



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

ESPIRONOLACTONA EN LA PREVENCIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA DE ORIGEN ISQUÉMICO EN PACIENTES CON CÁNCER CRÍTICAMENTE ENFERMOS

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:

BERTHA MANUELA CÓRDOVA SÁNCHEZ

TUTORA PRINCIPAL:

DRA. NORMA ARACELI BOBADILLA SANDOVAL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DR. LUIS EDUARDO MORALES BUENROSTRO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

DRA. MAGDALENA MADERO ROVALO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO DE TESIS

PRESIDENTE: DR. LUIS EDUARDO MORLES BUENROSTRO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

SECRETARIO. DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

VOCALES:

DRA. NORMA A. BOBADILLA SANDOVAL
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS, UNAM

DRA. JOSEFINA ALBERÚ GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y DE LA NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

DR. SILVIO A. ÑAMENDYS SILVA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Este proyecto se realizó en el Instituto Nacional de Cancerología, con la participación del Dr. Silvio Antonio Ñamendys Silva, jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, quien asesoró y facilitó la inclusión de pacientes oncológicos críticamente enfermos.

El estudio se realizó bajo la asesoría de la Dra. Norma Araceli Bobadilla Sandoval en la Unidad de Fisiología Molecular del Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México, en el Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo comprendido de marzo de 2016 a diciembre del 2017.

Este trabajo fue realizado con los apoyos otorgados a la Dra. Norma A. Bobadilla Sandoval por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT No. 235855, 235964 y 272390), por la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA IN223915 to NAB) y por la Fundación Miguel Alemán.

Durante la realización de mis estudios de Maestría recibí una beca otorgada por el CONACyT con el número de registro 331546.

El comité tutor que asesoró el desarrollo de esta tesis estuvo formado por el Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro y la Dra. Magdalena Madero Rovalo.

Agradecemos al programa de Maestría en Ciencias Médicas de la UNAM, por todas las facilidades otorgadas.

A la QFB Rosalba Pérez Villalba por su asesoría técnica durante la realización de este estudio.

ÍNDICE

CONTENIDO

- I. Introducción
 - Lesión renal aguda en cirugía mayor
 - Aldosterona y bloqueo mineralocorticoide
- II. Planteamiento del problema
- III. Justificación
- IV. Objetivos
- V. Hipótesis
- VI. Material y métodos
 - Diseño del estudio
 - Universo de estudio
 - Tamaño de muestra y grupos de tratamiento
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Asignación de tratamiento
 - Consideraciones éticas
 - Desenlaces primarios
 - Variables principales
 - Análisis estadístico
 - Procedimientos realizados
 - Definiciones operacionales
- VII. Resultados
- VIII. Discusión
- IX. Conclusiones
- X. Bibliografía
- XI. Apéndice
- XII. Listado de tablas, figuras y leyendas

I. INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es muy frecuente en pacientes críticamente enfermos, con una incidencia reportada entre 22 y 67%. El grado de LRA se relaciona con el riesgo de muerte, mayor estancia hospitalaria y costos (1).

En Estados Unidos, se estima que entre el 10 al 20% de la totalidad de pacientes que presentan LRA, evolucionará a enfermedad renal crónica terminal (2).

LESIÓN RENAL AGUDA EN CIRUGÍA MAYOR

Aproximadamente del 30 al 40% de los casos de LRA en la unidad de cuidados intensivos (UCI), ocurre después de una cirugía mayor. Los principales factores relacionados con la LRA postquirúrgica son hipoperfusión e inflamación (3).

La hipovolemia perioperatoria, puede resultar en hipoperfusión renal; inicialmente los riñones son capaces de mantener el filtrado glomerular a través de la activación del sistema nervioso simpático, con la liberación de hormona antidiurética y por la activación del sistema renina-angiotensina-II-aldosterona. Sin embargo, la hipoperfusión prolongada lleva a una disminución en el filtrado glomerular secundaria a la vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente (3).

La hipoperfusión renal produce daño tubular por isquemia; a pesar de que la reperfusión es esencial para la supervivencia del tejido isquémico, la reperfusión misma causa daño celular adicional, esto se conoce como insulto por isquemia/reperfusión (I/R) (4).

Por otra parte, la inflamación sistémica durante el evento quirúrgico se relaciona con disfunción microcirculatoria, migración leucocitaria y disfunción endotelial que contribuyen al daño tubular (3).

En una cohorte de 5127 pacientes sometidos a cirugía no cardiovascular, se observó un episodio de LRA, cuando la tensión arterial media transoperatoria fue menor a 60 mmHg durante más de 20 minutos y con tensión arterial media transoperatoria menor de 55 mmHg por más de 10 minutos (5).

El desarrollo de LRA postquirúrgica se relaciona con un incremento en la mortalidad, como se demostró en una cohorte de 10 518 pacientes, sin historia de enfermedad renal crónica que, tras un evento de LRA postquirúrgica presentaron una mortalidad de 31% a 30 días, en comparación con 1.9% de mortalidad en pacientes sin LRA postquirúrgica (6).

En el caso particular de la cirugía oncológica, los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de presentar LRA, aunado a los factores comunes a toda la población, están expuestos a otras causas relacionadas con la misma enfermedad neoplásica y su tratamiento (7).

Los pacientes oncológicos están expuestos a desarrollar enfermedad renal asociada a factores como lisis tumoral, terapia antineoplásica, enfermedades glomerulares, túbulo-intersticiales y vasculares a lo largo de su seguimiento (8).

Tanto los eventos de LRA, como el riesgo de enfermedad renal crónica, evitan que los pacientes puedan recibir una quimioterapia óptima, lo cual se asocia a una menor tasa de remisión de cáncer (9).

LA ALDOSTERONA Y EL BLOQUEO MINERALOCORTICOIDE

Los efectos clásicos de la aldosterona se relacionan con la reabsorción de sodio y excreción de potasio. En el riñón la acción de la aldosterona es mediada a través de la activación del receptor mineralocorticoide (RM) en la nefrona distal. Sin embargo, el RM se puede encontrar en células no epiteliales renales y cardiovasculares, donde contribuye en la fisiopatología de enfermedades cardiovasculares y renales como una hormona profibrótica y mediadora de la

vasoconstricción. Previamente se ha demostrado que el bloqueo del receptor mineralocorticoide con espironolactona, mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad cardiovascular (10).

El efecto de la aldosterona en la fisiopatología de la enfermedad renal se ha demostrado en numerosos modelos animales de nuestro laboratorio, tal es el caso de ratas sometidas a nefrotoxicidad aguda y crónica por ciclosporina, donde el bloqueo del RM con espironolactona previene el daño histopatológico mediado por vasoconstricción de la arteriola aferente y eferente (11).

El efecto protector del bloqueo mineralocorticoide con espironolactona, también lo hemos demostrado en un modelo animal, en donde se produjo un insulto renal agudo por isquemia reperusión (I/R). En este estudio, incluimos treinta ratas Wistar, divididas en cinco grupos; al primer grupo se le realizó una cirugía falsa (laparotomía y exposición de los pedículos renales sin I/R), al segundo grupo se le produjo un insulto renal por I/R (laparotomía, exposición del pedículo renal y pinzamiento de la arteria renal durante 20 minutos), al tercer grupo se le administró espironolactona (20 mg/kg) un día antes de inducir I/R; al cuarto grupo se le administró espironolactona durante dos días antes de I/R y al quinto grupo se le administró espironolactona durante tres días antes someterlas a I/R. En todas las ratas sometidas a I/R, se observó que el nivel sérico de aldosterona se incrementó cinco veces, en comparación con las ratas sometidas a falsa cirugía.

En las ratas sometidas a I/R sin administración de espironolactona, se observó incremento en la creatinina sérica, disminución en la depuración de creatinina y disminución en el flujo sanguíneo renal. Estas alteraciones fueron prevenidas en las ratas que recibieron espironolactona. El análisis histopatológico del tejido renal mostro que el daño tubular fue menor en los grupos que recibieron espironolactona. La apoptosis detectada por la fragmentación de ADN a través del método TUNEL (terminal transferase-dUTP-nick-end-labeling) fue menor en el tejido renal de las ratas que recibieron espironolactona antes de I/R. También demostramos que la administración de espironolactona previno el aumento de malondialdehído y la deficiencia de NO₂/NO₃ urinario observadas en las ratas sometidas a I/R; además,

favoreció en la expresión de eNOS en tejido renal. Con estos resultados se concluyó que la administración de espironolactona se asocia con la regulación del tono vascular, favoreciendo el flujo sanguíneo renal, además de prevenir el daño por estrés oxidativo y apoptosis (12).

Para evaluar si el efecto benéfico de la espironolactona se debía al bloqueo de la acción de aldosterona, se realizó un modelo animal similar, donde incluimos 27 ratas, divididas en tres grupos, al primero de ellos se realizó cirugía falsa; el segundo grupo fue sometido al I/R sin adrenalectomía; a un tercer grupo de ratas, se le realizó adrenalectomía tres días antes de ser someterlas a I/R; en este último grupo se corroboró que la aldosterona sérica estuviera prácticamente ausente. De manera similar al estudio anterior, en el grupo sometido a I/R se observó elevación de creatinina sérica, reducción en el flujo sanguíneo renal y daño tubular renal en el estudio histopatológico. Tras la I/R se observó aumento de estrés oxidativo, manifestado por elevación de malondialdehído y excreción de peróxido de hidrógeno urinario. Estas anomalías no se observaron en las ratas adrenalectomizadas, lo que sugiere que la aldosterona participa en la producción de estrés oxidativo y vasoconstricción observados en la I/R y que, tanto la adrenalectomía como el bloqueo del RM, previenen estas alteraciones (10).

