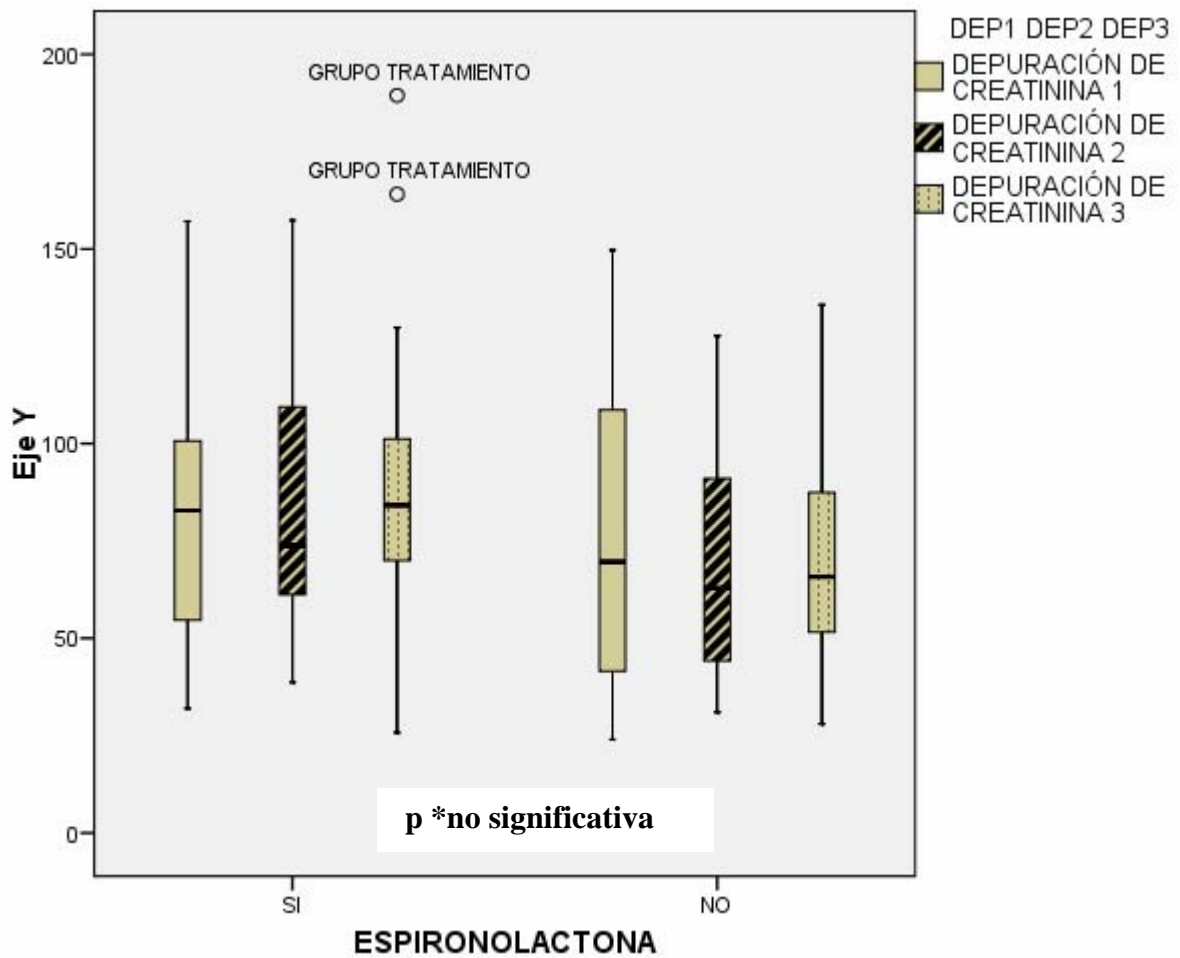




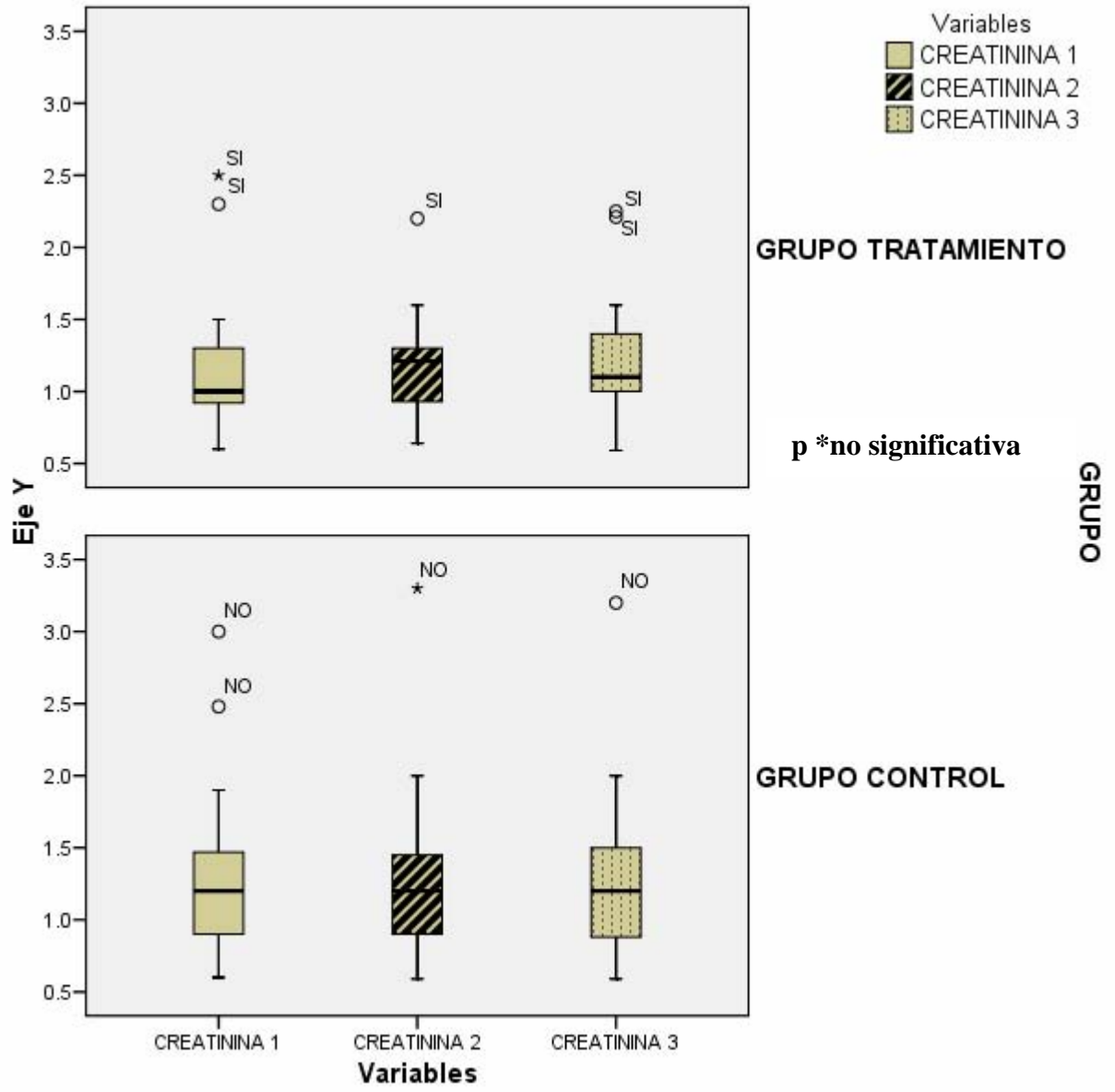
**Gráfica 4. Diferencias de presión arterial diastólica (mmHg) entre los grupos de estudio a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.**



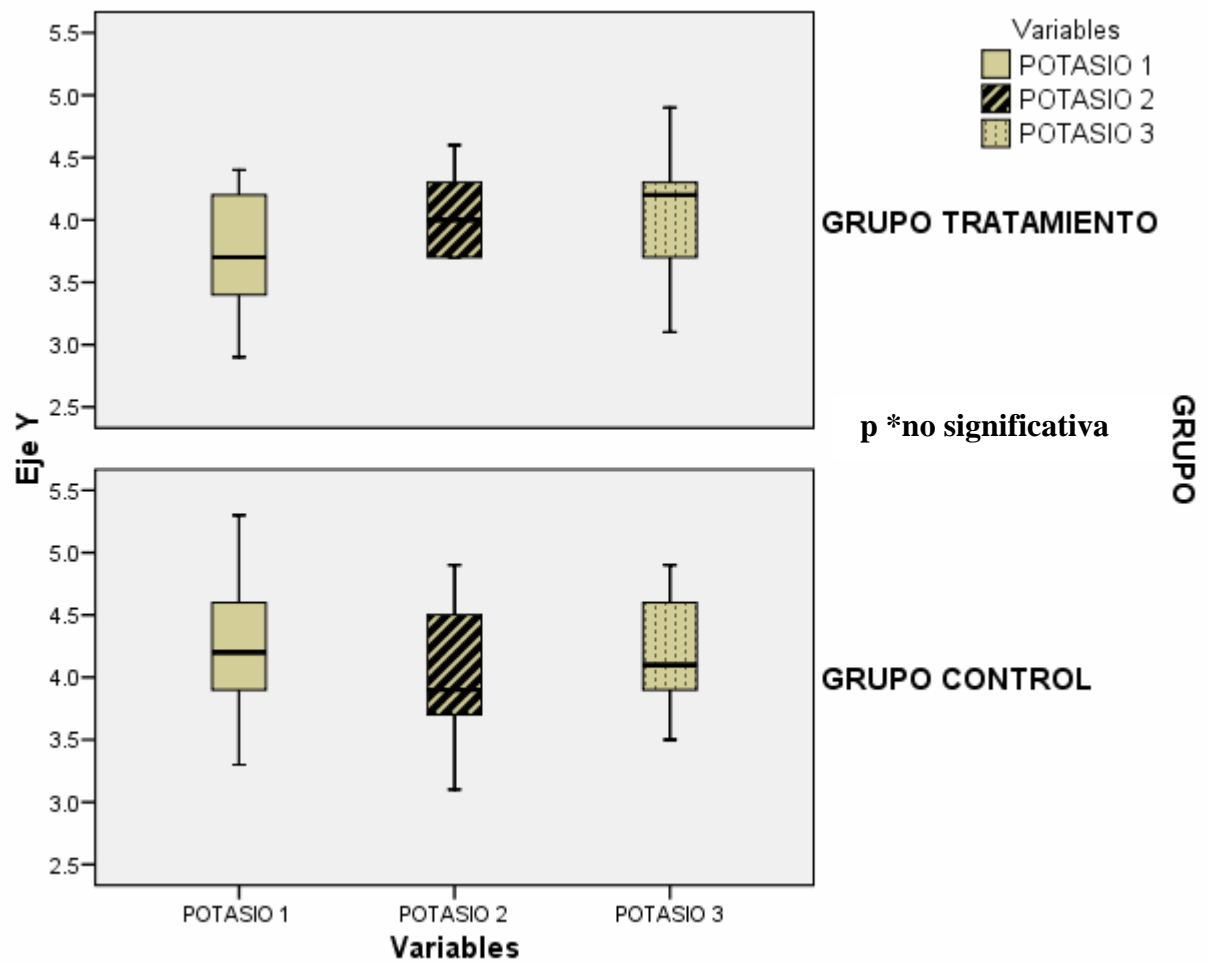
