



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL GENERAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ**

**ISSSTE**

**“EFECTIVIDAD DE LA EPIRONOLACTONA EN EL TRATAMIENTO DE LA  
MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**IVÁN LABASTIDA DORANTES**



**MÉXICO, DF; 2015**



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.

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA**

Quiero agradecer en primera instancia a mi familia, quienes son los cimientos para mi desarrollo personal y profesional, mismos que han dedicado su tiempo para enseñarme las maravillas de la vida y lo afortunado que soy por tenerlos como familia.

Mención especial es para mi madre, quien forjo en mí esta actitud de lucha y superación pero sobre todo amor por el prójimo; sin duda un ejemplo de vida.

Finalmente a mis maestros quienes pusieron en mí la confianza para ser el médico que hoy soy, dejándome como gran enseñanza que los únicos límites para crecer, superar cualquier obstáculo y realizar hasta lo que se creía imposible, depende única y exclusivamente de mi.

GRACIAS.

**MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA**

## FIRMAS

---

DR. IKER LEÓN JIMENO  
DIRECTOR GENERAL  
HOSPITAL DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ. ISSSTE

---

DRA. MARÍA EUGENIA ESPINOSA PÉREZ  
SUBDIRECTOR MÉDICO

---

DR. CARLOS RAYMUNDO RAMÍREZ VELÁZQUEZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

DR. JESÚS GUTIÉRREZ BAJATA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD

---

DR. IVÁN LABASTIDA DORANTES  
DIRECTOR DE TESIS

---

DR. MIGUEL ADRIÁN GARCÍA MEDINA  
MEDICO RESIDENTE

## ÍNDICE

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
1.- Título .....	9
2.- Resumen .....	10
3.- Abstract .....	11
4.- Introducción .....	12-16
5.- Material y métodos .....	17-18
6.- Resultados .....	19-26
7.- Discusión .....	27-28
8.- Conclusiones .....	29
9.- Referencias .....	30-31
10.- Abreviaturas .....	32
11.- Anexos .....	33-35

## LISTA DE CUADROS

### Descripción :

1.- **Cuadro 1.** Medidas de tendencia central. (Página 19).

## LISTA DE FIGURAS

### Descripción.

- 1.- **Figura 1.** Pronóstico de la enfermedad renal crónica según la categoría de filtrado glomerular y albuminuria. (KDIGO 2012). (Página 13).
- 2.- **Figura 2.** La distribución de la muestra poblacional por peso hace evidente la asociación entre obesidad y DM T2, fundamental en el desarrollo de otras endocrinopatías metabólicas. (Página 20).
- 3.- **Figura 3.** Gráfica lineal que registra la distribución de peso en el grupo control (IECA/ARA II). (Página 21).
- 4.- **Figura 4.** Distribución de peso en el grupo IECA/ARA II y espironolactona. (Página 22).
- 5.- **Figura 5.** Distribución por sexo, la gráfica lineal comparativa hace evidente un mayor porcentaje de obesidad y sobrepeso en mujeres en comparación con los hombres (Página 22).
- 6.- **Figura 6.** Gráfico comparativo en grupo control IECA/ARA II. Más del 50 % de la muestra en descontrol metabólico por hiperglucemia. (Página 23).
- 7.- **Figura 7.** Gráfica comparativa grupo IECA/ARA II y espironolactona. Al igual que el grupo control arriba del 50 % de la muestra presentó descontrol metabólico. (Página 23).
- 8.- **Figura 8.** Control de TA tras la administración de espironolactona como nefroprotector. (Página 24).
- 9.- **Figura 9.** Distribución de la muestra en estudio con relación al estadio de la función renal (KDIGO 2012). (Página 25).
- 10.- **Figura 10.** Grupo control IECA/ARA II, distribución por estadio en base a la TFG. KDIGO 2012. (Página 24).

11.- **Figura 11.** Grupo IECA/ARA II y espironolactona, distribución por estadio en base a la TFG. (Página 26).

12.- **Figura 12.** Comparativo lineal entre el grupo de estudio con espironolactona y solo IECA/ARA II, evaluando la eficacia en la reducción de microalbuminuria. (Página 27).

**“EFECTIVIDAD DE LA ESPIRONOLACTONA EN EL TRATAMIENTO DE LA  
MICROALBUMINURIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”**

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La identificación de factores de riesgo permite la aplicación de intervenciones terapéuticas en fases tempranas. En la población con alto riesgo para ERC es importante la detección y modificación de todos los factores de riesgo cuando sea posible.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Es un ensayo clínico, controlado, simple ciego. Se determinaron 2 grupos de observación: Grupo 1, con criterios previamente seleccionados bajo tratamiento con IECA /ARA II como antiproteinúrico y el grupo 2 a quienes se adicionó al esquema IECA /ARA II, 25 mg de espironolactona como medida de nefroprotección.

**RESULTADOS:** Se estudió una muestra poblacional de 13 pacientes. Grupo control con IECA /ARA II ; 28.5% grado 2, 28.5% / 3a, 28.5% / 3b, 14.2% / 4 .(KDIGO). Grupo IECA/ARA II y espironolactona; 16.6% grado 1, 16.6% / 2, 33.3% / 3a, 33.3% / 3b.(KDIGO). Hubo una reducción del 25 al 30 % de la microalbuminuria que se mantuvo a través del tiempo, en los pacientes que se adicionó espironolactona como medida de nefroprotección.

**DISCUSIÓN:** Aunque la muestra poblacional fue reducida, las series de datos obtenidos permite ejercer una correlación satisfactoria entre cada una de las variables estudiadas, que incluye desde la asociación obesidad-DM, HAS-ERC, la eficacia de la espironolactona en el control de la TA y por último lo que fue sujeto de estudio; su potencial antiproteinúrico.

**CONCLUSIONES:** Se comprobó la hipótesis planteada, dado que existe una tendencia hacia la reducción de la tasa de microalbuminuria con la adición de espironolactona como medida de nefroprotección en comparación al grupo control, además de resaltar la eficacia que también mostró en el control de la TA, condición clave en la preservación de la función renal en pacientes con factores de riesgo no modificable para el desarrollo de nefropatía.

**PALABRAS CLAVE:** *“Microalbuminuria”, “Espironolactona”, “Diabetes Mellitus”, “Enfermedad renal crónica”, “Nefropatía diabética”, “Antiproteinúricos”.*

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:**Identifying risk factors (susceptibility, onset and progression) allows the application of therapeutic interventions in early stages. In the population at high risk for CKD detection and modification of all risk factors whenever possible it is important.

**MATERIAL AND METHODS:**It is a clinical trial, controlled, single-blind.

2 groups of observation were determined: Group 1, with criteria previously selected under treatment with ACE inhibitors / ARBs as antiproteinuric and group 2 who were added to ACE inhibitors / ARBs, spironolactone 25 mg AS a measure of nephroprotection.

**RESULTS:**A population sample of 13 patients was studied. Control with ACE inhibitors / ARBs group; 28.5% grade 2, 28.5% / 3a, 28.5% / 3b, 14.2% / 4. (KDIGO). ACEI / ARBs and spironolactone group; 16.6%; grade 1, 16.6% / 2, 33.3% / 3a, 33.3% / 3b. (KDIGO). Was reduced from 25 to 30% of microalbuminuria maintained over time in patients spironolactone was added as a measure of nephroprotection.