En adición a los efectos renales a través del RM, la aldosterona es un modulador de la vasoconstricción manifestada en la LRA secundaria a I/R, el tratamiento profiláctico con espironolactona o la adrenalectomía antes del insulto renal previno la disfunción renal y el daño histológico (10, 12).

Dado que el insulto renal por I/R es la primera causa de LRA en pacientes que reciben un trasplante renal; en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, realizamos un ensayo clínico piloto, doble ciego, aleatorizado, donde se comparó la administración de espironolactona 25 mg un día antes del trasplante renal de donador vivo y durante los tres días consecutivos posteriores al trasplante en comparación con placebo. Se midió la expresión de biomarcadores de daño renal, así como la excreción de peróxido de hidrógeno en orina. Se incluyeron 10 pacientes por grupo, no se observaron diferencias en el nivel de biomarcadores ni

de creatinina sérica postrasplante. En ambos grupos se observó un incremento inicial en el nivel de peróxido de hidrógeno urinario, sin embargo, el grupo tratado con espironolactona tuvo una reducción significativa en comparación con placebo. En este estudio demostramos que la administración de 25 mg de espironolactona al día no incrementó los niveles de potasio en el grupo experimental y que potencialmente redujo el estrés oxidativo inicialmente observado en pacientes post trasplante renal (13).

Con la finalidad de determinar la utilidad de espironolactona como tratamiento profiláctico de LRA en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con bypass cardiopulmonar, en el Instituto Nacional de Cardiología se realizó un ensayo clínico aleatorizado 1:1, doble ciego, que incluyó a 115 pacientes a quienes se les administró espironolactona 100 mg, 12 a 24 horas antes de la cirugía y durante los días 0, 1 y 2 postquirúrgicos y a 118 pacientes a quienes se administró placebo. En el grupo experimental se observó una mayor incidencia de LRA (29 vs 43%, $p=0.02$) aunque la mayoría presentaron LRA grado 1 y la incidencia de LRA grado 2 y 3 no fue diferente entre los grupos. En el grupo de pacientes tratado con espironolactona presentaban un menor nivel de hemoglobina ($p=0.02$), había un mayor número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ($p=0.02$) y mayor presión de la arteria pulmonar ($p=0.03$). Dado que, no se realizó un periodo de lavado en aquellos pacientes que tomaban crónicamente espironolactona antes de la inclusión en el protocolo, se llevó a cabo un sub análisis, que mostró que había un mayor número de pacientes con uso crónico de espironolactona en el grupo experimental. Estos resultados son contradictorios en relación con los reportes previamente mencionados. Por tanto, se concluyó que el uso de espironolactona no fue protector contra la LRA en cirugía cardiovascular sin embargo, es importante considerar que la aleatorización no fue estratificada, lo que ocasionó que un mayor número de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y mayor presión de la arteria pulmonar fueran incluidos en el grupo tratado (14).

En los pacientes expuestos a un insulto renal por I/R, una vez que la isquemia ha dañado el tejido renal, no hay medidas terapéuticas además de la restauración de

la perfusión renal y evitar nefrotóxicos. Con la finalidad de demostrar si el antagonismo del RM puede revertir el daño renal después de que ha ocurrido el insulto por I/R, realizamos el siguiente modelo animal, que incluyó a 62 ratas, divididas en seis grupos (15). Al primer grupo se le realizó cirugía falsa; al segundo se realizó I/R, como se describe en los estudios previos (grupo I/R); el tercer grupo fue sometido a I/R y recibió espironolactona inmediatamente después (Sp0), el cuarto grupo se sometió a I/R y recibió espironolactona tres horas después (Sp3); el quinto grupo se sometió a I/R y recibió espironolactona 6 horas después (Sp6); el sexto grupo se sometió a I/R y recibió espironolactona 9 horas después (Sp9). Se demostró la elevación de aldosterona después de la I/R en todos los grupos. En el grupo I/R se observó disminución en el flujo sanguíneo renal y en la depuración de creatinina. En los grupos tratados con espironolactona no se observó disminución del flujo renal. La caída en la depuración renal fue prevenida cuando se administró espironolactona a las 0, 3 y 6 horas posteriores al insulto renal (15).

En el grupo I/R se observó importante daño tubular en la microscopía de luz; que no fue observado en las ratas expuestas a espironolactona a las 0, 3 y 6 horas posteriores a la inducción de I/R. Como parámetro de daño renal se midió la excreción urinaria de proteínas, en las ratas tratadas con espironolactona al tiempo cero, la excreción de proteínas observada en I/R se previno por completo. En las ratas del grupo I/R se observó incremento en los niveles de mRNA de KIM-1 (kidney injury molecule-1) y Hsp72 (heat shock protein 72) urinario, que son biomarcadores tempranos de daño renal. En los grupos Sp0, Sp3 y Sp6 se previno el incremento de mRNA de KIM-1 y HSP72 urinario. Con la administración de espironolactona en los grupos Sp0 y Sp3 se previno el incremento en marcadores de estrés oxidativo (15).

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En modelos animales se ha demostrado que la administración de espironolactona, después de un insulto renal por I/R, previene el daño tubular renal.

En pacientes expuestos a hipoperfusión renal, como en el caso de cirugía oncológica mayor, una vez que se ha establecido el insulto renal por I/R, no existe una medida farmacológica capaz de prevenir la lesión renal aguda.

En el presente estudio se pretende explorar si la administración de espironolactona después de un insulto por I/R puede prevenir la lesión renal aguda.

II. JUSTIFICACIÓN

En la población general de pacientes quirúrgicos, la LRA se presenta en un 18%, sin embargo, en aquellos pacientes que durante el evento quirúrgico presentaron un periodo de hipoperfusión, que requiera de cuidados post operatorios en la Unidad de cuidados intensivos, la incidencia de LRA se incrementa significativamente (3).

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es un hospital de 180 camas, especializado en el cuidado del paciente oncológico, que cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Aproximadamente 46% de los pacientes que ingresan, cursan el periodo post quirúrgico inmediato. De los pacientes quirúrgicos, el 54.9% desarrolla algún grado de LRA, la cual es un factor de riesgo independiente de mortalidad a 6 meses, con un HR 3.1 (IC 95% 1.076- 8.975, $P=0.036$) ajustado a edad, género y fallas orgánicas (16).

El grado de LRA se relaciona con el riesgo de muerte, mayor estancia hospitalaria y costos (1). Además, se estima que entre el 10 al 20% de la totalidad de pacientes que presentan LRA, evolucionará a enfermedad renal crónica terminal (2). En el paciente oncológico, la enfermedad renal crónica, evita que los pacientes puedan

recibir una quimioterapia óptima, lo cual se asocia a una menor tasa de remisión de cáncer (9).

Anualmente, la UCI del INCan recibe aproximadamente 130 pacientes que cursan el periodo postquirúrgico inmediato y que requieren monitorización estrecha por inestabilidad hemodinámica o falla orgánica. En este grupo de pacientes se estima que más de la mitad desarrollará algún grado de LRA definida por los criterios de KDIGO (19).

El presente, es un estudio exploratorio, que tiene por fin determinar la utilidad de espironolactona, que es un fármaco ampliamente disponible, en la prevención de LRA a pacientes que cursan el periodo postquirúrgico inmediato.

III. OBJETIVOS

PRIMARIO

Determinar la utilidad de espironolactona, para prevenir el daño tubular renal en pacientes con cáncer, que han sido expuestos a un insulto isquémico durante una cirugía oncológica mayor, que requieran de manejo posquirúrgico inmediato en la UCI.

Específicos

- A. Determinar si la espironolactona previene la lesión renal aguda definida por criterios clínicos (creatinina y gasto urinario) propuestos por KDIGO:
 - Incremento en la creatinina sérica 0.3mg/dl por arriba del valor basal en un periodo de 48 horas.
 - Volumen urinario menor de 0.5ml/k por hora durante 6 horas

SECUNDARIOS

Determinar si la administración de espironolactona en este grupo de pacientes es segura.

Específicos

- A. Determinar si la administración de la espironolactona se relaciona con riesgo de hiperkalemia en estos pacientes
- B. Determinar si la administración de la espironolactona se relaciona con un incremento en el número de días con uso de norepinefrina

IV. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

La administración de la espironolactona a pacientes provenientes de cirugía oncológica mayor, disminuirá en un 30% la incidencia de lesión renal aguda definida por criterios clínicos (creatinina sérica y gasto urinario).

HIPÓTESIS NULA

La administración de la espironolactona a pacientes provenientes de cirugía oncológica mayor, no disminuirá la incidencia de lesión renal aguda definida por criterios clínicos (creatinina sérica y gasto urinario).

V. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico piloto, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes oncológicos, críticamente enfermos, que ingresen a la unidad de cuidados intensivos, provenientes de una cirugía oncológica mayor, que cumplan con los siguientes criterios de inclusión.

TAMAÑO DE MUESTRA

Con una incidencia de LRA aproximada de 50%, se estima que para lograr una disminución del 30%, se requiere 40 pacientes por grupo, más 10% de pérdidas, con α 1.96 y β 0.2.

Con la finalidad de explorar la factibilidad y seguridad en la administración de espironolactona a pacientes en estado crítico, provenientes de cirugía oncológica, se realizó el presente ensayo clínico piloto que incluyó a 12 pacientes por grupo (16), lo cual permitirá recalcular el tamaño de la muestra para estudios posteriores.

