

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN MÉDICA

INHIBICION SELECTIVA DE ALDOSTERONA SOBRE LA FUNCION RENAL:

EXPERIENCIA DE TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO.

TESIS QUE PRESENTA

Dr. Daniel Alexander Díaz Díaz.

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGIA

ASESORES:

MC Dra. Silvia Palomo Piñón

Dr. Pedro Trinidad Ramos

Departamento de Nefrología UMAE Hospital de Especialidades

“Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”

Centro Medico Nacional Siglo XXI.

México D.F. 2009



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

INHIBICION SELECTIVA DE ALDOSTERONA SOBRE LA FUNCION RENAL:

EXPERIENCIA DE TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO.

DRA. DIANA G. MENES DIAZ
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ" CMN
SIGLO XXI

DRA. SILVIA PALOMO PIÑON
ASESORA DE TESIS
MEDICO TITULAR DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI.

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
PROFESOR TITULAR Y JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"
CMN SIGLO XXI.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por dame el maravilloso don de la vida, por guiarme y por estar siempre a mi lado.

A MIS PADRES

Por ser un ejemplo en mi vida, por apoyarme siempre a pesar de la distancia, en las buenas y en las malas, por enseñarme a luchar por lo que uno quiere y no desistir hasta lograrlo, a pesar de las adversidades. Los amo mucho.

A MI ESPOSA E HIJO

Por ser un aliciente para ser mejor cada día, por apoyarme, brindarme todo su amor, por acompañarme en todos los momentos que viví durante mi formación.

A TODA MI FAMILIA

Mis abuelos, tíos y primos por demostrarme cuanto me quieren y por todo el apoyo que siempre me dan.

A MIS MAESTROS

Al Dr. Pedro trinidad Ramos por brindarme la oportunidad de realizar la especialidad en este Hospital prestigioso, a las Doctoras Jiménez, Meza, Velázquez, Pineda, Flores, Miranda, Martínez y los Doctores. González, Romero y Félix quienes durante este tiempo me han brindado sus conocimientos y su confianza; Un reconocimiento especial a la Dra. Palomo por todo el apoyo que me brindo durante mi formación.

A MIS AMIGOS Y COLEGAS

Juan Pablo, Armando, Abraham y Karina con quienes he compartido muchas experiencias en los años de residencia, buenas y malas, pero todos enriquecedoras, gracias por permitirme aprender de cada uno de ustedes y por brindarme su amistad.

A MIS COMPAÑEROS

Por tolerarme durante toda la residencia, por enseñarme e interrogarme y por todos los momento de convivencia intrahospitalaria y extrahospitalaria.

A TODOS

A quienes de una u otra manera han participado en mi formación y en mi vida.

INDICE

	Pagina
INTRODUCCIÓN.....	1
JUSTIFICACIÓN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
HIPOTESIS.....	4
OBJETIVO.....	4
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.....	4
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIONES.....	14
ANEXOS.....	15
BIBLIOGRAFÍA.....	20

INTRODUCCION:

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública debido al notable crecimiento de su incidencia y prevalencia; se considera que tiene las proporciones de una verdadera epidemia ^[1]. La importancia de la enfermedad reside, en que representa una alta mortalidad principalmente de origen cardiovascular, ya que se ha observado un aumento paralelo de la morbi-mortalidad de éste origen cuando el filtrado glomerular (FG) es menor a 60 ml/min/1.73m₂ ^[2].

Una de las características más sobresalientes de las Enfermedades Renales (ER) es la progresión, término que se define como la pérdida progresiva del FG a una velocidad mayor que la fisiológica, estimada en aproximadamente 1 ml/año a partir de los 40 años de edad. Se sabe que hay diversos factores que favorecen la progresión del daño renal, entre los que destacan la Proteinuria y la Hipertensión Arterial ^[3].