**DISCUSSION:** Although the sample population was reduced, the series of data allowed to exercise a satisfactory correlation between each of the variables studied, ranging from obesity-DM, Hypertension-CKD association, the effectiveness of spironolactone on blood pressure control and Finally it was the subject of study; his antiproteinuric potential.

**CONCLUSIONS:** The hypothesis was tested, since there is a trend towards reducing the rate of microalbuminuria with the addition of spironolactone as a measure of nephroprotection compared to the control group, while stressing efficiency which also showed in BP control, condition Key in the preservation of renal function in patients with non-modifiable factors for developing kidney disease risk.

**KEYWORDS:** *"Microalbuminuria", "Spironolactone", "Diabetes Mellitus," "Chronic kidney disease", "Diabetic nephropathy", "Antiproteinuric".*

## INTRODUCCIÓN:

Actualmente existe un incremento dramático en la prevalencia e incidencia de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) a nivel mundial.

Latinoamérica en especial México; se sitúa a la par junto con Argentina y Chile con las mayores tasas de incidencia y prevalencia de Enfermedad Renal Crónica Terminal, cifras que se triplicaron de 1999 a 2007.

Globalmente dentro de las causas de ERC, la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT 2) ocupa el primer sitio con aproximadamente el 55% de los nuevos casos de ERC, seguido de la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) con 25% - 30%<sup>1</sup>.

De acuerdo a la OMS las enfermedades renales y del tracto urinario contribuyen con aproximadamente 850.000 muertes cada año. Estas enfermedades representan la 12<sup>a</sup> causa de muerte y la 17<sup>a</sup> causa de discapacidad en el mundo<sup>2</sup>.

La DMT 2, la HAS y la ERC contribuyen con el 60 % de la mortalidad y aproximadamente el 45% de los gastos generados en salud a nivel global<sup>3</sup>.

La identificación de factores de riesgo (de susceptibilidad, inicio y progresión) permite la aplicación de intervenciones terapéuticas en fases tempranas. En la población con alto riesgo para ERC es importante la detección y modificación de todos los factores de riesgo cuando sea posible<sup>4</sup>.

La gran mayoría de los pacientes con función renal disminuida no son identificados de manera temprana debido entre otras cosas a la sobresaturación actual de los servicios de salud además de una evaluación incompleta por parte del personal de salud. Por tal situación pocas veces son tratados en forma correcta para evitar la progresión de la enfermedad renal a estadios avanzados<sup>2</sup>.

La gran mayoría de estos pacientes son referidos al nefrólogo en forma muy tardía, situación en la que no existen grandes opciones que ofrecer para el rescate de la funcionalidad del órgano; culminando así en un tratamiento de sustitución renal como pudiera ser la diálisis peritoneal, hemodiálisis y trasplante renal<sup>1</sup>. A continuación se describe la clasificación y estadificación de la función renal acorde a la KDIGO (Kidney Disease Improving Outcomes) actualizada en 2012 la cual relaciona la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la micro-macroalbuminuria estableciendo un pronóstico acorde a estos<sup>3</sup>. **Figura 1.**

<b>KDIGO 2012</b>  <b>Filtrado glomerular</b> Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			<b>Albuminuria</b> Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

**Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria.** Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.  
 KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.  
<sup>a</sup> La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

La progresión y la evolución de la ERC es muy variable entre los sujetos que la padecen. Al no disponer de evidencias suficientes para definir e identificar a aquellos que van a tener una progresión rápida, la recomendación es evaluar simultánea y sistemáticamente el FG estimado y la albuminuria. Tanto la reducción del TFG como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico (**figura 1**)<sup>2</sup>.

La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido de la TFG > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> al año o por el cambio de categoría (de G1 a G2, de G2 a G3a, de G3a a G3b, de G3b a G4 o de G4 a G5). Cuando se detectan los citados criterios de progresión, hay que descartar factores potencialmente reversibles de agudización (progresión frente a agudización), como uropatía obstructiva, depleción de volumen, situaciones de inestabilidad hemodinámica o uso de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa 2, antibióticos nefrotóxicos, contrastes radiológicos o fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) en determinadas condiciones hemodinámicas. En caso de progresión, se procurará identificar factores de progresión como etiología de la ERC, edad, sexo, raza, tabaco, obesidad, HTA, hiperglucemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular previa y exposición a agentes neurotóxicos<sup>2-3</sup>.

El denominado manejo integral del paciente de riesgo cardiorrenal constituye la base de la prevención de la progresión de la ERC. Aunque pueden establecerse matices diferenciales entre las

medidas de prevención de la progresión de la ERC y las medidas de prevención cardiovascular, las bases para una prevención global serán las modificaciones dietéticas y del estilo de vida, el control de la HTA, el bloqueo del SRAA y el control metabólico, fundamentalmente glucémico y lipídico<sup>3</sup>.

Por lo anterior cobra gran importancia la detección precoz o prematura de nefropatía incipiente cuya manifestación inicial y principal es la microalbuminuria<sup>2</sup>.

Los marcadores de daño renal incluyen la proteinuria y anormalidades del sedimento urinario, deterioro del filtrado glomerular (no relacionado a la edad), estudios de imagen o histopatológicos. La presencia de proteinuria o albuminuria en la orina es evidencia franca de daño renal<sup>3</sup>.

Es bien conocido que la microalbuminuria funge como un factor precoz de nefropatía diabética, como factor de riesgo cardiovascular, factor de mortalidad en la población general y marcador de disfunción endotelial<sup>1</sup>. La población de mayor riesgo para el desarrollo de microalbuminuria son quienes padecen DMT 2 y HAS. En personas que presentan DMT 2 y microalbuminuria dicha alteración sugiere lesión vascular y renal inicial, muchas veces agravada por el desarrollo de hipertensión arterial secundaria<sup>4</sup>. Por si sola la microalbuminuria es un signo adverso en el pronóstico de la enfermedad renal. Por consiguiente se asume que a mayor excreción de proteínas mayor daño renal<sup>5</sup>.

Los principales beneficios del tratamiento intensivo de la microalbuminuria en etapas tempranas es retrasando el daño a nivel glomerular, preservando el filtrado glomerular y por consiguiente aumentando la sobrevida y mejorando la calidad de vida<sup>1</sup>.

Ya se mencionó que la nefropatía diabética es la principal causa de ERC terminal. Los mecanismos moleculares responsables para su desarrollo aún no son comprendidos por completo. Tanto factores hemodinámicos y metabólicos han sido implicados en la patogénesis de la nefropatía por diabetes<sup>3</sup>.

La activación del SRAA ha sido reconocido como un componente clave de la progresión de la ERC. El uso de agentes bloqueantes del SRAA tiene un efecto de retardo en la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes diabéticos aún sin enfermedad renal franca y pacientes con nefropatía crónica y proteinuria persistente<sup>6</sup>.