GRUPOS DE TRATAMIENTO

Se incluirán dos grupos de doce pacientes cada uno, al primero se administrará espironolactona 25 mg vía oral al tiempo cero, 24 y 48 horas y al segundo grupo se administrará placebo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mayores de 18 años
- Hombres y mujeres
- Previa firma de consentimiento informado, ya sea por el paciente o su familiar responsable
- Primeras 12 horas post quirúrgicas
- Choque hipovolémico grado II o mayor según ATLS
- Estancia hospitalaria estimada mayor a 48 horas
- Pacientes que cuenten con medición de creatinina *basal* antes de ingresar a UCI
- Tasa de filtración glomerular estimada con creatinina basal, mayor a 45ml/min/1.73m² o que estén en terapia de reemplazo renal

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Contraindicación para recibir medicamentos por vía oral o por sonda nasogástrica
- Lesión renal aguda al momento de su ingreso a UCI
- Potasio igual o mayor a 5.1mEq/L al momento del ingreso a UCI
- Hipersensibilidad conocida a espironolactona
- Choque séptico previo a la cirugía
- Uropatía obstructiva no resuelta al momento del ingreso a UCI
- Trasplantados renales
- Postoperatorio inmediato de nefrectomía

- Mujeres embarazadas
- Pacientes con insuficiencia suprarrenal conocida
- Pacientes que requieran una dosis de norepinefrina mayor a 0.1 mcg/kg/min durante más de una hora para mantener tensión arterial media igual o mayor a 70 mmHg aún después de recibir reanimación hídrica, al momento del ingreso
- Pacientes que hayan tomado espironolactona en las últimas dos semanas
- Pacientes que se encuentren en otro ensayo clínico al momento del ingreso

CRITERIOS PARA SUSPENDER EL TRATAMIENTO DE PROTOCOLO

- Pacientes que durante el seguimiento requieran de un incremento igual o mayor al 25% de la dosis de vasopresor (norepinefrina) inicial, para mantener tensión arterial media igual o mayor a 70mmHg.
- Pacientes que desarrollen lesión renal aguda antes de completar las dosis del fármaco
- Intolerancia a la administración oral del fármaco o contraindicación médica para continuar con la administración oral o enteral

ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO

Un médico ajeno al protocolo realizó a través de randomization.com, una aleatorización balanceada, en seis bloques de cuatro pacientes.

Para garantizar el cegamiento, los resultados de la aleatorización fueron codificados y entregados a un químico que preparó y envasó las cápsulas en frascos etiquetados con números sucesivos. Los frascos se entregaron al investigador principal cegado a la codificación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto y consentimientos informados para pacientes con sedación y para pacientes sin sedación, fueron aprobados por el Comité de Ética y el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Cancerología con el identificador Ref. INCAN/Of. CEI 559/15. Ref. INCAN/Of. CI 437/15. Clinical trials: NCT02531412

DESENLACES PRIMARIOS

LESIÓN RENAL AGUDA CLÍNICA

Definición

Se analizará incidencia de LRA como número de casos (%) por grupo, de acuerdo con los criterios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) se define como (18):

- Incremento en la creatinina sérica de 0.3mg/dL por arriba del valor basal, en un periodo de 48 horas.
- Incremento en la creatinina sérica 1.5 veces el valor basal en los últimos 7 días.
- Volumen urinario menor de 0.5ml/kg por hora durante 6 horas.

Clasificación de lesión renal aguda

De acuerdo con los criterios de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO):

- Grado 1. Incremento en el valor de creatinina sérica de 1.5 a 1.9 veces el valor basal, o incremento en creatinina sérica igual o mayor a 0.3mg/dL, o reducción en el gasto urinario a menos de 0.5ml/kg por hora, durante 6 a 12 horas.

- Grado 2. Incremento en creatinina sérica de 2.0 a 2.9 veces el valor basal, o reducción en el gasto urinario a menos de 0.5ml/kg por hora durante 12 horas o más.
- Grado 3. Incremento en la creatinina sérica 3 veces el valor basal, o incremento de creatinina sérica a 4mg/dL, o reducción del gasto urinario a menos de 0.3ml/kg por hora durante 24 horas o anuria por 12 horas o más, o inicio de terapia de reemplazo renal.

BIOMARCADORES DE DAÑO TUBULAR AGUDO

Se obtendrá el valor basal de biomarcadores de daño tubular en tres muestras de orina en días seriados a partir de la inclusión al protocolo, al tratarse de valores numéricos se expresarán como medianas y cuartiles. Se comparará su valor inicial con el valor a las 24 y 48 horas; la diferencia se expresará como *delta* de cambio (diferencia entre el valor final y el valor inicial) y como diferencia porcentual respecto al valor inicial (valor positivo o negativo).

- **NGAL**

Proteína perteneciente a las lipocalinas, afín a sideróforos, se expresa en niveles muy bajos a nivel renal, La concentración urinaria de NGAL aumenta en condiciones de activación leucocitaria y de daño tubular; tanto por una menor reabsorción como por una mayor liberación a la luz tubular, indicando daño tubular tanto proximal como distal. Para fines de este estudio se expresará en nanogramos ajustados a miligramo de creatinina urinaria.

- **Hsp-72**

Proteína de choque térmico 72 es un marcador temprano de lesión renal aguda cuya utilidad ha sido demostrada en pacientes críticamente enfermos, con una sensibilidad de 100% y especificidad 90%. Se expresará en unidades por mg de creatinina urinaria.

- KIM-1

Proteína transmembrana cuya expresión es mínima en condiciones normales y se eleva tras el daño del epitelio tubular renal, se ha propuesto como un marcador de daño a nivel proximal. Se ha demostrado su relación con necesidad de terapia sustitutiva renal y mortalidad en pacientes críticamente enfermos y en aquellos sometidos a cirugía cardiovascular. Se expresará en nanogramos ajustados a miligramo de creatinina urinaria.

VARIABLES PRINCIPALES

Nombre	Definición	Tipo de variable	Nivel de medición
Género	Sexo biológico físicamente representado como masculino y femenino	Dicotómica	Número total (%)
Edad	Tiempo de vida en años	Numérica	Media (DE)
IMC	Peso en kilogramos entre talla en centímetros, al cuadrado	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Metástasis	Extensión tumoral a distancia	Dicotómica	Número total (%)
Quimioterapia	Tratamiento previo con citotóxicos dirigidos contra neoplasias	Dicotómica	Número total (%)
DM2	Diagnóstico previo de alteración en la producción de insulina o su respuesta	Dicotómica	Número total (%)
HAS	Diagnóstico previo de tensión arterial mayor a 140/90mmHg en tratamiento	Dicotómica	Número total (%)
IECA	Uso diario de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Dicotómica	Número total (%)
ARA II	Uso diario de fármacos bloqueadores del receptor de angiotensina II	Dicotómica	Número total (%)
Tiazidas	Uso diario de diuréticos que actúan en la porción inicial del túbulo distal	Dicotómica	Número total (%)
Sitio quirúrgico	Ya sea cavidad craneal, abdominal, torácica o extremidades intervenidas durante cirugía	Categórica	Número total (%)

Solución salina	Solución de cloruro de sodio 0.9% expresada en mililitros, administrada durante el transoperatorio	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Coloide	Hidroxietilalmidón 6% en solución isotónica de cloruro de sodio, en mililitros en el transoperatorio	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Sangre transfundida	Concentrado eritrocitario, con 50 a 60g de hemoglobina, expresado en mililitros, administrado durante el transoperatorio	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Plasma fresco congelado	Cantidad de plasma expresada en mililitros transfundidos en el transoperatorio	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Hartmann	Solución cristaloide (ml) con 131mEq de sodio, 111 de cloro, 29mmol de lactato, 5mEq de potasio y 2mmol de potasio por litro	Numérica	Media (DE)
Duración de la cirugía	Duración del transoperatorio en minutos	Numérica	Media (DE)
Sangrado	Pérdidas sanguíneas operatorias en mililitros	Numérica	Media (DE)
Ventilación mecánica	Soporte mecánico ventilatorio a través de una cánula endotraqueal	Dicotómica	Número total (%)
Sodio	Valor sérico expresado en miliequivalentes por litro	Numérica	Media (DE)
Potasio	Valor sérico expresado en miliequivalentes por litro	Numérica	Media (DE)
Magnesio	Valor sérico expresado en miliequivalentes por litro	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Bicarbonato	Valor sérico expresado en milimoles por litro	Numérica	Media (DE)
Lactato	Valor sérico expresado en milimoles por litro	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Dosis de norepinefrina	Catecolamina con acción adrenérgica, empleada como vasopresor, expresada en microgramos por kilo de peso por minuto	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Balance hídrico	Balance acumulado estimado desde la inclusión hasta el término del seguimiento en mililitros	Numérica	Mediana (Q1, Q3)
Hemodiálisis	Terapia de soporte renal administrada en estadios avanzados de lesión renal aguda	Dicotómica	Número total (%)

PROCEDIMIENTOS REALIZADOS

Elaboración de los comprimidos

Un químico especializado elaboró 36 cápsulas con 25 mg de espironolactona y 36 cápsulas de placebo (sustancia farmacológicamente inactiva). Se dividieron en paquetes codificados de tres comprimidos cada uno. De tal manera que sólo el químico que elaboró las cápsulas, conocía su contenido.