La proteinuria es considerada como un predictor pronóstico fuerte e independiente para la sobrevida renal, por lo que uno de los objetivos principales de la nefroprotección es reducirla ^[4]. Los mecanismos a través de los cuales la proteinuria favorece la progresión hacia etapas más avanzadas incluyen: a) la activación de citocinas inflamatorias (*Factor de Transcripción Nuclear kappa B (NF-κB)*, *Proteína Activada 1 (AP-1)*); b) la transcripción de genes pro-inflamatorios (*MCP-1*, *RANTES*, *osteopontina*) y genes profibrogénicos (*Factor de crecimiento transformante beta (TGFβ)*, *Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)*, c) activación de Angiotensina II (*Ang II*) ^[5]. De éstos mecanismos, la activación de la Ang II desempeña un papel clave en la progresión de la ER, ya que sus efectos sobre el capilar glomerular, incrementan la magnitud de la proteinuria, lo que condiciona daño tubulointersticial y fibrosis ^[6]. Además de ello, el riñón posee todas las células necesarias para generar su propia Ang II con lo que se activan diversos factores de transcripción en las células del túbulo renal y otras hormonas, especialmente la Aldosterona ^[7].

Por su parte la Hipertensión Arterial (HTA) constituye otro factor que se asocia con el deterioro de la función renal, ya que favorece un estado de hiperfiltración del capilar glomerular, paso de proteínas al espacio urinario (proteinuria), activación intrarrenal del Sistema Renina Angiotensina (SRA), y finalmente fibrosis del parénquima con pérdida definitiva de la función; hay una fuerte correlación entre el grado de control de la presión arterial y la velocidad de declinación de la función renal: a mejor control de la presión arterial, mejor

se preserva el FG. Es así como el tratamiento de la hipertensión sistémica fue la primera intervención que demostró reducir en forma significativa la velocidad de progresión de la ER lo cual ha sido ampliamente demostrado en numerosos estudios de ER diabética y no diabética ^[8, 9].

Por lo anterior, la meta del tratamiento farmacológico y no farmacológico habitualmente llamado nefroprotector abarca dos aspectos: controlar la presión arterial y reducir la proteinuria. Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECAs) y los Antagonistas de los Receptores AT₁ de Ang II (ARA II) son fármacos que han demostrado su utilidad para ambas cosas de forma más eficaz que otros grupos de antihipertensivos; con ello se ha logrado disminuir la velocidad con la que la ER progresa ^[10, 11]. Un ejemplo de ello es el estudio AIPRI ^[11] y su correspondiente meta-análisis, el AIPRID ^[12], en donde se documentó una reducción del 30-53% del riesgo de duplicar la Creatinina Sérica Basal (CrS) cuando se utilizaron IECAs (RR= 0.7). La combinación de estos fármacos con ARA II ha demostrado un mayor beneficio (COOPERATE) ^[13]. Sin embargo, éstos fármacos no bloquean por completo la producción y los efectos de Angio II debido al “fenómeno de escape”. Esto tiene interés porque la presencia de Ang II es uno de los estímulos iniciales para la sobre-producción de Aldosterona.

La Aldosterona es una hormona mineralocorticoide producida por las células de la zona glomerular de la corteza adrenal. La Aldosterona actúa en el riñón, a nivel del túbulo contorneado distal causando retención de sodio (Na⁺) y agua, así como eliminación de potasio (K⁺) e iones de hidrógeno (H⁺). La Aldosterona juega un papel relevante en el mantenimiento del volumen sanguíneo y de la presión arterial. Su producción es regulada por varios factores, algunos de los cuales estimulan su producción mientras que otros la inhiben. Los factores más importantes para estimular la producción de Aldosterona son: la hormona Adrenocorticotrófica Pituitaria (ACTH), la concentración de K⁺ plasmático y el SRA ^[14].

Diversos ensayos y pruebas experimentales indican que la Aldosterona que se produce a nivel local y/o sistémico está implicada en el daño renal ^[14]. Chrysostomus y cols. administraron 25 mg diarios de Espironolactona a 8 pacientes con proteinuria que recibían IECAs; observó una reducción de la proteinuria de aproximadamente el 54%, así como mejoría de la cifras de presión arterial sistémica ^[15]. Sato y cols administraron la misma dosis de Espironolactona por 12 semanas a 32 pacientes con ER y proteinuria > 0.5 gr/día, quienes también recibían IECAs, observando una disminución de la proteinuria del 46% en pacientes

diabéticos y un 29% en pacientes no diabéticos ^[16]. Bianchi y cols. incluyeron a 42 pacientes con ERC de origen no diabético, con FG promedio de 56.8 ml/min, y proteinuria entre 0.9-4.9 g/día, tratados durante al menos 1 año con IECAs y/o ARAII y se les administro Espironolactona 25 mg/día por 2 meses; no observó cambios en la presión arterial sistémica, pero si una reducción significativa de la proteinuria (inicial: 2.09 ± 0.16 g/día; final: 1.05 ± 0.008 g/día) ^[17]. Rahcmani y cols. realizaron un estudio en 60 pacientes tratados con terapia antihipertensiva convencional (hidroclorotiazida, atenolol) y de forma aleatoria iniciaron 100 mg diarios de Espironolactona ó 5 mg diarios de Cilazapril durante 24 semanas. Observó una significativa disminución de la proteinuria en ambos grupos, con una reducción mayor en el grupo que recibió dosis altas de Espironolactona de -52.2% vs -33.8% en los pacientes que recibieron el IECA. ^[18]