La aldosterona, una hormona clave del SRAA no es precisamente el blanco de los inhibidores de la ECA o los ARA II, puede tener un papel importante en la fisiopatología en el desarrollo de ERC progresiva. Con el uso de los inhibidores de la ECA y ARA II se supone una supresión secundaria de la aldosterona después del bloqueo de la angiotensina, pero en los ensayos clínicos de los

inhibidores de la ECA y los ARA II, los niveles de aldosterona plasmática después de una disminución inicial, aumentaron en algunos pacientes con tratamiento a largo plazo, un fenómeno llamado "escape de aldosterona". Así, los individuos están expuestos a niveles altos de una hormona con acciones profibróticas conocidos en diversos sistemas y órganos, incluido el riñón. En los animales modelos, aldosterona ha causado un aumento en la glomeruloesclerosis y proteinuria grave a través un efecto profibrótico no epitelial en el riñón<sup>8</sup>.

Inicialmente los bloqueadores de la aldosterona, fueron utilizados en algunos grupos de pacientes con HAS de difícil control y falla renal crónica, quienes se encontraban con más de tres antihipertensivos además de un diurético como manejo médico, sin embargo no se lograba un control adecuado de la tensión arterial, por lo que se infirió en los diversos mecanismos que pudieran estar involucrados de forma directa o indirecta en el control de la tensión arterial, uno de ellos la activación de la aldosterona en una vía alterna a la habitualmente conocida por el SRAA. Tras la administración de antagonistas de la aldosterona, se observó un mejor control de la tensión arterial con disminución de forma efectiva en pacientes que incluso pudieran presentaron hipertensión refractaria. Tras estos hallazgos fueron considerados los diversos beneficios que pudieran asociarse al tratamiento médico con este grupo de fármacos, entre los que se incluyeron control de excreta de proteínas por la orina muchas veces favorecido por un control inadecuado de la tensión arterial en pacientes con múltiples factores de riesgo como DM T 2 y falla renal crónica<sup>5</sup>.

El tratamiento convencional en la microalbuminuria en pacientes con DMT 2 independientemente si presentan HAS, está conformado por esquemas de inhibidores de la ECA y / o ARA II, sin embargo existen múltiples mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la microalbuminuria como ya se comento previamente; uno de ellos mediados por la aldosterona<sup>10</sup>.

Los antagonistas de la aldosterona como la espironolactona o la esplerrenona generan un descenso de la presión intraglomerular por disminución del volumen efectivo circulante secundario al bloqueo en la reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado distal y el túbulo colector. Al disminuir la presión intraglomerular, disminuye la excreción de proteínas a través del glomérulo renal, retrasando el daño de la membrana basal glomerular y por consiguiente daño a nivel del túbulo renal y deterioro paulatino de la función renal<sup>11</sup>.

En múltiples estudios se ha demostrado de efectividad de los antagonistas de la aldosterona en el control de la proteinuria, sin embargo pudieran incrementar el riesgo de hiperkalemia en estos pacientes, sobre todo en los que ya presentan un filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min<sup>6</sup>.

En el manejo de la hipertensión arterial sobre todo en los pacientes de difícil control, se ha observado reducción significativa de la presión arterial medida (TAM) implementando de una a dos dosis de espironolactona o esplerrenona<sup>13</sup>. Uno de los principales factores que incrementan el daño y deterioro de la función renal es el descontrol de la presión arterial, al bloquear el SRAA con fármacos como la espironolactona y la esplerrenona se presenta un mayor efecto en la reducción de las cifras de tensión arterial y por consiguiente la reducción de proteínas por el glomérulo evitando así el declive y progreso de la enfermedad renal crónica<sup>12</sup>.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Es un ensayo clínico, controlado, simple ciego, realizado en el Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” del ISSSTE, en el periodo de febrero a junio de 2015.

Donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DMT 2 y microalbuminuria documentada en un rango de 30 mg-300 mg de albumina en orina de 24 hrs, que se encontraban bajo tratamiento con inhibidores de la ECA ó ARA II como medida de nefroprotección.

Se excluyeron pacientes con DMT 2 y microalbuminuria cuya función renal se encuentre en el grado 4 y 5 según la KDIGO, pacientes con DMT 2 y microalbuminuria que no se encuentren bajo tratamiento alguno como medida de nefroprotección.

El criterio de eliminación fueron aquellos pacientes con DMT 2 y microalbuminuria que durante la evaluación desarrollen hiperkalemia en un rango mayor a 5.5 mEQ /lt secundario al tratamiento implementado o alguna otra situación de riesgo que se asocie al esquema de tratamiento en estudio.

La selección de la muestra se realizó mediante un método de Muestreo por Conveniencia.

Debido a que no contamos con datos de incidencia y prevalencia de microalbuminuria en nuestra población, el tamaño de la muestra se realizará en base a lo reportado en la literatura de estudios similares realizados en el ámbito internacional, en donde el promedio de pacientes estudiados es de aproximadamente 25 pacientes en cada grupo.

A los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se les solicitó: recolección de orina de 24 horas con determinación de proteínas, electrolitos séricos, glucosa sérica, proteínas totales y albúmina sérica. Se calculó TFG mediante la fórmula de CKD-EPI.

Se determinaron 2 grupos de observación:

Grupo 1 (control): Conformado por pacientes con DMT 2 y microalbuminuria cuya función renal se encuentre entre el grado 1-3 según la KDIGO y se encuentren bajo tratamiento con inhibidores de la ECA ó ARA II como medida de nefroprotección.

Grupo 2 (tratado): Conformado por pacientes con DMT 2 y microalbuminuria cuya función renal se encuentre entre el grado 1-3 según la KDIGO y se encuentren bajo tratamiento con inhibidores de la ECA ó ARA II además de agregar espironolactona (25 mg) como medida de nefroprotección.

Los resultados obtenidos fueron analizados en una base de datos creada ex profeso en el paquete estadístico Prisma Versión 6 de la compañía Graph Pad.

Estos resultados son presentados con estadística descriptiva como media, mediana y varianzas de cada grupo, posteriormente fueron analizados mediante métodos estadísticos no paramétricos.

## RESULTADOS:

Se estudió una muestra poblacional de 13 pacientes, de los cuales se obtuvieron los siguientes resultados. Dicha muestra se dividió en 2 grupos; el grupo control, quienes solo de administró solo inhibidores de la ECA ó ARA II conformado por 7 pacientes (n=7) y el grupo en el que se administró inhibidores de la ECA o ARA II mas espironolactona conformado por 6 pacientes (n=6).

El **cuadro 1.0** describe algunas de las variables dependientes e independientes observadas durante el estudio en la muestra poblacional.

