

¿El tratamiento con espironolactona incrementa el efecto de IECAS y ARAII en el control de la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con ERC?



S. Bianchi, R. Bigazzi, V. M. Campese

Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* 2006; 70: 2116-2123

Análisis crítico: A. Ramos / C. Caramelo

Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz-Capio. Madrid.

 **Tipo de Diseño y Seguimiento:** Estudio prospectivo y aleatorizado. Seguimiento: un año. Un 5% de pacientes no completaron el estudio.

 **Asignación:** Aleatorizado por sistema informático.

 **Enmascaramiento:** Estudio abierto para médicos y pacientes.

 **Ámbito:** Spedali Riuniti de Livorno, Italia.

 **Pacientes:** Participaron 165 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), elegidos entre 400 sujetos de consulta. Criterios de inclusión: diagnóstico clínico de glomerulonefritis (GN) crónica idiopática (basado en proteinuria > 1g/g creatinina sin evidencia de enfermedad sistémica). En 62 pacientes se diagnosticó por biopsia renal (33 IgA, 5 GN membranoproliferativa, 14 GN focal-esclerosante, 8 GN membranosas, 2 vasculitis microscópicas). Características poblacionales: edad 54,7 ± 0,8 años, 64% varones, IMC 24,9 ± 0,2 kg/m², 25% de fumadores, presión arterial sistólica (PAS) 132,3 ± 0,5 mmHg, presión arterial diastólica (PAD) 78,3 ± 0,3 mmHg, tasa de filtrado glomerular renal estimada (FGRe) mediante la fórmula MDRD 62,3 ± 1,6 ml/min/1,73 m² (rango 34-116 ml/min/1,73 m²), proteinuria 2,1 ± 0,05 (rango 1-3,9 g/g creatinina), potasio plasmático 4,3 ± 0,03 mEq/L, aldosterona basal 132,2 ± 4,7 pg/ml. **Exclusiones:** diabetes mellitus, hipertensión renovascular, enfermedades secundarias glomerulares, tumores malignos, infarto agudo de miocardio o ictus en los 6 meses precedentes al estudio, fracaso cardíaco, disfunción hepática, potasio sérico > 5 mEq/L, FGR < 30 ml/min/1,73 m² e historia de alergia a inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECAS) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), tratamiento con esteroides, antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores.

 **Intervención:** Grupo control: terapia convencional con IECA o ARAII. Grupo experimental: terapia convencional más espironolactona 25 mg/d.

 **Variables de resultado:** Índice proteinuria/creatinina y Filtrado glomerular estimado a 1, 3, 6, 9, 12 meses de iniciado el estudio. Potasio sérico, aldosterona, presión arterial.

 **Tamaño muestral:** No hay constancia expresa del tamaño muestral estimado como necesario antes del comienzo del estudio.

Promoción: Financiación de origen privado, sin participación de compañías farmacéuticas.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Los grupos se estratificaron según tratamiento convencional o tratamiento convencional más espironolactona. Características basales de ambos grupos: similares.

Variables	Grupo Control Tratamiento convencional	Grupo experimental Idem + espironolactona
Presión arterial (mmHg)		
PAS basal	131 ± 0,6	132,9 ± 0,8
PAD basal	78,1 ± 0,4	78,5 ± 0,5
PAS 12 meses	130,2 ± 0,6	126,9 ± 0,8 ^{b,c}
PAD 12 meses	77,3 ± 0,5	75,6 ± 0,5 ^{b,d}
Filtrado glomerular renal estimado (ml/min/1,73 m²)		
Basal	62,2 ± 2,1	56,4 ± 2,3
12 meses	62,4 ± 2,4 ^b	58,6 ± 2,6 ^a
% reducción vs basal. Todos	-9,0 ± 0,6 ^{b,i}	-6,2 ± 0,7 ^b
FGR < 60ml/min	-13,5 ± 0,7 ^s	-8,1 ± 0,9 ^s
FGR > 60ml/min	-5,7 ± 0,7 ⁱ	-3,9 ± 0,7 ⁱ
Potasio sérico (mEq/l)		
Basal	4,2 ± 0,03	4,2 ± 0,04
12 meses	4,3 ± 0,05	5,0 ± 0,05 ^{b,c}
Proteinuria		
Basal todos	2,0 ± 0,07	2,1 ± 0,08
FCRe < 60 ml/min	2,17 ± 0,08	2,33 ± 0,09
FCRe > 60 ml/min	1,82 ± 0,07 ^f	1,84 ± 0,08 ^f
1 mes todos	2,0 ± 0,07	1,49 ± 0,06 (-26,9%) ^e
FCRe < 60 ml/min	2,16 ± 0,08	1,62 ± 0,09 (-29,8)
FCRe > 60 ml/min	1,89 ± 0,07	1,31 ± 0,07 (-22,8%) ^e
12 meses todos	2,11 ± 0,08	0,89 ± 0,06 (-54,2%) ^e
FCRe < 60 ml/min	2,19 ± 0,09	0,88 ± 0,09 (-62,2%) ^e
FCRe > 60 ml/min	1,99 ± 0,08	0,93 ± 0,09 (-42,9%) ^f