Esto ha planteado la posibilidad de explorar la utilidad del bloqueo farmacológico del receptor de Aldosterona con el objetivo de optimizar las medidas actuales de nefroprotección.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.- ¿Existe mejoría de la función renal de los pacientes con enfermedad renal etapa 1, 2 y 3 al agregar al tratamiento conservador con IECA y/o ARA II un bloqueador selectivo del receptor de Aldosterona?

JUSTIFICACION:

Debido al carácter progresivo de la ER, al aumento paulatino de su incidencia y prevalencia, la elevada tasa de complicaciones cardiovasculares y a que las medidas actuales de nefroprotección únicamente disminuyen la velocidad de progresión, es necesario evaluar otras vías patológicas conocidas, que participan activamente y que pueden retardar el tiempo en que el paciente requiera de terapia sustitutiva de la función renal.

HIPÓTESIS:

1.- Los pacientes con ER etapas 1, 2 y 3 obtienen beneficios sobre la función renal al agregar al tratamiento convencional un bloqueador selectivo del receptor de Aldosterona, debido a que reducen la proteinuria \geq 30%.

OBJETIVO:

1.- Evaluar el efecto del bloqueo selectivo del receptor de Aldosterona sobre la función renal de los pacientes con Enfermedad Renal etapa 1, 2 y 3.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.

1.- *DISEÑO DEL ESTUDIO*: Cohorte prospectiva de casos y controles con seguimiento a tres años.

2.- *UNIVERSO DE TRABAJO*:

Enfermos con diagnóstico establecido de ER de origen diabético y no diabético en etapas 1, 2 y 3, que acuden a la consulta externa de Nefrología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y que cuentan con los exámenes de laboratorio y gabinete completos para el seguimiento. Ambos grupos fueron seleccionados de forma consecutiva y clasificados de acuerdo a la etapa de la ER. Para evaluar dicha etapa se utilizó el Gamagrama Renal con DTPA. El seguimiento se hizo durante 3 años.

3.- *DESCRIPCION DE LAS VARIABLES*:

- A) Variable Independiente: Etapa de la ER, Tratamiento farmacológico con Dieta, Espironolactona, IECA y/o ARAII
- B) Variable Dependiente: Proteinuria de 24 h, FG.

DESCRIPCION OPERATIVA DE LAS VARIABLES:

1.- **Etapa de la ER**: Las guías KDOQI de nefrología la clasifican tomando en cuenta el FG de acuerdo a los siguientes valores^[1]:

Estadio	Descripción	FG (ml/minuto/1.73m ²)
1	Daño renal con FG normal ó ↑	≥ 90
2	Daño renal con leve ↓ del FG	60-89
3	↓ moderada del FG	30-59
4	Severa ↓ del FG	15-29
5	Insuficiencia renal	< 15 ó diálisis

FG= filtrado glomerular.

2.- El tratamiento convencional: El de la albuminuria incluye **a)** uso de IECA y/o **b)** ARAII, **c)** antiagregantes plaquetarios (Aspirina ó Clopidogrel cuando no hay contraindicación absoluta); **d)** el tratamiento inmunosupresor para la enfermedad subyacente, a base de dosis variables de Esteroides, Azatioprina, Ciclosporina A y Ciclofosfamida. Son variables cualitativas nominales dicotómicas. **e)** La restricción proteica y de Na⁺ en la dieta: para la etapa de la ER en la que se inició el estudio, se utilizan dietas de 0.7g/día de proteínas, con ≤ 30% de grasas del valor energético total, con < 300 Mg. de colesterol, 10% de ácidos grasos saturados, > 10% de ácidos grasos monoinsaturados y del 6-8% de ácidos grasos poliinsaturados, 70% de hidratos de carbono, 30% simples, 40-60mEq/día de Na⁺, 1 mEq / kg / día de K⁺, con la correspondiente valoración de la ingesta de fósforo, líquidos, purinas, suplementos y fibra (35-40 g/día). Esta prescripción además de individualizarse, se modifico de acuerdo a la evolución clínica.