**Cuadro 1. Medidas de tendencia central.**

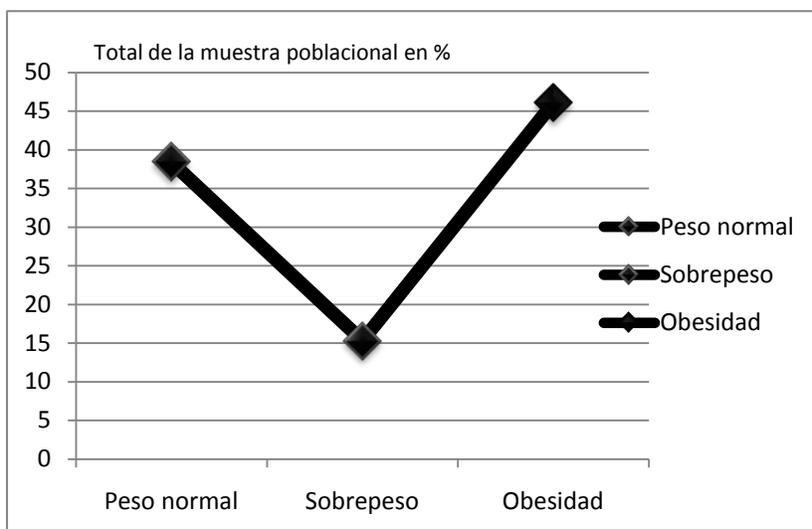
Variables	Media	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Edad en años	66.6	60	60	39	90
Peso	77.0	75.6	84	54	94
Talla	1.66	1.68	1.68	1.51	1.81
IMC	27.7	28	27.7	21	36
Glucosa en ayuno	148	145	124	64	304
Control de DM T 2	112.5	115	110	74	140
TAM	105	108	95	83	127
Control de TA	90.8	95	95	83	95
TGF por CKD -EPI	46.3	38	38	28	120

De forma global la mediana de edad fue 60 años, con media de 66, edad mínima de 39 y máxima de 90 años. El 46.1% de los pacientes eran mayores de 65 años, 46.1 % tenía entre 45 y 64 años de edad y el 7.6% entre 18 y 44 años.

Para el grupo control la mediana de edad fue de 68 años, con media de 64.4 y moda de 71; en el grupo que se administró inhibidores de la ECA o ARA II y espironolactona la mediana para la edad fue de 59 años, con media de 63.4 y moda de 41 años.

Dentro de la muestra estudiada, la mayoría presentó obesidad, (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) en un 46.1%, el 15.3 % presentó sobrepeso (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) y el 38.4% presentó IMC normal (18.5 y 24.9 kg/m<sup>2</sup>) (**Figura 2**).

El IMC mínimo fue de 21 kg/m<sup>2</sup> y el máximo de 35 kg /m<sup>2</sup> .



**Figura 2.**

La distribución de la muestra poblacional por peso hace evidente la asociación entre obesidad y DM T2, fundamental en el desarrollo de otras endocrinopatías metabólicas. La curva del muestreo poblacional se dirigió hacia a obesidad en diversos grados, condición que empobrece el pronóstico en estos pacientes como ya es bien conocido.

Comportándose de igual forma en cada uno de los grupos de estudio. El grupo control al que se administró como medida de nefroprotección inhibidores de la ECA o ARA II registró el 48.2% de los sujetos con obesidad, 28.5 % con sobrepeso y 28.5 % con peso normal; al igual que el grupo de estudio en el que se administró inhibidores de la ECA o ARA II y espironolactona reportó 66.6% de obesidad, 16.6% de sobrepeso y 16.6% con rango de peso en parámetros normales . Esta comparación se detalla en la **figura 3 y 4** respectivamente.

También se presentaron diferencias significativas en relación a la distribución del peso por sexo, en donde las mujeres de ambos grupos presentan un mayor índice de obesidad y sobrepeso.

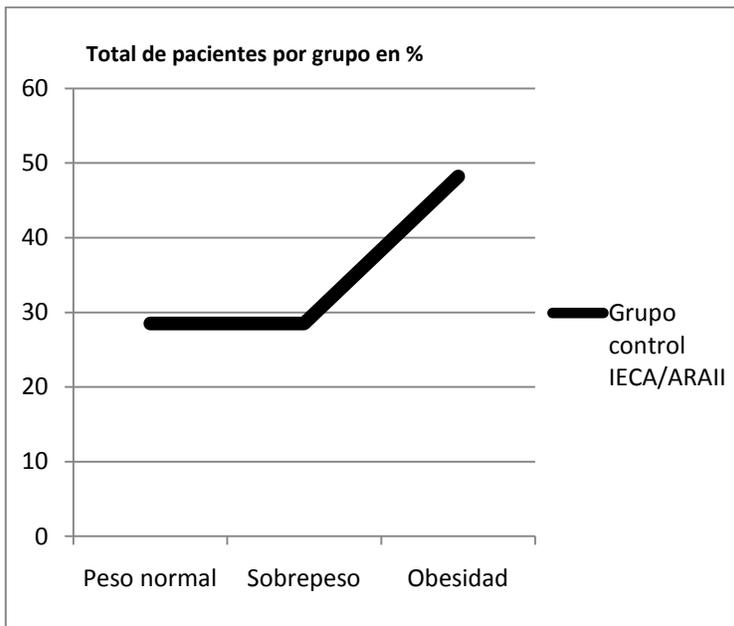
La **figura 5** detalla la distribución por sexo.

Coincidiendo con lo ya descrito en la literatura internacional, el paciente diabético tiene como factor de riesgo el desarrollo de sobrepeso y obesidad; factores que en la mayoría de los casos participan directamente en la génesis de la enfermedad.

El 30.7% de los pacientes mantuvieron glucosa en ayuno en metas según la ADA 2014 (110-140 mg /dL), el 17.3 % obtuvieron glucosas séricas menor a 110 mg/dL, el 17.3% se oscilo entre 141 y 180 mg/dL, más del 34 % de los sujetos a estudio presentaron glucosa en ayuno por arriba de 180 mg/dL. Con una mínima de 64 mg /dL y máxima de 304 mg /dL. En la comparación por grupos; grupo control con IECA /ARA II el 32.1% presentó glucosa en ayuno superior a 180 mg/dL, el 21.4 % entre 140-180 mg/dL, 28.5% se mantuvieron en metas y un 17.8% registraron glucosa sérica en

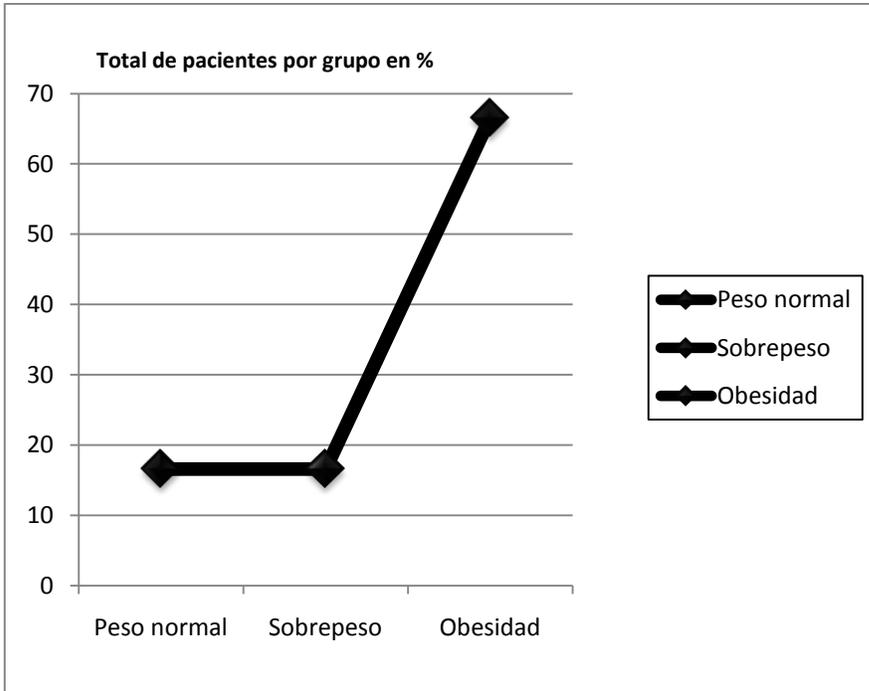
ayuno por debajo de 110 mg/dL; con mediana de 147 mg/dL, media de 147.2 mg y moda de 120 mg/dL.