Inclusión al protocolo

Una vez que el paciente ingresaba a la UCI, las siguientes acciones fueron realizadas por el investigador principal:

- a) Aplicar lista de cotejo para verificar criterios de inclusión
- b) Informar al médico tratante de la UCI
- c) Invitar al paciente (o al familiar responsable en caso de sedación y ventilación mecánica invasiva) a participar en el proyecto
- d) El familiar y/o el paciente daba lectura al consentimiento informado, se resolvían dudas al respecto y se le invitaba a firmar para realizar la inclusión al protocolo
- e) Al momento de la inclusión, se informaba al servicio de enfermería, se administraba la primera cápsula por vía oral (o enteral a través de sonda, en caso de ventilación mecánica). Tras el pinzamiento de sonda urinaria se drenaba una muestra de orina de 10ml para almacenar a -80 grados centígrados, a fin de procesar biomarcadores urinarios de daño tubular renal
- f) A las 24 y 48 horas de la inclusión se administraban la segunda y tercera cápsula de fármaco, al tiempo que se tomaba la segunda y tercera muestra de orina

Recolección de datos

- a) A partir del momento de la inclusión, se colectaban variables clínicas como antropometría, comorbilidades, tratamientos previos y manejo transoperatorio, escalas de gravedad y falla orgánica y grado de choque hipovolémico. Del equipo de monitorización se obtenía el registro de signos vitales y del informe de enfermería se obtenía el balance diario y gasto urinario
- b) Se recabaron los resultados de laboratorio indicados por el servicio tratante: creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, lactato, magnesio, fósforo.
- c) Una vez que se completó la muestra, se procesaron todas las muestras de orina para la medición de biomarcadores tempranos de daño renal. Se midió NGAL (neutrophil gelatinase –associated lipocalin) y KIM-1 (kidney injury molecule 1) empleando los kits comercialmente disponibles para ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), Quantikine human lipocalin-2/NGAL RD Systems y Human KIM-1 antigen detection BioAssay Works, acorde a las instrucciones del fabricante. También se analizó Hsp72 (heat shock protein 72) a través de Western blot, acorde a nuestras determinaciones previas.
- d) Se anotó si los pacientes requirieron terapia de reemplazo renal y número de sesiones
- e) El seguimiento finalizó cuando el paciente cumplió lesión renal aguda definida por criterios clínicos de elevación de creatinina sérica y disminución de gasto urinario, cumpla cinco días de seguimiento o sea dado de alta a su domicilio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como número total o proporciones. La distribución de las variables numéricas se determinó con la prueba de Shapiro-Wilk, las variables de distribución normal se expresaron con media y desviación estándar, las variables de distribución anormal, se expresaron como mediana y cuartiles (Q1 y Q3). Para comparar las variables categóricas se empleó chi cuadrada o Fisher, acorde a valores esperados. Para comparar variables numéricas se empleó T de Student o U de Mann-Whitney según su distribución. Se consideró un valor de $p < 0.05$ estadísticamente significativo. Se empleó SPSS 22.0 para el análisis estadístico y Graph Pad Prism 5 para la elaboración de gráficas.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Paciente oncológico críticamente enfermo

Paciente con cáncer, con alteración en uno o varios órganos o sistemas, capaz de causarle la muerte en algún momento de su evolución.

Cirugía mayor

Aquella que implique anestesia general, asistencia respiratoria, apertura de grandes cavidades (craneal, torácica o abdominal) exponiendo al paciente a hipoperfusión. Se considera periodo postquirúrgico inmediato a las primeras 24 horas.

Choque hipovolémico

Para fines de inclusión al presente estudio, se consideró a aquellos pacientes con choque hipovolémico, clase II en adelante, definido por American College of Surgeons Advance Trauma Life Support, como una pérdida sanguínea de 750ml en adelante o mayor al 15% del volumen circulante, frecuencia cardiaca mayor a 100 latidos por minuto, presión sanguínea normal o disminuida, presión de pulso

disminuida, frecuencia respiratoria mayor a 20 respiraciones por minuto, gasto urinario igual o menor a 20ml/h o alteración del estado mental (17).

Creatinina basal

Menor valor de creatinina en mg/dl, obtenido en los últimos tres meses, en condiciones estables (18).

Depuración calculada

Con el valor de creatinina basal se obtuvo la tasa de filtración glomerular, con la fórmula CKDEPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) usando las variables sexo, edad, valor de creatinina y raza *no-afroamericana* (19).

Terapia de reemplazo renal

Manejo de soporte en pacientes que tienen lesión renal aguda estadio 3 que en este caso se dará a base de hemodiálisis intermitente (20).

Choque séptico

Hipotensión inducida por sepsis (respuesta inflamatoria sistémica asociada a infección), que persiste a pesar de una resucitación hídrica adecuada, definida como 30ml/kg de cristaloides (21).

Insulto renal por isquemia/reperfusión:

Caída transitoria del flujo sanguíneo renal que produce daño estructural o funcional del riñón, seguida del restablecimiento del flujo renal, lo cual causa daño celular adicional (22).

Enfermedad renal crónica

Reducción en la tasa de filtrado glomerular durante un periodo mayor a tres meses. Los grados según KDIGO son (20):

- G1: TFG mayor o igual a 90 ml/min/1.73m²
- G2: TFG 60 a 89 ml/min/1.73m²
- G3a: TFG 45 a 59 ml/min/1.73m²

- G3b: TFG 30 a 44 ml/min/1.73m²
- G4: TFG 15 a 29 ml/min/1.73m²
- G5: TFG menor a 15 ml/min/1.73m² o terapia de reemplazo renal

Eventos adversos asociados con espironolactona

Un evento adverso es cualquier reacción adversa relacionada con el uso de espironolactona que se presente durante los tres días en que se administrará el fármaco y hasta 16.5 horas después, dada la posibilidad de que persistan metabolitos activos. Consideramos eventos adversos cualquiera de los siguientes (23):

- Diminución de la presión arterial. En la revisión más reciente realizada por Cochrane acerca del uso de espironolactona como antihipertensivo, que incluía a 137 pacientes, se encontró que la espironolactona produce una reducción en la tensión arterial cuando se emplean dosis entre 100 y 500 mg al día, la dosis de 25 mg no produjo un cambio significativo en la presión arterial (24).
- Hiperkalemia. En una cohorte de 974 pacientes que tomaban dosis de espironolactona entre 25 y 100 mg se encontró hiperkalemia en 0.72%; incidencia que no fue significativa en comparación con 1165 pacientes que no tomaban espironolactona que presentaron hiperkalemia en 0.76% (25).

En un grupo de 6575 pacientes que recibían espironolactona adicional a su tratamiento antihipertensivo se encontró que los factores predictores de riesgo para hiperkalemia fueron enfermedad renal crónica grave pre-existente, hiperkalemia basal, reducción de la tasa de filtrado glomerular de 30 ml/min/1.73m² y uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (26).

- Disminución de la tasa de filtrado glomerular. En 3945 pacientes sin enfermedad renal crónica previa, que recibían espironolactona adicional a su tratamiento antihipertensivo se observó una disminución del 30% de la tasa

de filtrado después de 4 semanas de uso con recuperación después de 8 semanas, ésta se atribuyó a una pobre monitorización de la función renal (23).

- Otros defectos descritos son náusea, dispepsia, somnolencia, ginecomastia en pacientes con tratamiento prolongado (23).

Medidas de prevención

Los efectos adversos clínicamente significativos se han relacionado con la dosis de espironolactona, su uso en pacientes con enfermedad renal crónica, uso concomitante de IECA, hiperkalemia previa a su administración, uso prolongado y monitorización ineficiente. Por tanto, realizaremos las siguientes medidas:

- En el presente estudio se empleó una dosis de 25 mg de espironolactona al día que no se ha relacionado con efecto antihipertensivo ni hiperkalemia.
- Entre los criterios de exclusión se cuenta enfermedad renal crónica KDOQI IV, terapia de reemplazo renal, pacientes que ya cuenten con lesión renal aguda o anuria.
- Se excluyó a aquellos pacientes que requieran del uso de IECA para su tratamiento.
- Se excluyó pacientes con potasio mayor a 5.1 mEq/L al momento de ingreso a UCI.
- Los pacientes de UCI como parte de su manejo tienen monitoreo hemodinámico continuo, así como medición diaria de electrolitos séricos y azoados que se tomó en cuenta para suspender la administración del fármaco experimental y garantizar el manejo oportuno de complicaciones.
- La duración del tratamiento fue menor de 72 horas, evitando así las complicaciones relacionadas con el uso de espironolactona a largo plazo.

VI. RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento, la unidad de cuidados intensivos del Instituto Nacional de Cancerología recibió a 130 pacientes provenientes de quirófano, de los cuales 85% presentaron evidencia clínica de hipoperfusión, cumpliendo con la definición de choque hipovolémico ATLS clase II (17).

En la figura 1 se observa gráficamente la inclusión de pacientes y los motivos por los que más del 80% de los pacientes no fueron incluidos en el estudio.