3.- La proteinuria es la excreción anormal de proteínas en la orina de 24 horas. Se calculo de acuerdo a la fórmula de Jaffé. Los resultados se expresan en gramos / día (g/d). Para fines de protocolo se tomarán valores ≥ a 1 g/día. Es una variable cuantitativa continua, con escala de razón.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

- Criterios de Selección:

-CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Cualquier género.
- 2.- Mayores de 18 años.
- 3.- FG ≥ a 30 ml / minuto.
- 4.- Proteinuria ≥1g/día.
- 5.- Aceptar participar en el protocolo con la firma de la carta de consentimiento informado.

-CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Enfermos con etapa terminal de otras situaciones médicas (neoplasias, insuficiencia cardiaca congestiva clase III-IV NYHA)
- 2.- Enfermos en etapa aguda de la ER.
- 3.- Infecciones virales activas

- 4.- No aceptar participar en el protocolo.
- 5.- Alergia conocida a la espironolactona.
- 6.- K^+ sérico ≥ 6.0 mEq / litro.

-CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1.- Alergia a la espironolactona.
- 2.- Abandono voluntario del estudio
- 3.- Disminución del FG por debajo de 20 ml / minuto
- 4.- Hiperkalemia ≥ 7.0 mEq / litro.
- 5.- Efectos secundarios de la Espironolactona no tolerados por el enfermo

- PUNTOS DE CORTE:

- 1.- Disminución del FG por debajo de 20ml/min/1.73m²SC.
- 2.- Disminución de la proteinuria por debajo del 30% del basal.

4.- *PROCEDIMIENTOS:*

Los pacientes fueron seleccionados en la consulta externa del servicio de Nefrología en el período comprendido de Junio del 2004 a Febrero del 2005 formándose 2 grupos denominados casos y controles. Aquellos que reunieron los criterios de inclusión fueron invitados a participar en el proyecto, previa entrevista con los investigadores principales, firma de la carta de consentimiento informado y resolución de dudas. Se solicitaron exámenes de laboratorio, gabinete y medicina nuclear antes de agregar al tratamiento el bloqueador selectivo del receptor de Aldosterona y posteriormente cada año. Una vez hecha la valoración inicial, los pacientes agregaron a su tratamiento convencional 25 mg diarios de Espironolactona. Fueron atendidos mensualmente en la consulta externa del servicio durante cinco meses y posteriormente fueron citados cada tres meses durante los últimos 3 años. Se interrogó a cerca de los conocidos efectos colaterales del medicamento, además de anotar todos aquellos síntomas y signos que mencionaron durante el tratamiento. También se hizo exploración física general y se revisaron los exámenes de laboratorio correspondientes, que incluyeron proteinuria y Dcr en orina de 24 h, glucosa, urea, creatinina, K^+ , ácido úrico, colesterol, triglicéridos, albúmina y pruebas funcionales hepáticas en sangre. Se registró también el género, la edad, la causa de la ER, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Estos dos últimos se registraron en cada consulta.

Se hizo un promedio de los exámenes de laboratorio de los últimos 6 meses, y se registraron los resultados de gabinete y Medicina Nuclear previos al inicio del tratamiento; estos datos sirvieron para precisar su situación basal.

ANALISIS ESTADISTICO.

Estadística descriptiva y pruebas de normalidad. Para establecer las comparaciones dentro del grupo (muestras dependientes) se hizo una T pareada, Wilcoxon ó MacNemar, de acuerdo a las características de las mediciones. Para comparar entre los grupos (muestras independientes) se utilizó la T de Student, U de Mann Whitney ó J_2 dependiendo de la distribución de las variables. Una $p < .05$ con un α 95% se consideró como significativa.

CONSIDERACIONES ETICAS.

Los enfermos fueron informados del objetivo y procedimientos del estudio en forma escrita y verbal. Se les proporcionó toda la información necesaria del fármaco, los efectos indeseables, los números telefónicos de los médicos responsables y toda la información necesaria cuantas veces se requirió.

RESULTADOS

Características demográficas.