El grupo IECA /ARA II y espironolactona registraron una mediana de 137 mg/dL, con media de 145.5 mg/dL y moda de 115 mg /dL. Porcentualmente el 37.5% de los sujetos registraron glucosa sérica en ayuno por arriba de 180 mg /dL, 33.3% se mantuvieron en metas, 12.5% con rango entre 140 y 180 mg /dL, y el 16.6 % con glucosa por debajo de 110 mg /dL. La gráfica comparativa se detalla en la **figura 6 y 7** respectivamente.

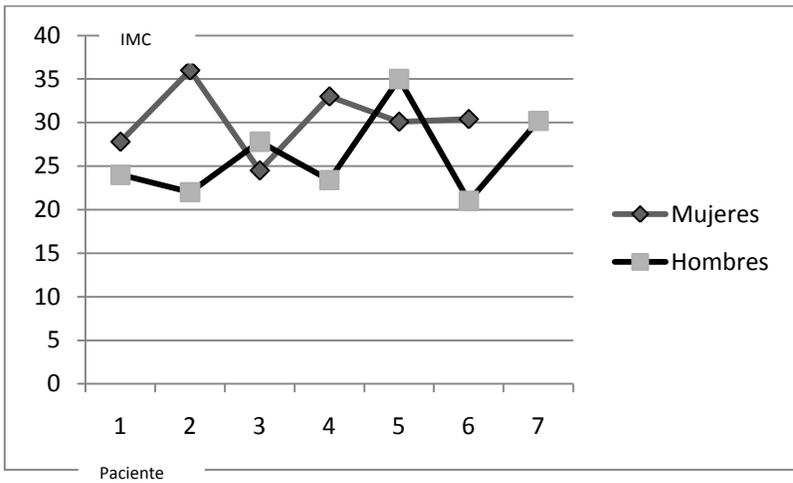


**Figura 3.**

Gráfica lineal que registra la distribución de peso en el grupo control (IECA/ARA II), alcanzando la pendiente más alta en rango de obesidad por arriba de 40% , seguido de sobrepeso y peso normal con un 28 %.



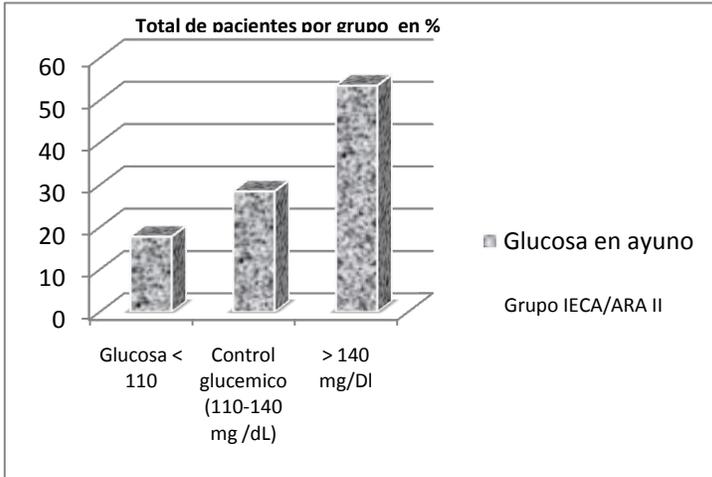
**Figura 4.** Distribución de peso en el grupo IECA/ARA II y espironolactona, registrando por arriba del 66 % para obesidad, seguido sobrepeso y peso normal en un 16 %.



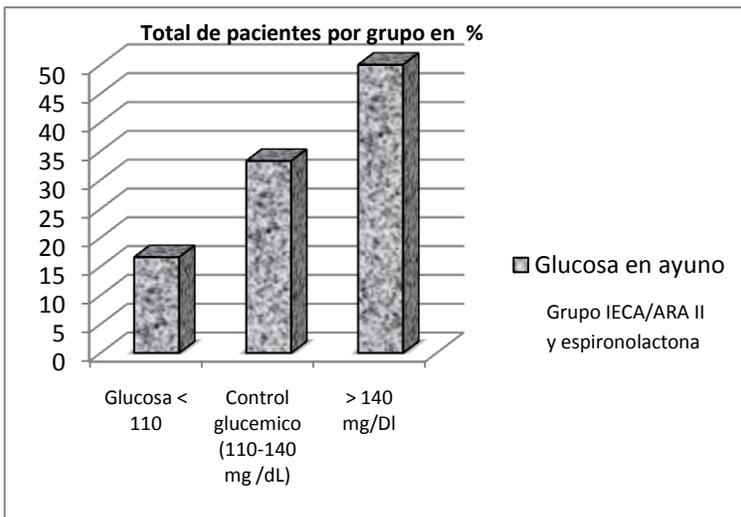
**Figura 5.** En la distribución por sexo, la gráfica lineal comparativa hace evidente un mayor porcentaje de obesidad y sobrepeso en mujeres en comparación con los hombres, factor que aumenta el riesgo cardiovascular de forma independiente y asociado con DM, HAS, ERC y menopausia.

La relación existente entre estados hiperglucemia crónicos y el deterioro de la función renal es bien conocido, si no es el único determinante para el desarrollo de la nefropatía diabética funge como uno de los factores de mayor peso en el desarrollo de la misma.

Lo que explica que no solo la DM T 2 es un factor independiente en el desarrollo de la enfermedad renal crónica, si no también que el descontrol de la misma acelera los mecanismos fisiopatológicos involucrados, evidenciado de forma inicial con un aumento de la tasa de filtración glomerular (hiperfiltración) actualmente conocido como nefropatía incipiente, para posteriormente ir en declive hasta grados terminales ( 4-5 de la KDIGO), los cuales irremediablemente culminarán en tratamientos sustitutivos de la función renal como la diálisis peritoneal o hemodiálisis y de no ser posiblemente la muerte.



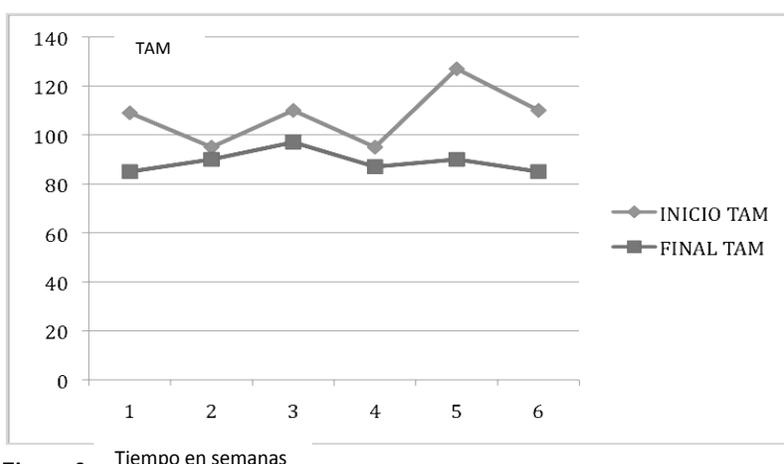
**Figura 6.** Gráfico comparativo en grupo control IECA/ARA II. Más del 50 % de la muestra en descontrol metabólico por hiperglucemia.