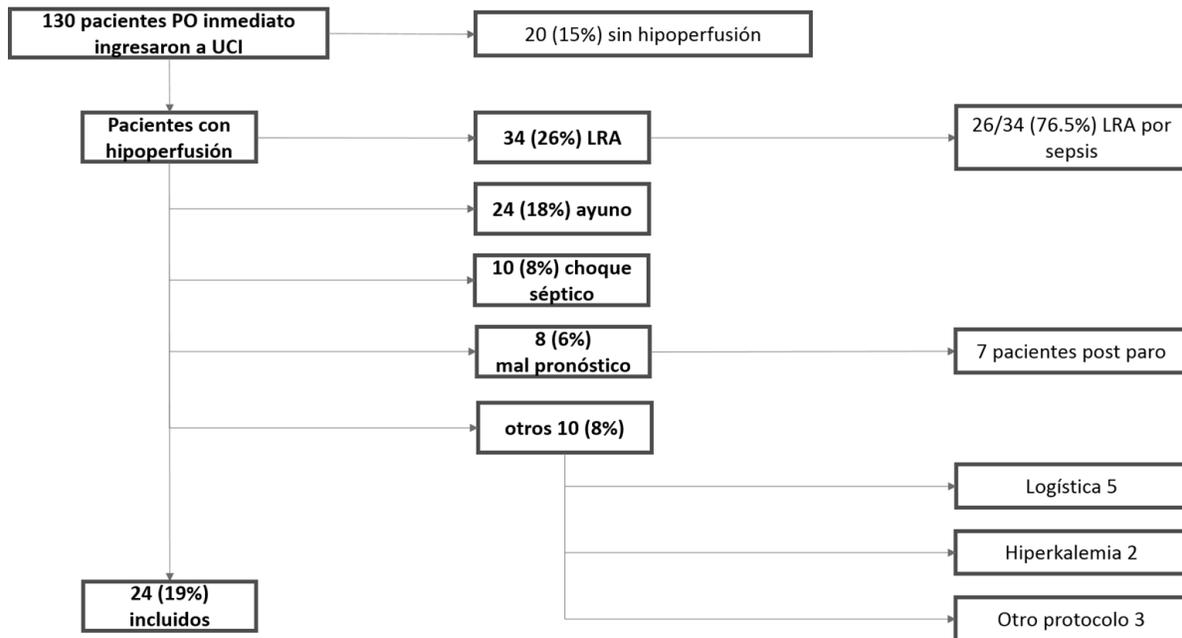


Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes durante el periodo de reclutamiento.

Incluimos ocho pacientes con sarcoma de tejidos blandos, seis con tumores ginecológicos, cuatro con neoplasia de tubo digestivo, dos con neoplasia de sistema nervioso central y cuatro con otros tipos de neoplasia.

Dado que, los pacientes oncológicos tienen múltiples factores para el desarrollo de enfermedad renal, como lisis tumoral, toxicidad por antineoplásicos y enfermedad

glomerular; no incluimos a pacientes con discrasias sanguíneas. Los seis pacientes incluidos, con historial de quimioterapia tenían al menos 25 días de haber recibido la última dosis de antineoplásico con una mediana de 125 días (48-485).

Al momento de la inclusión, ninguno de los pacientes tenía datos sugerentes de síndrome glomerular, en el examen general de orina inicial, solamente cinco pacientes presentaron 30 mg/dl (+) de proteínas totales en muestra aislada, el resto fue negativo; el promedio de eritrocitos fue 3 ± 2 eritrocitos por campo de alto poder y ningún paciente presentó eritrocitos dismórficos en la microscopía urinaria.

Las características basales de los pacientes incluidos, se muestran en la tabla 1, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con espironolactona y el grupo control.

TABLA 1. Características basales de los grupos

VARIABLE	Espironolactona (n=12)	Placebo (n=12)	Valor de p
Hombre (# pacientes)	6	5	1.0
Edad (años)	58.4 ± 12.73	55.3 ± 17.09	0.612
IMC	27.6 (25.7-27.9)	27.1 (22.7-29.3)	0.755
Comorbilidades y tratamientos previos			
Metástasis (# pacientes)	4	3	1.0
Quimioterapia (# pacientes)	4	2	0.640
DM2 (# pacientes)	3	1	0.590
HAS (# pacientes)	4	3	1.0
Cardiopatía (# pacientes)	1	3	0.590
IECA (# pacientes)	0	0	---
ARA2 (# pacientes)	2	1	1.0
Tiazidas (# pacientes)	2	1	1.0
Periodo transoperatorio			
Cavidad intervenida			
Cráneo	2	1	0.940
Abdomen	7	8	
Tórax	1	1	
Extremidades	2	2	
Solución salina (ml)	650 (75-1400)	450 (0- 1912)	0.843
Coloide (ml)	0 (0-875)	250 (0- 500)	0.671
Sangre transfundida (ml)	500 (0- 956)	505 (58- 871)	0.843
Plasmas (ml)	0.5 (0- 714)	0 (0- 576)	0.630
Hartmann (ml)	4306 ± 2085	3504 ± 2532	0.406
Duración de la cirugía (min)	348 ± 154	307 ± 147	0.513
Sangrado (ml)	1825 ± 1176	1908 ± 1617	0.887
Características al ingreso			
Ventilación mecánica (# pacientes)	7	7	1.000
Sodio (mEq/l)	136 ± 3.8	137 ± 2.7	0.184
Potasio (mEq/l)	3.95 ± 0.77	3.93 ± 0.51	0.951
Magnesio (mg/dL)	1.7 (1.5-1.9)	1.75 (1.5- 2.1)	0.630
pH al ingreso	7.307 ± 0.10	7.342 ± 0.58	0.316
Bicarbonato (mmol/L)	20.3 ± 4.7	21.7 ± 3.5	0.393
Lactato (mmol/l)	3.4 (1.7-6.6)	2.7 (1.6- 3.29)	0.319
Hemoglobina (g/dl)	11.1 ± 2.6	10.1 ± 1.7	0.255
Leucocitos (x 10 ⁹ /l)	10.5 (8.0- 19.3)	11.15 (7.8- 17.5)	0.932
Plaquetas (x 10 ⁹ /l)	202 (174-300)	188 (159-326)	0.671
Minutos al tratamiento	150 (60-420)	300 (90- 720)	0.160
Dosis de norepinefrina	0 (0-0.045)	0.30 (0- 0.075)	0.291
Lactato máximo	4.3 (2.6-6.7)	3.15 (2.28-6.43)	0.378
Función renal basal y al ingreso a UCI			
Creatinina basal (mg/dL)	0.75 ± 0.22	0.78 ± 0.26	0.805
CKDEPI (ml/min/1.73m ²)	94.3 ± 23.5	94.3 ± 20.7	1.000
Creatinina al ingreso a UCI	0.76 ± 0.26	0.81 ± 0.41	0.726
NGAL (ng/mg)	45.31 (16.97-109.13)	24.95 (7.17-51.84)	0.190
HSP72 (ng/mg)	8.07 (0.45- 20.51)	5.70 (0.66- 19.29)	0.755
KIM1 (ng/mg)	2.5 (1.21- 5.27)	3.18 (1.71- 5.17)	0.347
Análisis Estadístico: X ² o Fisher para las variables categóricas. T de Student para las variables de distribución normal. U de Mann-Whitney para las de distribución no paramétrica.			

PREVENCIÓN DE DAÑO RENAL

Para definir la ocurrencia de un episodio de LRA se emplearon, tanto el criterio de elevación de creatinina sérica como, la disminución de gasto urinario, propuestos por KDIGO. En el grupo tratado con espironolactona 6 de 12 pacientes presentaron LRA comparado con 7 de 12 pacientes en el grupo tratado con placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El grado máximo alcanzado de LRA, definida por ambos criterios no difirió entre ambos grupos. Al excluir la LRA grado 1, sólo tres pacientes por grupo presentaron LRA (grado 2 o 3), lo cual no mostró significancia estadística ($p=0.680$).

La creatinina sérica es un marcador de daño renal tardío, que se manifiesta 24 a 72 horas después del insulto renal, en el grupo tratado con espironolactona 2 pacientes elevaron creatinina sérica, en comparación con 3 pacientes en el grupo tratado con placebo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el análisis de biomarcadores tempranos de LRA, se observó que al momento de la inclusión, los pacientes del grupo tratado con espironolactona tenían una mediana mayor de NGAL que el grupo tratado con placebo, pese a que la distribución de las variables no fue estadísticamente significativa (45.21 vs 24.95, $p=0.190$). Durante los días de seguimiento, la mediana de NGAL disminuyó en ambos grupos, sin embargo, esta disminución es visiblemente mayor en el grupo tratado con espironolactona (tabla 2). El comportamiento individual en los valores de biomarcadores es uniforme entre los sujetos incluidos (ver Apéndice, figura A1).

De manera similar, la mediana de Hsp-72 al momento de la inclusión, fue mayor en el grupo tratado con espironolactona, aunque no alcanzó significancia estadística (8.07 vs. 1.13, $p=0.755$) y durante el seguimiento se observó disminución en ambos grupos (tabla 2).

Cabe mencionar que el comportamiento de KIM-1 fue diferente al de NGAL y Hsp72, ya que durante el seguimiento la mediana de KIM-1 se incrementó en el grupo tratado con espironolactona y disminuyó en el grupo tratado con placebo, de manera estadísticamente significativa (tabla 2).

Tabla 2. Desenlaces relacionados a función renal.

VARIABLE	Espironolactona (n=12)	Placebo (n=12)	Valor de p
LRA por creatinina y gasto urinario	6	7	0.682
Máximo grado alcanzado por creatinina y gasto urinario			
1	3	4	0.825
2	1	2	
3	2	1	
LRA definida sólo por creatinina	2	3	0.615
LRA definida sólo por gasto urinario	6	5	1.000
Hemodiálisis	1	0	1.000
NGAL (ng/mg), mediana (Q1, Q3)			
Día 1	45.31 (16.97-109.13)	24.95 (7.17-51.84)	0.190
Día 2	17.67 (12.84- 44.49)	21.91 (14.59-35.94)	0.525
Día 3	18.33 (5.94- 57.65)	16.76 (13.2-99.94)	0.487
HSP72 (U/mg), mediana (Q1, Q3)			
Día 1	8.07 (0.45- 20.51)	5.70 (0.66- 19.29)	0.755
Día 2	4.17 (1.57- 7.94)	1.13 (0.63- 4.26)	0.052
Día 3	2.79 (0.87- 3.89)	1.15 (0.31- 17.13)	0.551
KIM1 (ng/mg), mediana (Q1, Q3)			
Día 1	2.54 (1.21- 5.27)	3.18 (1.71- 5.17)	0.347
Día 2	5.07 (2.48- 8.62)	2.44 (1.46-4.63)	0.045*
Día 3	5.37 (2.51-10.78)	2.35 (1.38-3.82)	0.008*
Análisis Estadístico: χ^2 o Fisher para las variables categóricas. U de Mann-Whitney para las variables numéricas. *significancia estadística, valor de $p < 0.05$.			