Un total de 58 sujetos fueron estudiados durante tres años, con edad promedio \pm DE de 44.69 ± 13.18 años, 27 hombres y 31 mujeres, con una proporción de 1: 1.14. Fueron divididos en 2 grupos: Casos: n= 28 y Controles: n= 30. En los Casos hay 11 hombres y 17 mujeres, con una proporción de 1: 1.54; en los Controles hay 16 hombres y 14 mujeres, con una proporción de 1.14: 1. No hay diferencias significativas en lo que se refiere a la edad. La **Tabla 1** muestra los datos por grupos. Hubo diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio en lo que se refiere a la Causa de la ER, ya que por el tipo de población que se atiende en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" hay un mayor porcentaje de ER No Diabética, el FG que fue más alto en los controles, cifras de Presión Arterial y porcentaje de sujetos con HTA que fueron más elevados en los casos ($p>0.05$).

La **Tabla 2** describe el porcentaje de fármacos antihipertensivos y/o antiproteinúricos que recibieron: la mayoría recibió la combinación de IECA + ARAII (Casos: 42.8%; Controles: 33%), seguido de IECA (Casos: 28.5%; Controles: 40%) y Calcioantagonistas (Casos: 10.7%; Controles: 13.3%). El porcentaje de sujetos que recibieron ARA II fue más baja comparado con el resto de medicamentos: Casos: 7.1%; Controles: 6.7%); el uso de Tiazidas, Betabloqueadores y Alfabloqueadores representaron el resto de los fármacos antihipertensivos utilizados. A todos los enfermos se les hicieron las modificaciones que requirieron al tratamiento farmacológico de base durante el periodo de estudio, el cual incluyó ajustes al tratamiento antihipertensivo basal, inicio ó suspensión de antiagregantes plaquetarios según el caso, ajustes al tratamiento para la Diabetes tipo 2, hipolipemiantes, insulina y/o hipoglucemiantes orales.

Las causas de la ER no diabética entre Casos y Controles son las siguientes: Nefropatía Lúpica: 25% vs 23.3; Riñón Único: 21.4% vs 6.7%; Nefropatía Membranosa: 17.9% vs 26.7%; Glomerulonefritis Membranoproliferativa: 10.7% vs 6.7%;, Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria: 7.1% vs 10%; . Enfermedad de Alport: 7.2% solo en los casos; la Nefritis Tubulointersticial Crónica: 6.7% y la Nefropatía por IgA: 3.3% únicamente se encontraron en los controles.

Función renal.

El análisis entre los grupos (Casos vs Controles) mostró diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio: Los Casos iniciaron el estudio con un promedio \pm DE de 79.55 ± 17.61 ml/min/1.73m²SC y los Controles con 101.04 ± 23.7 ml/min/1.73m²SC ($p < 0.05$). Al final los Casos tuvieron promedio \pm DE de 79.94 ± 23.61 y los Controles 83.29 ± 27.7 . No hubo diferencias significativas ($p > 0.05$).

El análisis dentro del grupo mostró que no hubo ninguna diferencia entre el FG al inicio vs el final en los Casos: promedio \pm DE de 79.55 ± 17.61 y 79.94 ± 23.61 ml/min/1.73m²SC ($p > 0.05$). Los controles sí mostraron diferencias importantes en los valores del FG al inicio vs el final del estudio: 101.04 ± 23.7 y 83.29 ± 27.7 ($p = .001$). Este grupo tuvo una pérdida de 17.75 ml/min/1.73m²SC de FG (17%) (**Gráfica 1**).

En relación a la etapa de la ER, 4 El 14.28 % de los Casos ($n=4$) y el 40% de los Controles ($n=12$) avanzaron a la siguiente etapa de la ER durante el seguimiento ($p < 0.05$). El porcentaje de Casos que disminuyó el FG por debajo de 20 ml/minuto/1.73m²SC fue del 3.5 % ($N= 1$), lo que no se observó en los Controles.

Proteinuria:

El análisis entre los grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa en magnitud de la proteinuria al inicio y al final del estudio: Inicial: Casos: 3.76 ± 4.88 ; Controles: 1.63 ± 3.49 ($p < 0.05$); Final: Casos: 1.64 ± 1.98 ; Controles: 1.59 ± 3.65 ($p < 0.05$).