**Figura 7.** Gráfica comparativa grupo IECA/ARA II y espirolactona. Al igual que el grupo control arriba del 50 % de la muestra presentó descontrol metabólico.

El 42 % de los sujetos incluidos en el protocolo, presentaban descontrol hipertensivo al inicio del estudio con tensión arterial media (TAM) por arriba de 97 mmHg, el 58% de los pacientes se mantenían en metas para pacientes diabéticos según la KDIGO 2013 (70-97mmHg). Al finalizar el estudio arrojó que solo el 5.76 % permanecían en descontrol, dicha correlación se detalla en la **figura 8**.

En el grupo control con IECA/ARAI el 85.7% presentó TAM por arriba de 97 mmHg, solo el 14.2% de dicho grupo se mantuvo con cifras metas según las recomendaciones actuales. Con mediana en base a la TAM de 110 mmHg, media de 107 mHg y moda de 113mmHg.



**Figura 8.**

Tras la administración de espironolactona como nefroprotector, se observó un descenso significativo en la TA de este grupo. Esto se explica dado que se ejerce un doble bloqueo en la regulación anómala de la TA; uno de ellos, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediado por los inhibidores de la ECA y por otra parte, el bloqueo de los receptores de mineralocorticoide ejercido por la espironolactona, reduciendo el volumen efectivo circulante y por tanto menor presión intraglomerular reduciendo así la tasa de excreción de proteínas en la orina. Evidenciando así, un doble efecto benéfico con dicho esquema, mejor control de TA y reducción de la microalbuminuria.

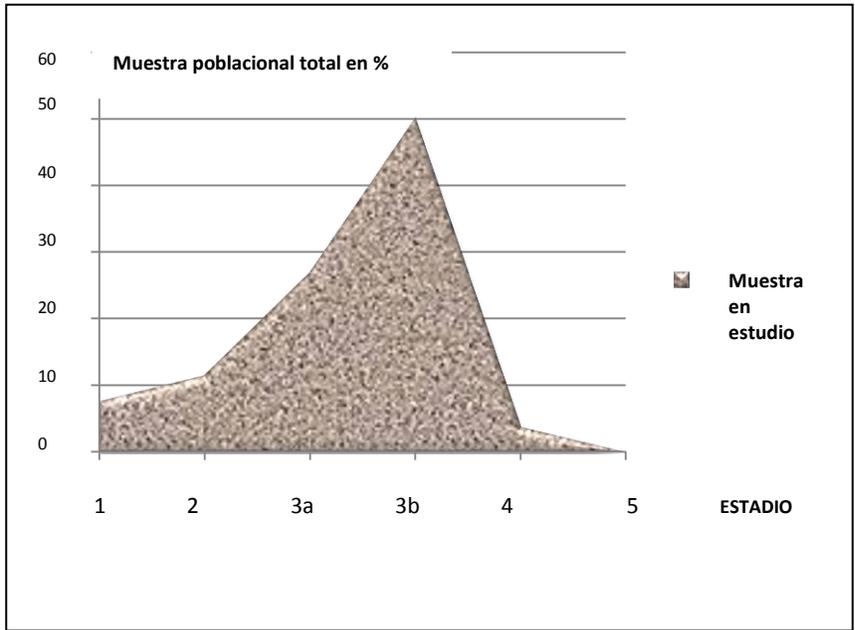
En el grupo con IECA/ARAI y espironolactona el 66.6% se mantuvo en cifras metas, el 33.3% con TAM por arriba de 97 mmHg. Con mediana de TAM de 95 mHg, media 100 mmHg y moda de 95 mmHg

El 50 % de los sujetos se encontraban en un grado 3b de la KDIGO, 26.9% en el grado 3a, 11.5% en grado 2, 7.6% en grado 1 y por último 3.8% en grado 4. (**Figura 9.0**).

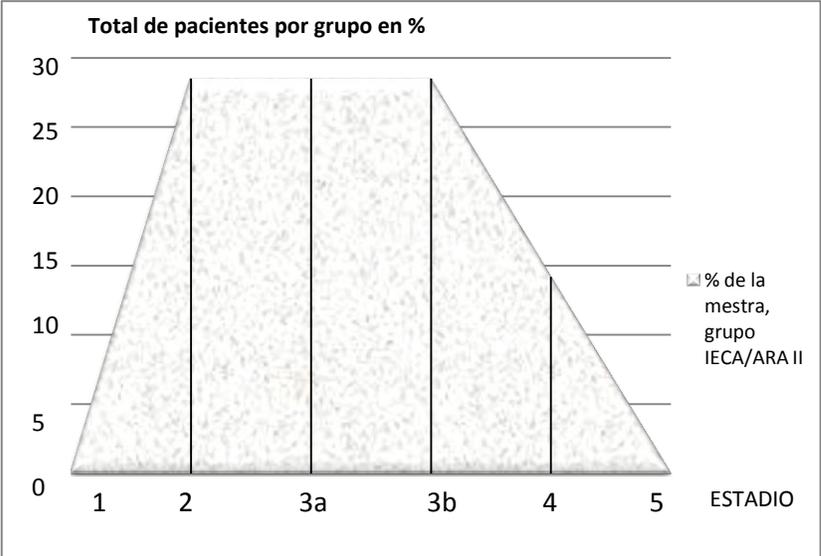
En el análisis por grupo:

Grupo control con IECA /ARA II ; 28.5% grado 2, 28.5% grado 3a, 28.5% grado 3b, 14.2% grado 4.

Grupo IECA/ARA II y espironolactona; 16.6% grado 1, 16.6% grado 2, 33.3% grado 3a, 33.3% grado 3b. (**Figura 10 y 11**).



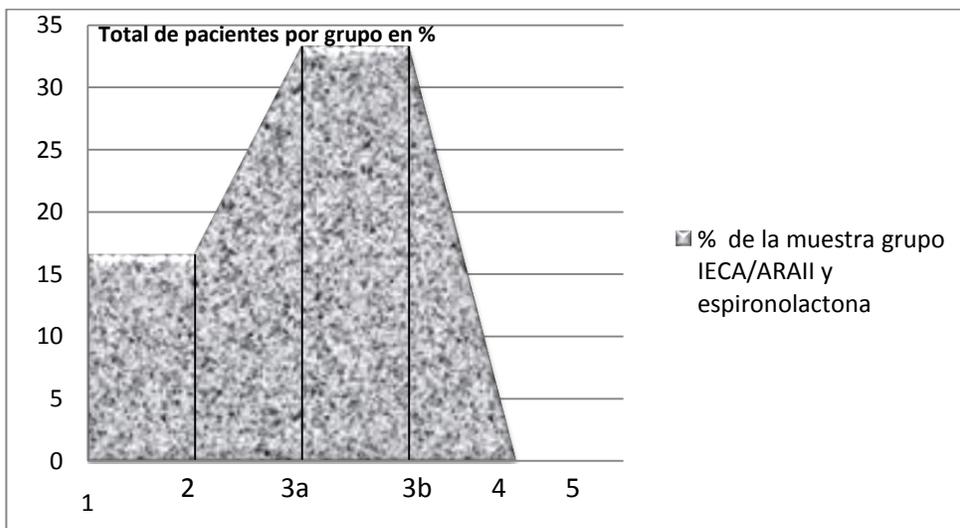
**Figura 9.** Distribución de la muestra en estudio con relación al grado de la función renal (KDIGO 2012).