Dado el comportamiento observado en los diferentes biomarcadores de daño tubular, se analizó el cambio porcentual, en el nivel de biomarcador del momento de la inclusión a las 48 horas de seguimiento (tabla 3).

Se observó que la disminución porcentual de NGAL, durante el seguimiento fue significativamente mayor en el grupo tratado con espironolactona ($p=0.032$), en comparación con el grupo tratado con placebo. No se observaron diferencias en los niveles de Hsp72 ($p=0.755$) y el comportamiento de KIM-1 resulta opuesto al de NGAL, mostrando un incremento porcentual estadísticamente significativo en el grupo tratado con espironolactona, en comparación con placebo ($p=0.001$).

Tabla 3. Porcentaje de cambio en el valor de biomarcador del inicio al final del seguimiento.

VARIABLE	Espironolactona (n=12)	Placebo (n=12)	Valor de p
NGAL (mediana, Q1-Q3)	-68 (-84 a +75)	+57 (-32 a +130)	0.032*
HSP72 (mediana, Q1-Q3)	-26 (-88 a +340)	-44 (-77 a +44)	0.755
KIM1 (mediana, Q1-Q3)	+159 (+48 a +315)	-33 (-49 a +21)	0.001*

Tabla 4. Porcentaje de cambio en el valor de biomarcador del inicio al final del seguimiento. U de Mann-Whitney. * significancia estadística, valor de p<0.05

Los cambios porcentuales en el nivel de los diferentes biomarcadores se muestran gráficamente en la figura 2.

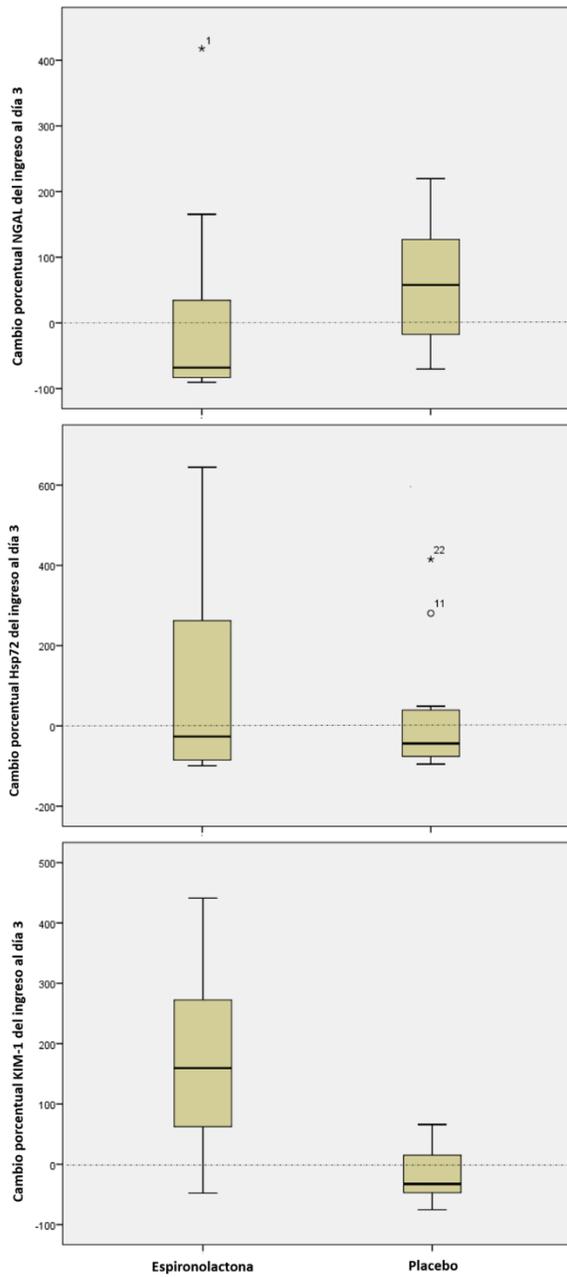


Figura 2. Cambio porcentual en los niveles de NGAL, Hsp72 y KIM1 al día 3, en comparación con el valor inicial. La gráfica de cajas y bigotes muestra las medianas, Q1, Q3 y valores extremos de ambos grupos.

SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACIÓN DE ESPIRONOLACTONA

Los pacientes incluidos en el presente estudio se consideran críticamente enfermos y con inestabilidad hemodinámica al momento de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Dado que, la espironolactona es un fármaco potencialmente hipotensor y ahorrador de potasio, analizamos su influencia en el número de días con requerimiento de aminas vasopresoras; en este caso el único fármaco vasopresor administrado durante la estancia en la UCI fue norepinefrina y no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

Por otra parte, el nivel de lactato al ingreso, marcador de perfusión, una vez que se administran soluciones parenterales y se mantiene una presión de perfusión adecuada, se espera que el lactato disminuya en las primeras 24 horas, a este respecto, la administración de espironolactona no alteró la depuración de lactato a las 24 horas, expresada como “delta de lactato” (ver Apéndice, figura A2).

Pese al potencial efecto ahorrador de potasio de la espironolactona, no se observaron diferencias en los niveles de potasio máximo alcanzado durante cinco días de seguimiento, en comparación con el grupo placebo. Ningún paciente presentó hiperkalemia durante cinco días de seguimiento (ver Apéndice, figura A3).

Los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y los días de estancia postquirúrgica total (la suma de los días en UCI y en hospitalización después de cirugía) no fueron diferentes entre los grupos.

La mediana de balance hídrico acumulado, durante la estancia postquirúrgica total después de la cirugía, es visiblemente menor en el grupo que recibió espironolactona, sin embargo, la distribución no es estadísticamente significativa. Los resultados del análisis estadístico se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Comparación de parámetros de seguridad y días de estancia.

VARIABLE	Espironolactona (n=12)	Placebo (n=12)	Valor de p
Días con norepinefrina	0 (0-3)	1 (0- 3)	0.590
Delta de lactato a las 24h	2.95 (1.7- 4.2)	2.4 (1.6- 4.6)	0.843
Potasio máximo	4.3 ± 0.53	4.4 ± 0.12	0.495
Estancia en UCI	2 (2-6)	2 (1- 4)	0.410
Estancia hospitalaria total	5 (5-8)	5 (2 -12)	1.000
Balance hídrico acumulado	157 (-1829 a 4366)	944 (-1021 a 3915)	0.630

Análisis Estadístico: T de Student para las variables de distribución normal. U de Mann-Whitney para las de distribución no paramétrica.

VII. DISCUSIÓN

La principal causa de lesión renal aguda en pacientes quirúrgicos es el daño tubular por isquemia y reperfusión (3), los pacientes oncológicos, además de estar expuestos a los insultos renales comunes a toda la población, tienen factores de riesgo relacionados con la enfermedad neoplásica o su tratamiento (7, 8), uno de estos riesgos es la cirugía oncológica que implica la resección amplia de órganos situados en grandes cavidades (cráneo, tórax y abdomen), el uso de ventilación mecánica y anestésicos generales (3), que condicionan eventos de hipotensión transoperatoria, los cuales, dependiendo de su duración y de los factores predisponentes en el paciente, incrementan el riesgo de lesión renal aguda (5).

Aquellos pacientes que sufren de hipoperfusión durante el evento transoperatorio y que requieren de atención en la unidad de cuidados intensivos en el periodo postquirúrgico inmediato tienen una mayor incidencia de lesión renal aguda (3, 15).

El papel de la aldosterona, como mediador de vasoconstricción, apoptosis y estrés oxidativo en la lesión renal aguda de origen isquémico se ha demostrado por nuestro grupo en estudios experimentales (4, 9, 10). El bloqueo de la acción mineralocorticoide ha demostrado disminuir estas alteraciones en modelos animales con administración de espironolactona o adrenalectomía (9, 11). También hemos demostrado en pacientes sometidos a trasplante renal una disminución en

la producción de radicales libres en orina (12). Sin embargo, como medida profiláctica en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular los resultados han sido contradictorios (13).

El presente estudio piloto, se realizó con la intención de explorar la factibilidad y seguridad de la administración de espironolactona como una medida de prevención de lesión renal aguda en pacientes sometidos a un insulto renal isquémico no previsto, similar al observado en el modelo animal donde se practicaba pinzamiento de la arterial renal, seguido de la administración de espironolactona (14).

Respecto a la factibilidad del estudio, es importante mencionar que, a pesar de que cerca de la mitad de los pacientes que ingresan a la Unidad de cuidados intensivos del INCan provienen de quirófano, fuimos capaces de reclutar solamente al 21% de los pacientes con evidencia de hipoperfusión, dado que más de una cuarta parte ya cursa con lesión renal aguda al momento del ingreso y la administración de medidas profilácticas resulta fútil.

La segunda causa de que los pacientes no ingresaran al protocolo, es la indicación de ayuno estricto en el postquirúrgico de cirugía en gastrointestinal, lo cual resulta una limitante para la administración de espironolactona por vía enteral y habrá de tomarse en cuenta en la planeación de estudios subsecuentes.