El análisis dentro del grupo mostró una diferencia importante en la magnitud de la proteinuria únicamente en los casos: Inicial: 3.76 ± 4.88 ; Final: 1.64 ± 1.98 ($p = 0.000$). El descenso de la proteinuria fue del 51.5% ($p = 0.004$) y se mantuvieron sin modificación de los parámetros mencionados durante todo el seguimiento (**Gráfica 2**). La relación proteinuria/CrU de éste grupo fue de 3.27 ± 3.52 al inicio y de 1.73 ± 2.36 al final ($p = 0.013$). Los Controles no tuvieron modificaciones importantes durante el estudio: Inicial: 1.63 ± 3.49 ; Final: 1.59 ± 3.65 ($p = 0.40$). Mostraron un discreto incremento de la proteinuria del 3.6% durante el primer año y posteriormente registraron un descenso del 3.46% en total. La relación proteinuria/CrU de éste grupo fue de 1.24 ± 2.35 al inicio y de 1.73 ± 2.41 al final ($p = 0.523$).

Presión arterial sistémica.

El 64.2% de los Casos (n=18) y el 30% de los Controles (n=9) tenían HTA (p <0.05). El análisis entre los grupos no mostró diferencias significativas al inicio y al final del estudio: (promedio \pm DE) Inicio: Casos: Sistólica (PAS): 137 \pm 10.50; Diastólica (PAD): 92.50 \pm 5.49; Controles: PAS: 136.67 \pm 7.07; PAD: 95.56 \pm 5.27; Final: Casos: PAS: 126 \pm 7.36; Diastólica: 79.93 \pm 7.46; Controles: PAS: 130 \pm 11.18; PAD: 84.44 \pm 10.13 (p>0.05). Al momento del informe el 61% de los Casos (n=11) y el 33% de los Controles (n=3) se encontraron normotensos (**Gráfica 3**) (p=NS).

Potasio sérico:

Todos los pacientes se encontraban bajo prescripción nutricional antes de iniciar el estudio y recibieron además indicaciones precisas sobre los alimentos ricos en K⁺. En ninguno de los casos se suspendió el tratamiento y únicamente se insistió en la adherencia a las indicaciones nutricionales, en donde se limitó la ingesta oral a 1mEq/kg/d. Tampoco el análisis estadístico demostró diferencias. El promedio \pm DE fue como sigue: Inicial: Casos: 4.29 \pm 0.37; Controles: 4.17 \pm 0.34 (p=1.00); Final: Casos: 4.44 \pm 0.48; Controles: 4.27 \pm 0.42 (p=0.174)).

Otras determinaciones.

El análisis entre los grupos mostró diferencias significativas en las cifras de Albúmina y Ácido Úrico entre ambos grupos; en análisis dentro del grupo mostró los mismos cambios únicamente para los Casos, quienes incrementaron sus niveles iniciales de Albúmina y de Ácido Úrico. No hubo modificaciones en el resto de las variables, incluyendo el IMC, el cual se mantuvo estable. (**Tabla 3**)

Efectos adversos:

No hubo complicaciones que requirieran de atención hospitalaria durante el estudio para tratamiento. El 3.5% de los Casos (n=1) tuvo que suspender el fármaco por inicio de Cefalea Migrañosa, mismo que fue reiniciado después de una evaluación Neurológica completa que estableció el diagnóstico de Migraña. Ingiere el tratamiento hasta el momento del informe. Dos pacientes (7%) del grupo de casos (n=2) refirieron dolor

ardoroso en el epigastrio, y requirieron del uso de Antagonistas de los Receptores H-2 de la Histamina para mejorar los síntomas.

DISCUSIÓN:

Los resultados de éste estudio a largo plazo muestran que hubo una reducción del 51.5% en la proteinuria cuando se agregaron 25 mg diarios de Espironolactona al tratamiento establecido, sin efectos adversos sobre todo relacionados a hiperkalemia. Los datos entre los grupos no registraron una diferencia estadísticamente significativa ya que la población no es homogénea desde el principio. El análisis dentro del grupo muestra claramente una reducción significativa de la proteinuria, clínicamente importante, que no se observó en el grupo Control. Numerosos estudios han demostrado que el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS) juega un papel importante en la progresión de la ERC, y su inhibición farmacológica con IECA y/o ARAll retarda la velocidad de progresión. Los efectos reno-protectores de éstos fármacos están basados en la reducción de la presión arterial sistémica e intraglomerular, y en la inhibición de los efectos de la Angio II relacionados con proliferación mesangial y fibrosis^[11-13,1, 2].