**Figura 10.** Grupo control IECA/ARA II, distribución por estadio en base a la TFG. KDIGO 2012.

Durante el estudio se presentó agudización de la enfermedad renal crónica en dos pacientes, con una depuración de creatinina calculada con formula CKD-EPI de 28 ml/min, sin embargo se identificaron factores externos causales (proceso infeccioso urinario), por lo que se descartó asociación alguna con el esquema de tratamiento implementado para la microalbuminuria; en

controles posteriores ambos presentaron recuperación parcial de la función renal, clasificándose como grado 3a y 3b de la KDIGO.

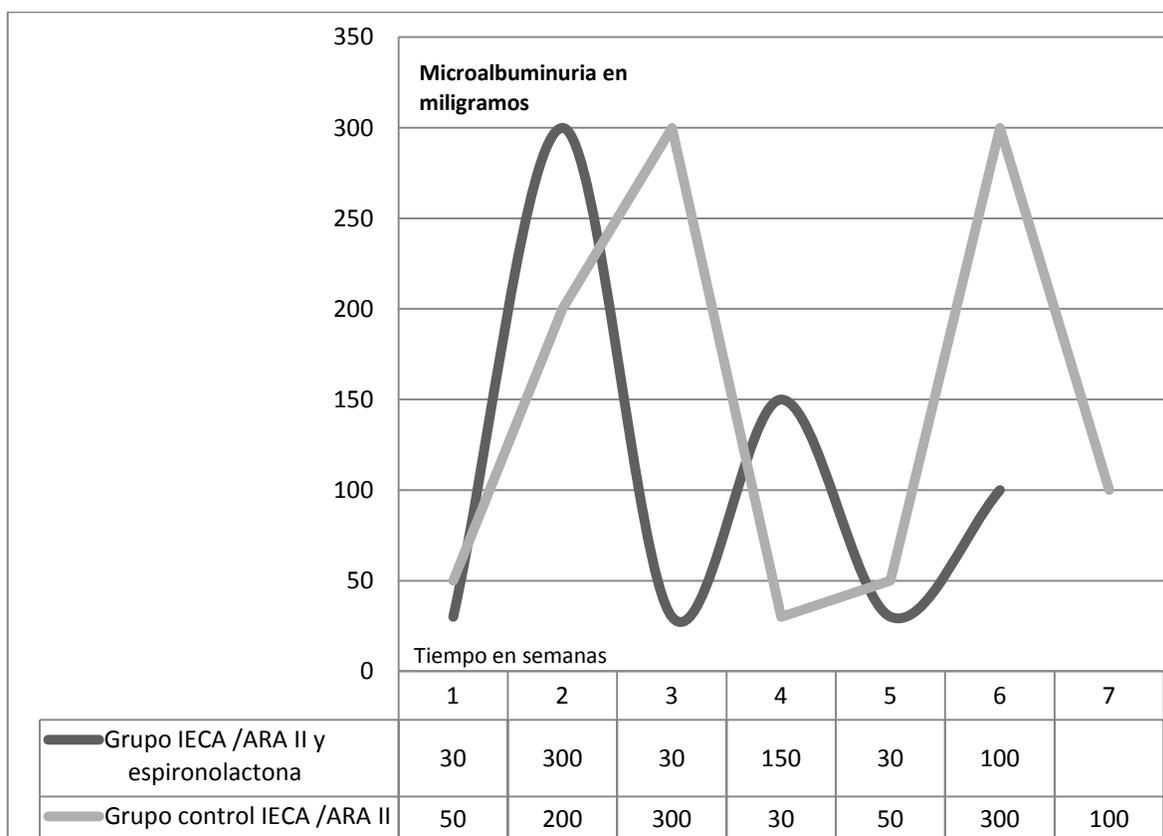


**Figura 11.**  
Grupo IECA/ARA II y  
espironolactona, distribución por  
grados en base a la TFG.

## DISCUSIÓN:

El objetivo principal del estudio fue analizar si existía o no reducción en la microalbuminuria en pacientes con DMT 2 utilizando como medida de nefroprotección la espironolactona. Aunque la muestra poblacional fue reducida, las series de datos obtenidos permite ejercer una correlación satisfactoria entre cada una de la variables estudiadas, que incluye desde la asociación obesidad-DM, HAS-ERC, la eficacia de la espironolactona en el control de la TA y por último lo que fue sujeto de estudio; su potencial antiproteínúrico.

En las gráficas de comparación lineal existe una tendencia de reducción de la microalbuminuria en el grupo de estudio en el que se adicionó espironolactona como medida de nefroprotección; se describe a continuación (Figura 12).



**Figura 12.**

El grupo de estudio bajo el esquema nefroprotector con espironolactona (línea curva), presenta un descenso en los niveles de microalbuminuria, dicho efecto se presenta a partir de la segunda semana tras implementar el tratamiento médico; dicho efecto parecer mantenerse a través del tiempo en comparación con el grupo control (línea recta), donde el descenso de la microalbuminuria se da a partir de la tercera semana de tratamiento estándar (inhibidores de la ECA ó ARAII) y pareciera no tener un efecto sostenido, lo que implica que probablemente el efecto nefroprotector se pierda con el paso del tiempo o se reduzca la eficacia del mismo.

Lo anterior se explica ya que existe más de un mecanismo que activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), fármacos como inhibidores de la ECA, o ARA II se presume que solo bloquean unos de los varios mecanismos para la activación de este complejo sistema. Dado que la espironolactona antagoniza de forma directa a la aldosterona, uniéndose a los receptores para mineralocorticoides en las células principales, ejerciendo así un mayor efecto anti proteinurico secundario a la disminución en la reabsorción de sodio y agua, menor volumen circulante efectivo, menor presión intraglomerular y por tanto menor excreción de proteínas en la orina, conglomerado proteináceo que resulta tóxico para los túbulos de la nefrona.

Tomando en cuenta que la excreción de proteínas (microalbuminuria o proteinuria franca) tiene un impacto directo en el deterioro de la función renal, se deberá valorar a largo tiempo si el uso de la espironolactona, repercute en la tasa de filtrado glomerular.