En cuanto al desenlace de lesión renal aguda, definida por criterios clínicos, manifestados por elevación de creatinina sérica y disminución de gasto urinario, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Pese a que los marcadores tradicionales son de utilidad para la clasificación y pronóstico de la lesión renal aguda (18), en la actualidad se conoce que estos marcadores son manifestaciones tardías después del insulto renal, en este caso consideramos que las medidas instauradas después del insulto isquémico, pudieran no reflejarse en cambios en la creatinina sérica o en el gasto urinario durante el seguimiento, por lo que, el análisis de biomarcadores urinarios pudiera ofrecernos mayor información, ya que éstos son capaces de reflejar cambios dinámicos en la recuperación tubular (18, 27).

Respecto al comportamiento de NGAL en las muestras seriadas, observamos que el grupo tratado con espironolactona mostró una mediana de biomarcador aparentemente mayor que el grupo placebo (no significativa), pese a que no existen diferencias en las variables clínicas o de laboratorio al momento de la inclusión.

En los modelos animales previamente comentados, observamos que, la administración de espironolactona reduce significativamente los niveles urinarios de Hsp-72, mientras que, en el presente estudio, encontramos que el grupo tratado con espironolactona presentaba niveles urinarios mayores de este biomarcador al momento de la inclusión. Aunque en los dos grupos los niveles urinarios de Hsp72 disminuyeron progresivamente, el delta de cambio fue mayor en el grupo tratado con espironolactona.

Durante el seguimiento, los valores de los biomarcadores NGAL y Hsp-72 disminuyeron progresivamente en los dos grupos, sin embargo, el grupo que recibió espironolactona presentó una mayor disminución porcentual de NGAL, que fue estadísticamente significativa ($p=0.032$), en comparación con el grupo placebo, reflejando un posible efecto de la espironolactona en la recuperación del daño tubular renal.

Cabe mencionar que el comportamiento del biomarcador KIM-1, que durante el seguimiento se incrementó en ambos grupos, contrastó con lo que ocurre con NGAL y Hsp72. Este incremento fue incluso estadísticamente mayor en el grupo que recibió espironolactona.

Estos hallazgos pudieran explicarse parcialmente, por el patrón de expresión de los biomarcadores urinarios, donde NGAL se eleva inmediatamente después del insulto renal y desciende en las siguientes horas en pacientes con lesión renal aguda y KIM-1 se eleva hasta tres horas después del insulto renal y alcanza su pico máximo después de las 24 horas, como se ha demostrado en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (28).

Por otra parte, KIM-1 no solamente es una molécula que expresa daño renal dado que, en modelos animales de LRA tóxica e isquémica, una vez que se ha producido

un insulto renal, la expresión de la proteína KIM-1 y de su receptor de fosfatidilserina en las células del epitelio tubular renal, favorece la fagocitosis de las células apoptóticas y de los lípidos oxidados. La fagocitosis ayuda a su vez, al aclaramiento de detritos celulares y evita la obstrucción luminal, disminuyendo también la necesidad de que el lumen tubular sea infiltrado por células fagocíticas profesionales (macrófagos y células dendríticas). Además, KIM-1 es un contrarregulador de la respuesta inmune innata, ya que actúa disminuyendo la respuesta del factor NF- κ B y la expresión de TLR4, reduce la producción de citosinas inflamatorias y la activación de macrófagos. Es decir que, la expresión de KIM-1 se relaciona con la disminución del ambiente inflamatorio, actuando como una defensa de las células tubulares proximales ante el insulto renal (29).

En conjunto, la expresión de biomarcadores urinarios observada, pudiera estar en relación a que, los pacientes incluidos en el grupo experimental presentaban mayor daño tubular al momento de la inclusión, manifestado por una rápida elevación de NGAL y Hsp72, el resto de características de los pacientes al momento de la inclusión no muestran diferencia estadísticamente significativa, probablemente en relación al tamaño de la muestra. Sin embargo, se observa una diferencia estadísticamente significativa en la reducción porcentual en el valor de NGAL durante los días 1 a 3 en el grupo tratado con espironolactona.

Por otra parte, en el grupo tratado con espironolactona se observó una mayor expresión de KIM-1, dado que el bloqueo del receptor mineralocorticoide ha demostrado reducir el estrés oxidativo, este hallazgo podría estar en relación con una respuesta antiinflamatoria mediana por KIM-1, favorecida por espironolactona, sin embargo, estos hallazgos requieren ser estudiados en más detalle.

En el presente estudio observamos que la administración de espironolactona no alteró la reducción de lactato a las 24 h del ingreso, ni incrementó el número de días con requerimiento de vasopresor necesario para mantener tensión arterial media igual o mayor a 70 mmHg.

La aparición de hiperkalemia es uno de los efectos adversos que requieren mayor vigilancia al momento de administrar diuréticos ahorradores de potasio y en el

presente estudio, los valores de potasio no fueron diferentes en el grupo tratado con espironolactona, en comparación con placebo.

VIII. CONCLUSIONES

En este estudio piloto se observó que la administración de espironolactona a pacientes críticamente enfermos, en el postquirúrgico inmediato de cirugía oncológica mayor, sólo fue posible en 21% de los casos, dado que un número importante de estos pacientes tiene contraindicación para el uso de la vía enteral y una cuarta parte, ya tiene lesión renal aguda al momento del ingreso.

En el grupo tratado con espironolactona no se observó una reducción clínicamente significativa en la incidencia de lesión renal aguda, sin embargo, en este grupo existe una tendencia a presentar mayores niveles de biomarcadores urinarios de daño tubular agudo al momento de la inclusión, que pudiera estar en relación con lesión renal aguda subclínica. Por tanto, es necesario determinar el comportamiento de estos biomarcadores en las diferentes etapas de la lesión renal aguda en este grupo de pacientes, de tal manera que se determine el momento ideal para realizar una intervención terapéutica antes de la lesión renal, a considerarse en estudios posteriores.

Por otra parte, en los pacientes incluidos, la administración de espironolactona fue bien tolerada ya que no perpetuó el requerimiento de vasopresores, no alteró la disminución de lactato en las primeras 24 h de estancia en la UCI y el grupo tratado con espironolactona, no presentó mayores niveles de potasio sérico en comparación con el grupo tratado con placebo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: whats the prognosis?. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7 (4): 209-217.
2. Coca SG, Singanamala S, Parick CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442-448.
3. Meersch M, Schmidt C, Zarbock A. Perioperative acute kidney injury: an under-recognized problem. *Anesth Analg.* 2017; 125 (4): 1223-1232.
4. Miyata K, Rahman M, Shokoki T et al. Aldosterone stimulates reactive oxygen species production through activation of NADPH oxidase in rato mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2906-2912.
5. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, et al. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2015; 123: 515-523.
6. Bihorac A, Yavas S, Subbiah S, et al. Long-term risk of mortality and acute kidney during hospitalization after major surgery. *Ann Surg.* 2009; 249: 851-858.
7. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, et al. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011; 22 (4): 399-406.
8. Pani A, Porta C, Cosmai L, et al. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. *J Nephrol.* 2016, 29: 143-152.
9. Darmon M, Cioldi M, Thiery G, et al. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care.* 2006, 10 (2): 211.
10. Ramírez V, Trujillo J, Valdes R, et al. Adrenalectomy prevents renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol.* 2009; 297: F932-F942.
11. Feria I, Pichardo I, Patricia J, et al. Therapeutic benefit of spironolactone in experimental chronic cyclosporine A nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2003; 63: 43-52.

12. Mejía-Vilet JM, Ramírez V, Cruz C, et al. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 293: F78-F86.
13. Ojeda- Cervantes M, Barrera-Chimal J, Alberú J, et al. Mineralocorticoid receptor blockade reduced oxidative stress in renal transplant recipients: a double-blind, randomized pilot study. *Am Nephrol*. 2013; 37: 481-490.
14. Barba-Navarro R, Tapia-Silva M, Garza-García C, et al. The effect of spironolactone on acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2017; 69 (2): 192-199.
15. Sánchez-Pozos K, Barrera-Chimal J, Garzón-Muvdi J, et al. Recovery from ischemic acute kidney injury by spironolactone administration. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27
16. Córdova-Sánchez BM, Herrera-Gómez A, Ñamendys-Silva SA. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 6805169. Epub 2016 Oct 10.
17. Julious SA. Sample size of 12 per group rule of thumb for a pilot study. *Pharmaceut. Statist* 2005; 4: 287-291
18. American College of Surgeons Committee on Trauma: Advanced Trauma Life Support for Doctors-Student Course Manual. 8th edition. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2008.
19. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:19-36.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150 (9): 604-612.
21. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1 -150.
22. Dellinger RP, Levey MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41 (2): 580-637.

23. Bobadilla NA. Pathophysiological role of aldosterone in acute renal failure. *Rev Invest Clin* 2007; 59: 470-480.
24. Kolkhof P, Borden SA. Molecular pharmacology of the mineralocorticoid receptor: Prospects for novel therapeutics. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 350 (2): 310-317.
25. Batterink J, Stabler SN, Tejani AM, et al. Spironolactone for hypertension. *Cochrane database Syst Rev* 2010; 8: CD008169.
26. Plovanich M, Weng QY, Mostaghini A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol* 2015; doi: 10.1001/jamadermatol.2015.34.
27. Gwoo S, Kim YN, Shin HS, et al. Predictors of hyperkalemia risk after hypertension control with aldosterone blockade according to the presence or absence of chronic kidney disease. *Nephron Clin Prac* 2014; 128 (3-4): 381 - 386.
28. Morales-Buenrostro LE, Salas-Nolasco O, Barrera-Chimal J, et al. Hsp72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients. *Plos One* 2014; 9 (Issue 10) e109407.
29. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (5): 873-82.
30. Yang Li, Brooks CR, Xiao S, et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney. *J Clin Invest*. 2015; 125 (4): 1620-36.