^a p < 0,05 vs basal. ^b p < 0,001 vs basal. ^c p < 0,001 vs terapia convencional. ^d p < 0,03 vs terapia convencional. ^e p < 0,001 vs proteinuria basal. ^f p < 0,01 vs pacientes con TFGe < 60 ml/min. ^s p < 0,001 vs TFGe basal. ^h p < 0,001 vs basal. ⁱ p < 0,01 vs pacientes con TFGe < 60 ml/min.

Variables Secundarias

La reducción de la proteinuria no se relacionó con cambios en PA. Los niveles basales de aldosterona se correlacionan significativamente con la proteinuria y con el porcentaje de reducción de ésta tras el tratamiento con espironolactona: la proteinuria descendió más en pacientes con mayores niveles de aldosterona. La proteinuria y aldosterona basales fueron menores en los pacientes con IECAs y ARAII combinados que con los que tenían un solo fármaco. El FG del grupo con espironolactona disminuyó de forma significativa a las 4 semanas de tratamiento, permaneciendo estable el resto del seguimiento. Al final del año, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos, aunque el porcentaje de descenso del FG fue menor en los tratados con espironolactona.

Efectos Secundarios

No completan el estudio: 9 enfermos: 4 controles (2 perdidos y 2 hiper-potasemia) y 5 grupo espironolactona: 4 hiperpotasemia > 5,5, y 1 ginecomastia (+ otros 5 casos leves).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La espironolactona reduce la excreción urinaria de proteínas en pacientes con ERC y tratados durante al menos 12 meses con IECAs o ARAII.

CLASIFICACIÓN

Espironolactona. Proteinuria. Función renal. IECA. ARAII. Aldosterona. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

COMENTARIOS

El artículo se centra en examinar si la adición de espirolactona proporciona una ventaja significativa respecto al uso de IECAs o ARAII. Los autores presentan un estudio con seguimiento a un año, en el que se demuestra la capacidad de la espirolactona para disminuir la proteinuria en ERC. Primero en su género en nefropatías no diabéticas, el estudio es una continuación de un trabajo previo¹ en el que se demostraba la disminución de proteinuria en enfermos con ERC a las 8 semanas de tratamiento con espirolactona.

Se constata que la reducción de proteinuria no es un efecto de la disminución de PA. Es destacable que se muestran niveles basales de aldosterona, siendo uno de los pocos estudios en proporcionarlos. Estos niveles fueron mayores en los pacientes tratados sólo con IECA o ARAII que con los dos fármacos en combinación. En este último grupo, la proteinuria fue menor; todo ello es congruente con una mayor supresión del SRAA, que no afecta a la PA. Es, sin embargo, llamativo el alto coeficiente de correlación observado entre los niveles de aldosterona basales y la proteinuria, con $r = 0,766$ ($p < 0,0001$).

En cuanto a las limitaciones metodológicas del estudio, resaltamos que es de una duración y con un número de pacientes no suficientemente amplios a la hora de establecer un beneficio claro del tratamiento con espirolactona en enfermos con ERC. Esto es de interés especial en lo concerniente a la función renal, en la que no son esperables cambios críticos en un periodo tan limitado de tiempo. Al no existir grupo placebo, aumentan las posibilidades de sesgo. En el diseño metodológico, se utilizan medidas de filtrado glomerular estimado, no medidas directas de aclaramiento de creatinina, cistatina o similares. Este hecho plantea el interrogante de si, dado el amplio rango de función renal de los pacientes que se estudian: 34-116 ml/min, puede valorarse la FGR en todos ellos con la misma precisión. Un punto favorable a resaltar es que la fórmula MDRD, que no utiliza el peso corporal para el cálculo, es teóricamente una elección mejor para la estimación de la FGR en

pacientes proteinúricos, que pueden tener variaciones de peso importantes como consecuencia de la reabsorción de edemas. En este supuesto, la fórmula de Cockcroft-Gault sería menos apropiada. Dados estos posibles inconvenientes, los resultados obtenidos habrían ganado fiabilidad si se dispusiera de medidas de aclaramiento medido.