Sin embargo estos beneficios de los IECA y ARAll no son suficientes para evitar la progresión del daño renal. Una de las razones por las cuales se explica este hecho, es porque no suprimen por completo la producción de Aldosterona, fenómeno conocido como “Escape a la Síntesis de Aldosterona”, entre otros. Estudios experimentales han mostrado que la Aldosterona participa en la progresión del daño renal a través de sus efectos directos en la hemodinámica de los capilares glomerulares, y porque ejerce diversas acciones no hemodinámicas sobre las células renales^[3]; su inhibición ha demostrado retardar aún más la progresión de la ERC cuando se combina con IECA y ARAll de forma independiente a los efectos conocidos que se obtienen cuando se controla la presión arterial sistémica^[4]. Estas observaciones han dado como resultado que en la práctica clínica se utilicen, con cautela, los Antagonista del Receptor de Aldosterona. Esta medida farmacológica ha sido cuidadosamente implementada debido a que éstos fármacos incrementan los niveles de K⁺ séricos, que a niveles > 6.5mmol/L afectan la función cardiaca y del sistema nervioso. El seguimiento de ésta cohorte no demostró la presencia de ningún efecto deletéreo que obligara a suspender el medicamento ó a hospitalizar al paciente para tratamiento: no hubo cambios significativos en las cifras de K⁺ entre ambos grupos. El mantener el Índice de Masa Corporal sin cambios sugiere que no hubo un estricto

apego al tratamiento nutricional, lo que posiblemente incluyó también a la ingesta de K^+ . Aunque se ha reportado hiperkalemia en otros estudios, hay que considerar que en este caso se reportan los datos de una población de menor edad y con filtrado glomerular $> 20 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{SC}$ [5].

Al igual que con el resto de las enfermedades renales, se insistió mucho en la educación nutricional y en la adherencia al tratamiento dietético, enfatizando en todo momento en evitar los alimentos y medicamentos que favorecen la hiperkalemia. Debido al limitado número de individuos que disminuyeron su FG por debajo de $20 \text{ ml/min/1.73m}^2\text{SC}$ (3.5% de los Casos y ningún Control), no pueden hacerse consideraciones en la población que tiene una ER más avanzada, por lo que la recomendación es prescribirlos con cautela.

No se presentaron modificaciones en el FG del grupo que recibió Espironolactona, por lo que la disminución en la proteinuria no estuvo relacionada a la pérdida de la función renal. Los controles registraron una disminución del FG calculada en 17.5% que impactó de forma significativa la etapa de la ER. En la literatura se han reportado varios estudios en donde, al igual que en el presente, no se registraron modificaciones en el FG cuando se agregó al tratamiento convencional con IECA y/o ARAlI un Antagonista del Receptor de Aldosterona [15, 17, 6, 7, 8, 9], sin embargo, hay que tomar en cuenta que este hecho no se repite en todos los casos; existen reportes en donde el FG ha disminuido en forma aguda al inicio del tratamiento; los cambios en el FG se han explicado a través de los efectos genómicos y no genómicos que tiene la Aldosterona sobre la vasculatura renal [10]. Arima y cols. demostraron que la Aldosterona promueve la vasoconstricción de la arteriola aferente y especialmente de la eferente; ésta acción vasoconstrictora se incrementa en la disfunción endotelial, sobre todo cuando hay inhibición de la sintetasa del Óxido Nítrico Endotelial, lo que sugiere que el Óxido Nítrico modula la acción vasoconstrictora de la Aldosterona [11, 12]. De Paula RB y cols [13] administraron un Antagonista de la Aldosterona a perros obesos con hipertensión e hiperfiltración. Se observó un descenso en las cifras de presión arterial y del FG basal en el grupo experimental, atribuibles a cambios agudos en la hemodinámica renal. Característicamente estos cambios agudos que disminuyen el FG se estabilizan a lo largo del tiempo. La importancia clínica reside en que estas disminuciones agudas pueden modificar la etapa de la ER, sobre todo en los individuos con ER avanzada. En este estudio se observó progresión de la ER en los controles, lo que sugiere que el uso de Espironolactona proveyó de protección a largo plazo conservando al paciente en la misma etapa de la ER con la que inicio el estudio.