X. APÉNDICE

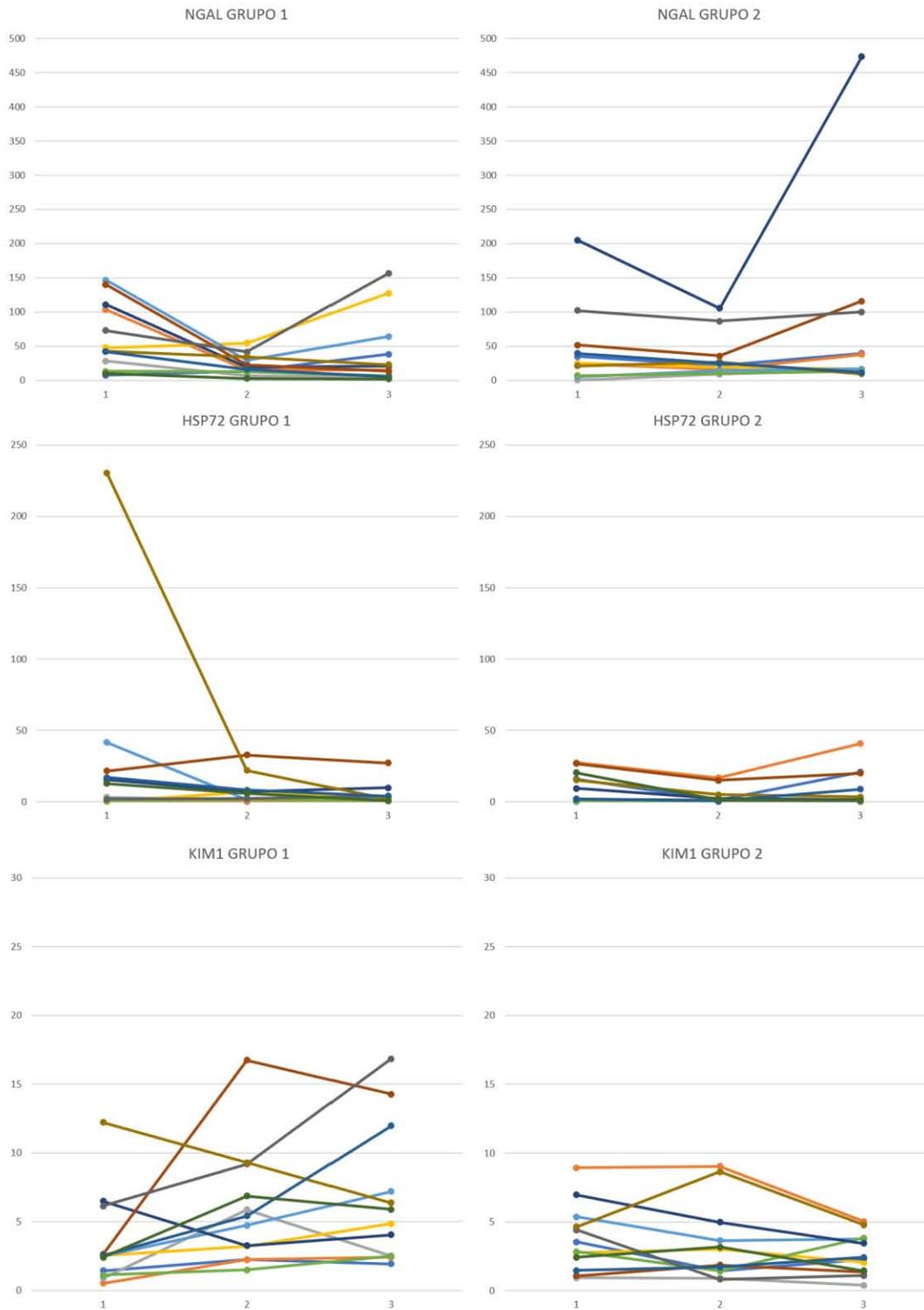


Figura A1. Comportamiento individual del nivel de biomarcadores tempranos de lesión renal aguda.

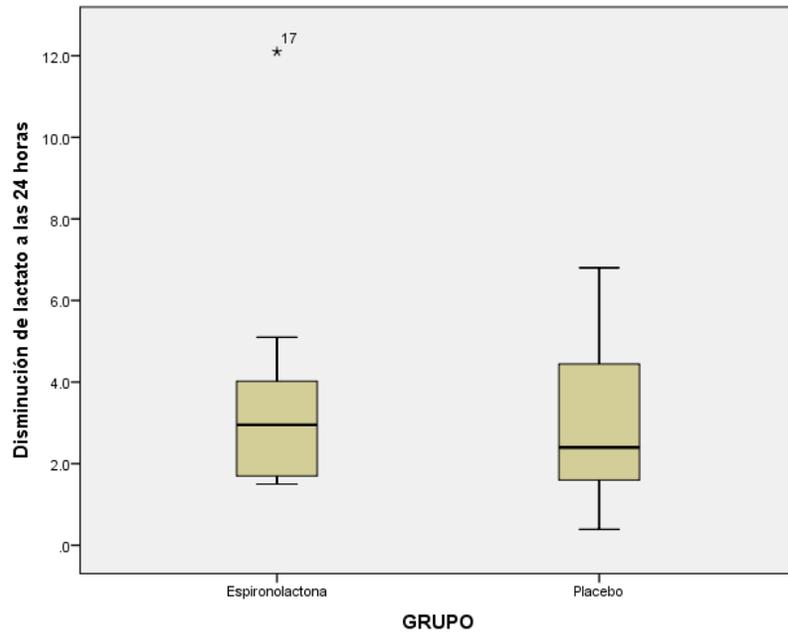


Figura A2. Disminución de lactato (delta lactato) a las 24 horas de la inclusión. Mediana 2.96 (1.7-4.2) en el grupo de espironolactona vs 2.4 (1.6-4.6) en el grupo placebo ($p=0.843$).

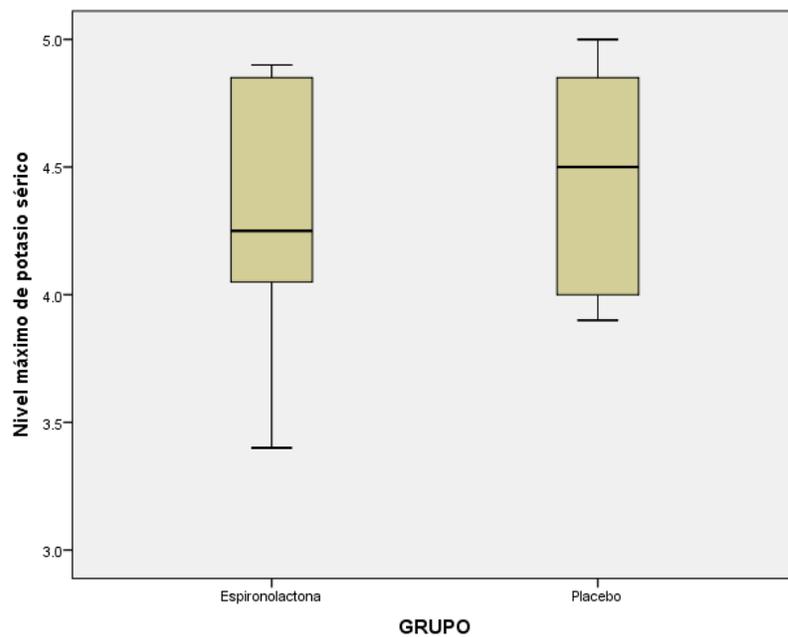


Figura A3. Valor máximo de potasio sérico registrado durante 5 días de seguimiento, en el grupo tratado con espironolactona, media 4.3 ± 0.53 vs 4.4 ± 0.12 en el grupo control ($p=0.495$).

XI. LISTA DE TABLAS, FIGURAS Y LEYENDAS

1. Tabla 1. Características basales de los grupos. χ^2 o Fisher para las variables categóricas. T de Student para las variables de distribución normal. U de Mann-Whitney para las de distribución no paramétrica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.
2. Tabla 2. Desenlaces relacionados a función renal. χ^2 o Fisher para las variables categóricas. U de Mann-Whitney para las variables numéricas. *significancia estadística, valor de $p < 0.05$.
3. Tabla 3. Porcentaje de cambio en el valor de biomarcador del inicio al final del seguimiento. U de Mann-Whitney. * significancia estadística, valor de $p < 0.05$
4. Tabla 4. Comparación de parámetros de seguridad y días de estancia. T de Student para las variables de distribución normal. U de Mann-Whitney para las de distribución no paramétrica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas.
5. Figura 1. Diagrama de inclusión de pacientes durante el periodo de reclutamiento.
6. Figura 1. Cambio porcentual en los niveles de NGAL, Hsp72 y KIM1 al día 3, en comparación con el valor inicial. La gráfica de cajas y bigotes muestra las medianas, Q1, Q3 y valores extremos de ambos grupos.
7. Figura A1. Comportamiento individual del nivel de biomarcadores tempranos de lesión renal aguda.
8. Figura A2. Disminución de lactato (delta lactato) a las 24 horas de la inclusión. Mediana 2.96 (1.7-4.2) en el grupo de espironolactona vs 2.4 (1.6-4.6) en el grupo placebo ($p = 0.843$).

9. Figura A3. Valor máximo de potasio sérico registrado durante 5 días de seguimiento, en el grupo tratado con espironolactona, media 4.3 ± 0.53 vs 4.4 ± 0.12 en el grupo control ($p=0.495$)