**Gráfica 5. Diferencias en depuración de creatinina (ml/min) entre los grupos de estudio a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.**



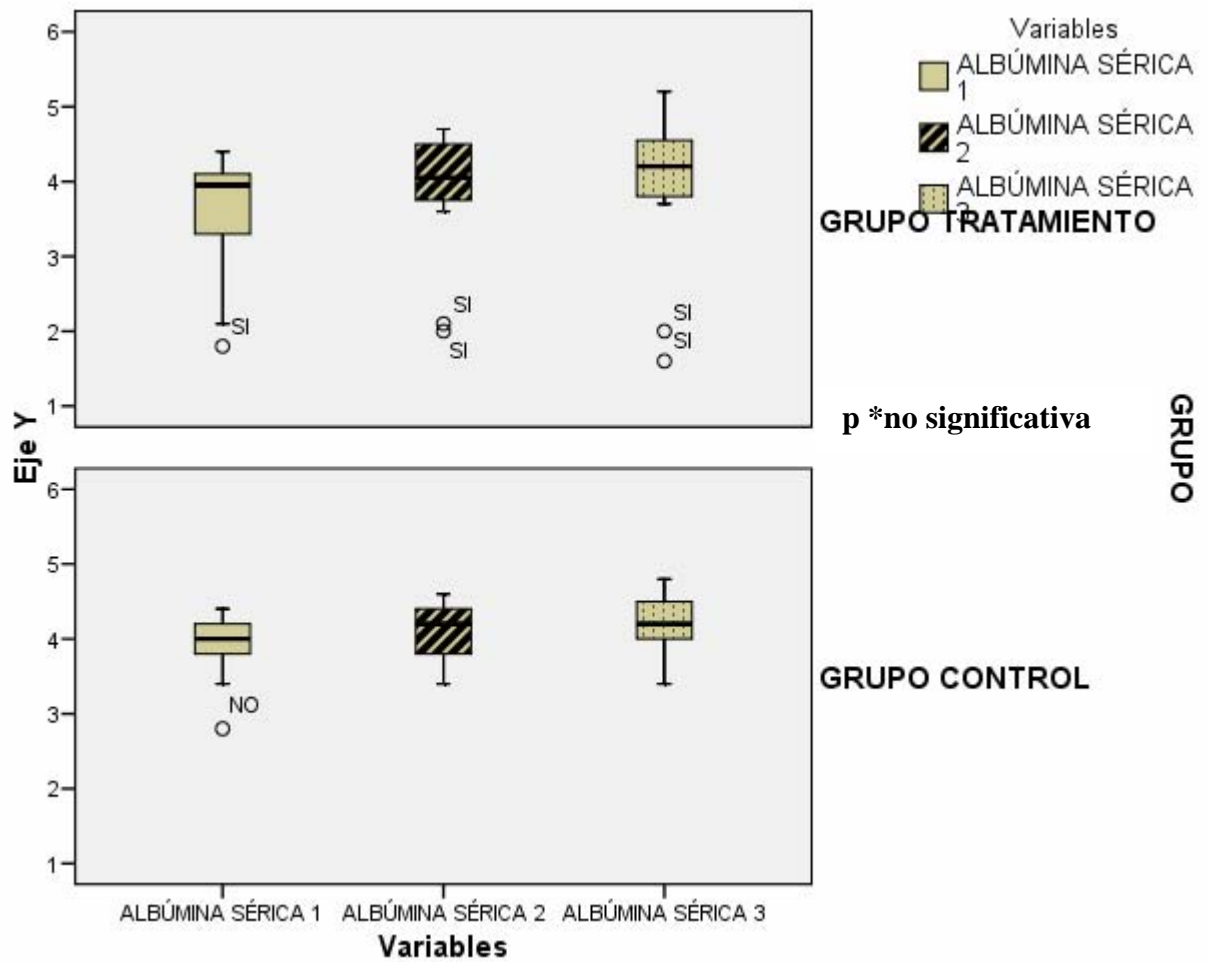
Gráfica 6. Creatinina sérica (mg/dl) en los grupos de estudio a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.