El punto central del estudio es que el tratamiento con espirolactona ofrece un valor agregado a la terapia combinada. Aquí, pueden suscitarse las siguientes cuestiones: a) si bien la proteinuria se relaciona linealmente con los niveles basales de aldosterona, no se dan datos acerca del uso de diuréticos; así, podría pensarse que la aldosterona elevada es secundaria a una mayor terapia diurética en pacientes con más proteinuria. En este sentido, habría sido relevante que se incorporase la variable «uso de diuréticos» al análisis estadístico. b) El hecho de que la proteinuria disminuya al mes de tratamiento con espirolactona, es altamente sugestivo de que pueda no tratarse de un efecto antifibrótico; en cambio, sí podría ser hemodinámico, dados los cambios en FGR (ver nota clínica). c) No se proporcionan datos acerca de la proteinuria de los pacientes que respondían a la espirolactona (23 entre 78). d) No se comenta que el aumento de potasio sérico en los pacientes con espirolactona ocurra solamente tras 12 meses de tratamiento. Intuitivamente, tenderíamos a considerar que el efecto electro-lítico tendría que ser más temprano. e) No se proporcionan tipos y dosis de IECA y ARAII, por lo que no puede valorarse la posible influencia de los mismos.

Entre los efectos secundarios, sólo se objetivó ginecomastia en 6 pacientes, con necesidad de abandono del fármaco y del estudio en solo uno de ellos.

REFERENCIAS

1. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 45-51.

CONCLUSIONES de los REVISORES

La adición de dosis bajas de espirolactona potencia el efecto anti-proteinurico de IECAs y ARA2 en nefropatías no diabéticas. El estudio detecta una reducción inicial de función renal en relación al tratamiento con espirolactona que se mantiene estable en el tiempo del estudio.

NOTAS CLÍNICAS

EFFECTOS ANTIFIBRÓTICOS DE LA ALDOSTERONA

(A. Ramos, C. Caramelo)

El interés actual en el bloqueo de aldosterona deriva fundamentalmente de sus posibles efectos antifibróticos. Esta línea de interpretación ha tenido un gran estímulo a partir del estudio RALES¹. En este estudio se sostenía que el 35% de reducción en el riesgo de hospitalización por empeoramiento del fracaso cardíaco en pacientes tratados con espirolactona podría atribuirse a la capacidad de este fármaco para reducir la fibrosis miocárdica y vascular. El estudio RALES se diseñó sobre la base de trabajos concluyentes de experimentación animal, en los que se identificó un papel relevante del bloqueo aldosterónico en el control de efectos profibróticos². En ratas tras infarto de miocardio, la producción de aldosterona aumenta significativamente, y es un componente importante de la fibrosis asociada al infarto. Esta producción local, que existe igualmente en otros tejidos, como el riñón, cerebro y vasos sanguíneos, se asocia a la existencia del receptor mineralocorticoide a estos niveles. La activación por aldosterona en estos tejidos ocurre en minutos, a través de mecanismos de señalización todavía no bien definidos, pero que no implican transcripción génica («no genómicos») y que son independientes de la activación del receptor mineralocorticoide. Estos efectos incluyen, fundamentalmente, incremento de matriz extracelular y fibrosis, inflamación, estimulación de la producción de radicales libres de O², crecimiento y proliferación celulares. Las vías de señalización del daño mediado por aldosterona, fundamentalmente a nivel renal, no están completamente aclaradas, aunque es importante destacar la capacidad de activación por aldosterona de la vía de quinasas asociada a mitógenos (MAPK); la producción de moléculas inflamatorias (osteoponti-

na, proteína quimiotáctica de Monocitos —MCP-1—, interleucina-6 —IL-6— e interleucina-1 —IL-1—); capacidad (al menos *in vitro*) de aumentar la producción de colágeno I-IV y la activación, directa o indirecta, del sistema fibrinolítico a través del aumento del inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1). Estudios experimentales con antagonistas de la aldosterona han demostrado su capacidad de interferir con estos mecanismos.

Los hallazgos del estudio RALES en cuanto al enlentecimiento de la fibrosis cardiovascular han generado extensiones al campo nefrológico. Los trabajos actuales en humanos se han centrado en valorar la capacidad de los fármacos antialdosterónicos como reductores de proteinuria esta última considerada como un fenómeno relacionado con la fibrosis renal. Los estudios disponibles en humanos han objetivado una mejora de la proteinuria, pero no proporcionan resultados respecto a si ha ocurrido o no una disminución de fibrogenesis a nivel renal. En este sentido, sería de interés disponer de algún marcador urinario de fibrosis que permita monitorización³.

REFERENCIAS

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
2. Weber KT, Sun Y, Tyagi SC, Cleutjens JP. Collagen network of the myocardium: function, structural remodeling and regulatory mechanisms. *J Mol Cell Cardiol* 1994; 26: 279-92.
3. Aldigier JC, Kanjanbuchi T, Ma LJ, Brown N, Fogo A. Regression of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3306-3314.