## **CONCLUSIONES:**

Uno de los objetivos a mediano-largo plazo es incrementar la muestra poblacional sujeta a estudio, al igual que continuar con seguimiento y vigilancia en ambos grupos. Aunque la muestra de estudio fue reducida se pudo comprobar la hipótesis planteada, dado que existe una tendencia hacia la reducción de la tasa de microalbuminuria con la adición de espironolactona como medida de nefroprotección en comparación al grupo control, además de resaltar la eficacia que también mostró en el control de la TA, condición clave en la preservación de la función renal en pacientes con factores de riesgo no modificable para el desarrollo de nefropatía.

Por otro lado el efecto parece ser sostenido a través del tiempo y solo utilizando la dosis mínima del fármaco lo que le confiere viabilidad y sustentabilidad al tratamiento dentro y fuera de instituciones gubernamentales de salud. Hasta este momento recomendamos dentro de las opciones terapéuticas el uso de espironolactona como medida de nefroprotección en pacientes con microalbuminuria y DM T2.

## REFERENCIAS.

- 1.- Guía de Práctica Clínica, Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica Temprana; México; Secretaría de Salud 2009.
- 2.- Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica; España; Sociedad Española de Nefrología 2014.
- 3.- Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease ; Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2013.
- 4.- Faruk T, Warren KB. Potential New Therapeutic Agents for Diabetic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* Vol 55, No 5 (May), 2011: pp 928-940.
- 5.- Andrew SB, Abhijit V, Philip JK. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis.* Vol 51, No 2 (February), 2011: pp 199-211.
- 6.- Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH. Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int.* 2011;59(4):1211-1226.
- 7.- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;345(12):851-860.
- 8.- Tylicki LA, Rutkowski PL, Renke MU. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010;52(3):486-493.
- 9.- Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): A randomized controlled trial. *Lancet* 361:117-124, 2013.
- 10.- MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD: Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: A systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 48:8-20, 2010.
- 11.- Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int.* 2012;69(5):913-919.
- 12.- Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011;298(17):2038-2047.

**13.-** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 329:1456-1462, 2013.

## **ABREVIATURAS.**

**ADO:** Antidiabéticos orales.

**ARA II:** Antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II.

**CKD-EPI:** Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

**DM T2:** Endocrinopatía caracterizada por déficit parcial o total de insulina, manifestado por glucosa en ayuno > 126 mg / dL.

**IECA:** Enzima convertidora de angiotensina.

**ERC:** Enfermedad renal crónica. Se define como la disminución de la función renal expresada por una TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, independientemente de la presencia de marcadores de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en estudios de imagen), o bien como la presencia de daño renal independientemente de la TFG. Estas alteraciones deben ser persistentes *durante al menos 3 meses*.

**ERCT:** Enfermedad Renal Crónica Terminal. Es la etapa final del daño permanente e irreversible de la función renal que requiere el inicio de alguna forma de terapia substitutiva (diálisis o trasplante).

**HTA:** Hipertensión arterial sistémica.

**SRAA:** Sistema renina- angiotensina-aldosterona.

**TA:** Tensión arterial

**TFG:** volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. En la clínica, este índice es usualmente empleado para medir la función renal.

## ANEXOS

### 1.- Hoja de recolección de datos.



HOSPITAL GENERAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ" ISSSTE

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Nombre : ..... EXPEDIENTE.....  
 Edad: ..... Sexo: ..... Peso: ..... Talla: ..... IMC: ..... TA: ..... FC: ..... FR: ..... TEMP: .....  
**Tiempo de diagnóstico de DM** ..... **Control**..... (0) Si (1) No  
**Tratamiento actual de DM:**  
 Dieta y ejercicio (1) Insulina (2) ADO (3) Otros (4)  
**Complicaciones crónicas asociadas a DM:** (0) Si (1) No  
 Neuropatía: (0) Si / (1) No Retinopatía: (0) Si / (1) No Micro/macroangiopatía: (0) Si / (1) No Otras: (0) Si / (1) No  
 Si es si : Cuales .....  
**Tratamiento implementado en complicaciones:**  
 Dieta: (0) Si / (1) No Antineuríticos: (0) Si / (1) No Si es si : (1) Pregabalina (2) Carbamazepina  
 Analgésicos: (0) Si / (1) No Si es si : 1 AINES (2) Opioides Otros: (0) Si / (1) No Si es si : Cuales:.....  
**Comorbilidades:** (0) Si / (1) No **Control:** (0) Si / (1) No  
 HAS: (0) Si / (1) No Cardiopatía: (0) Si / (1) No Otras: (0) Si / (1) No  
**Tratamiento implementado en comorbilidades:** (0) Si / (1) No  
 Antihipertensivos: (0) Si / (1) No Si es si : 1 IECA (2) ARA II (3) Beta bloqueadores (4) Calcio antagonistas  
 (5) Bloqueadores alfa 6) Diuréticos Otros: (0) Si / (1) No Si es si : Cuales:.....  
**Tratamiento de microalbuminuria:**  
 IECA (1 ) ARA II (2) Combinación inhibidores de la ECA/ ARA II + espirolactona: ( 3)

Parámetro	Basal Fecha ( )	Resultado 2 Fecha ( )	Resultado 3 Fecha ( )	Resultado 4 Fecha ( )
Dep. calculada (CKD-EPI)				
Glucosa				
Sodio				
Potasio				
Cloro				
Proteínas totales				
Albumina				
Microalbuminuria				
TA $\leq 140/90$ (0) $\geq 140/90$ (1)				

## 2.- Consentimiento informado.



HOSPITAL GENERAL. "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ "



SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del siguientes consentimiento informado yo el / la Sr/ Sra \_\_\_\_\_

con expediente \_\_\_\_\_ autorizo participar en el protocolo de estudio con nombre **“Efectividad de la espironolactona en el tratamiento de la microalbuminuria en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2”**, con la finalidad de contribuir en el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos en el control de la nefropatía diabética y complicaciones de la misma tal como es la Enfermedad Renal Crónica Terminal.

Especificando que durante el tratamiento pudieran presentarse algunas reacciones adversas ante el uso del medicamento dentro de las cuales se incluyen reacciones alérgicas, náuseas, vómito y elevación de los niveles de potasio en sangre y por consiguiente alteraciones en el ritmo cardiaco.

Se me ha explicado a detalle los beneficios y probables complicaciones que pudiera tener durante el tratamiento, además de responder cada una de mis dudas acerca del mismo.

Además de autorizar el manejo de información y resultados para el análisis del estudio según corresponda y convenga.

México, D.F a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2015

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Médico

### 3.- Cronograma de actividades.

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL PROTOCOLO																								Responsable
		Enero				Febrero				Marzo				Abril				Mayo				Junio				
Actividades / Semana		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
1	Diseño del protocolo	■																								DR. GARCIA DR. LABASTIDA DR. GUETIERREZ
2	Identificación de la muestra a estudiar						■	■	■																	DR. LABASTIDA DR. GARCIA
3	Captura de datos e inicio de aplicación del tratamiento									■	■	■	■													DR. GARCIA
4	Seguimiento del tratamiento													■	■	■	■	■	■	■	■					DR. GARCIA
5	Recopilación de información																					■	■			DR. GARCIA
6	Análisis estadístico																							■		DR. GARCIA DR. GUTIERREZ
7	Interpretación de resultados																							■		DR. GARCIA DR. GUTIERREZ
8	Entrega																							■		DR. GARCIA DR. LABASTIDA DR. GUETIERREZ