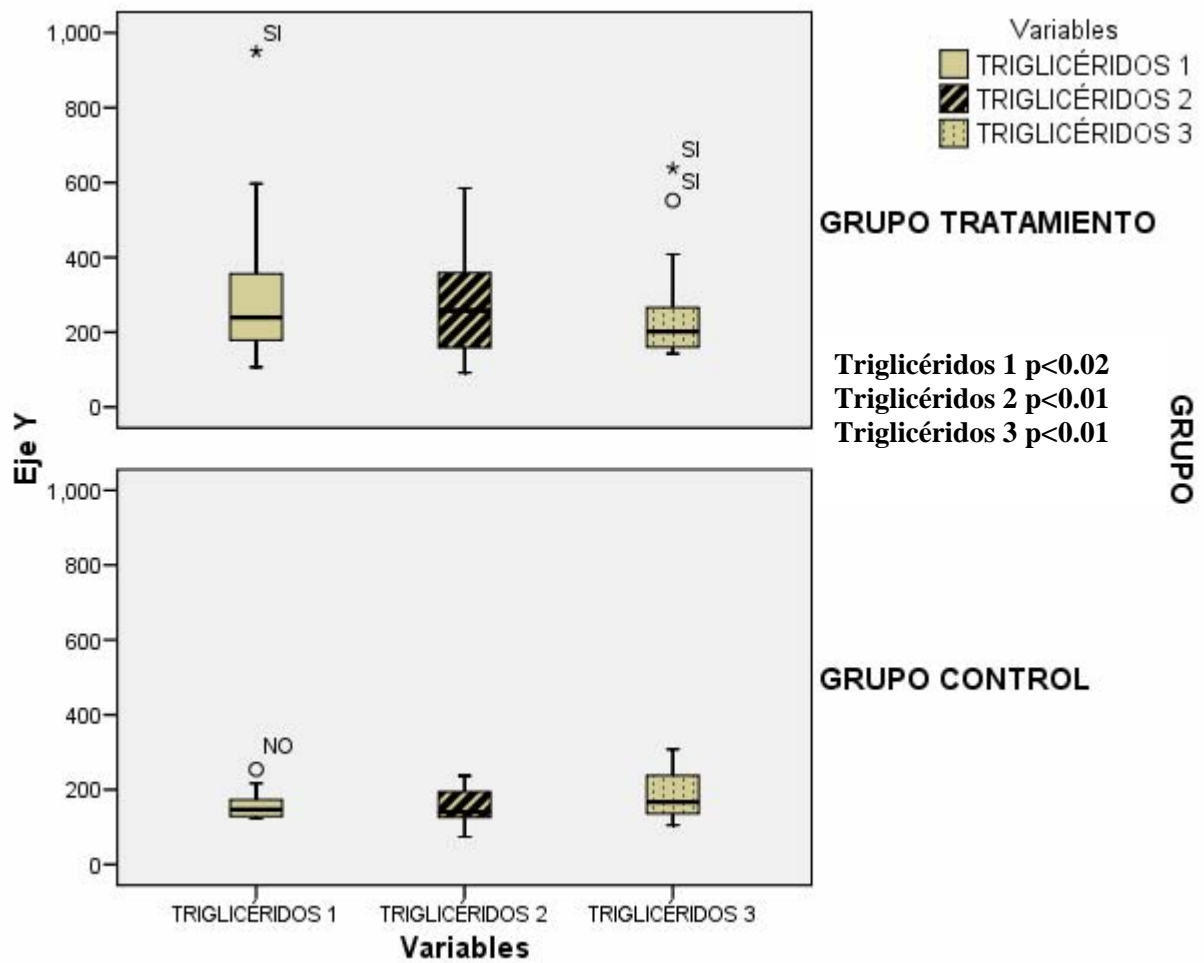
**Gráfica 7. Diferencias de potasio sérico (mEq/L) entre los grupos de estudio a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.**



**Gráfica 8. Albúmina sérica (g/L) a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento entre los grupos de estudio.**

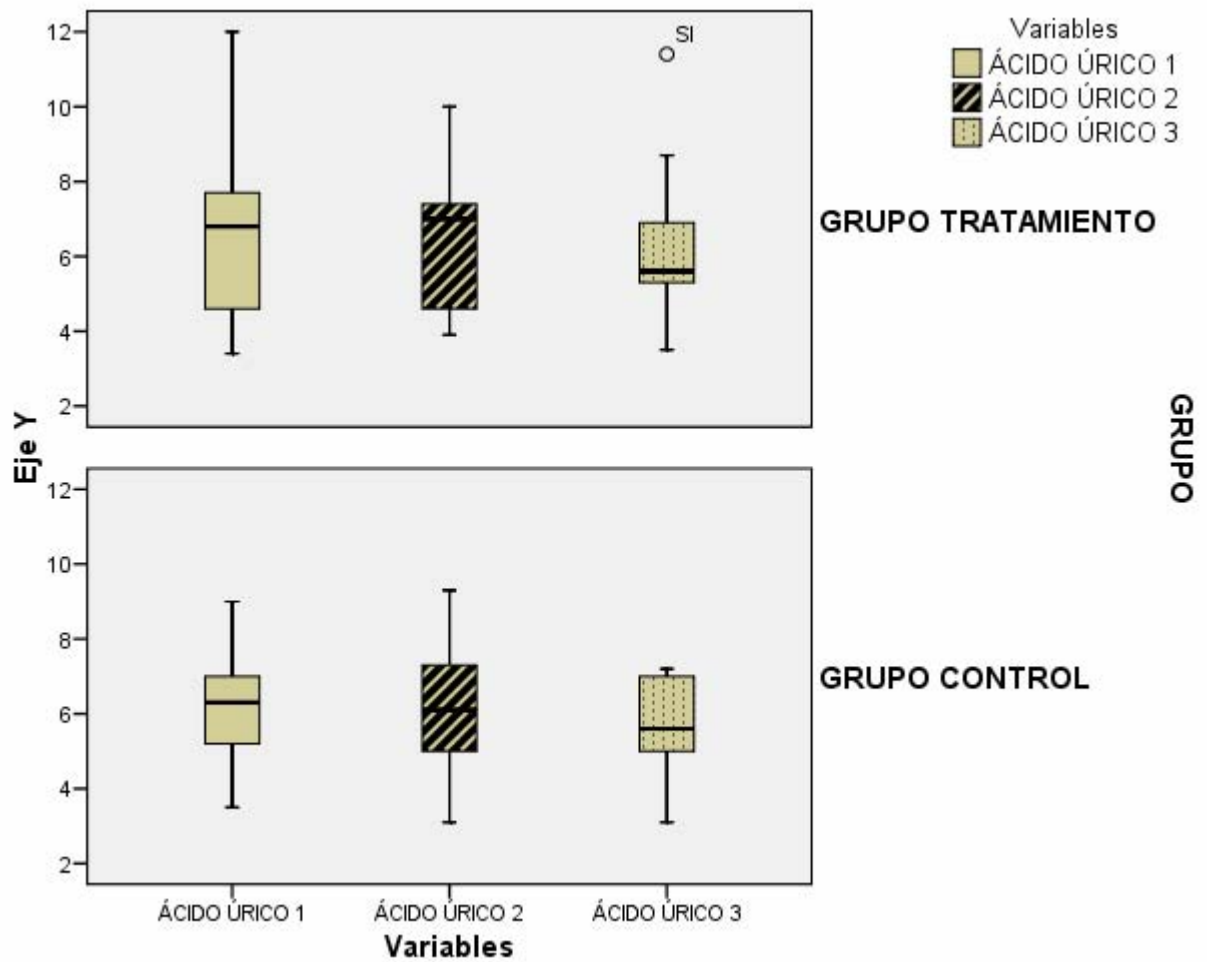


**Gráfica 9. Triglicéridos (mg/dl) en los grupos de estudio, a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.**





**Gráfica 10. Ácido úrico (mg/dl) en los grupos de estudio, a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento.**



**Gráfica 11. Colesterol (mg/dl) en los grupos de estudio, a los 0, 2 y 4 meses de tratamiento**