Por otro lado existe suficiente evidencia experimental que demuestra que la inhibición farmacológica del

receptor de Aldosterona modifica la producción de Colágena tipo IV en las células mesangiales, que condiciona fibrosis renal progresiva ^[14, 15], incrementa la síntesis del Inhibidor-1 del Plasminogeno que contribuye a la glomeruloesclerosis y a la nefritis tubulointersticial^[16, 17], además de sobre-expresar al Factor de Crecimiento Transformante β , conocida citocina pro-fibrótica ^[18, 19]; aunque éste estudio no incluye la medición de factores de crecimiento ni citocinas, el hecho de que se haya observado una reducción significativa de la proteinuria sin modificaciones del FG, en los Casos, plantea la probabilidad de que se haya presentado el mismo efecto sobre éstos y otros marcadores conocidos de progresión del daño renal.

Al igual que en otras poblaciones, se encontró una alta prevalencia de HTA. Un 61% de los individuos que recibieron Espironolactona alcanzaron las cifras recomendadas ($\leq 130/80$ mmHg.); aunque la diferencia no es estadísticamente significativa cuando se compara con los Controles, las cifras de TAS y TAD al final del estudio son menores en los Casos. El adecuado control de la presión arterial es un objetivo prioritario en los pacientes con ER diabética y no diabética ya que es un factor determinante para la progresión ^[15, 16, 17, 20, 24].

La Espironolactona no es comúnmente utilizado como un fármaco antihipertensivo; el hecho de que los individuos que la recibieron obtuvieran mejores cifras de presión arterial se debe, a que la Aldosterona incrementa la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, con lo que sobre-regula la transcripción de genes que codifican a la Na^+/K^+ ATPasa y a las subunidades de los canales de Na^+ en las células epiteliales. A través de promover la excreción de K^+ por las células tubulares, facilita la reabsorción de Na^+ , mecanismos que promueven la expansión de volumen extracelular y con ello la HTA. Su inhibición farmacológica contribuye a mantener las cifras de TA en niveles más bajos ^[21].

Es interesante comentar el hecho de que hubo un incremento significativo en las cifras de Ácido Úrico en el grupo de sujetos que recibió Espironolactona. La hiperuricemia está bien identificada como un factor predictor fuerte e independiente de eventos cardiovasculares y ER, especialmente en los sujetos que tienen Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus ^[22]. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo patogenético, la hiperuricemia está asociada con un efecto deletéreo sobre la función endotelial, metabolismo oxidativo, adhesión, adherencia y propiedades hemorreológicas de las plaquetas. El uso de Espironolactona no tuvo ningún efecto sobre ésta alteración metabólica, por lo que además de recibir el tratamiento correspondiente, todavía no se sabe si éstos agentes impactan el riesgo cardiovascular y renal de los enfermos.

Aunado a esto hubo también un incremento significativo en los niveles de Albúmina sérica en los pacientes

que tomaron Espironolactona. La albúmina ha sido considerada como un predictor de mortalidad en la ER y un biomarcador del desgaste energético del paciente. Junto con otros marcadores bioquímicos, como la Proteína C Reactiva, ha sido estudiado en diferentes poblaciones como un marcador de inflamación y desnutrición. El hecho de que se encuentre elevada de forma significativa sugiere que el bloqueo selectivo del receptor de Aldosterona tiene un efecto benéfico sobre el estado inflamatorio crónico que caracteriza al paciente con Insuficiencia Renal y que repercute sobre su estado nutricional, lo que a largo plazo representa un beneficio ^[23]. Esta observación requiere del sustento de una evaluación nutricional con equipo avanzado que no se hizo en éste estudio.

Este estudio tiene la limitante de no ser un Ensayo Clínico Controlado y que el número de pacientes son limitados. Sin embargo, cuenta con un seguimiento a tres años que permite valorar el beneficio de utilizar el bloqueo selectivo del receptor de Aldosterona como una medida farmacológica agregada, con el fin de disminuir al máximo la velocidad de progresión de la ER diabética y no diabética.

CONCLUSIONES.

- ❖ Hay una disminución del 51.5% en la proteinuria cuando se agrega al tratamiento con IECA y/o ARA II el bloqueo selectivo del receptor de Aldosterona. Se obtuvo un mejor control de la presión arterial en el grupo de pacientes que recibieron Espironolactona y un incremento significativo de los niveles de Albúmina sérica. El FG se conservó en el grupo de estudio, por lo que se obtuvo un efecto renoprotector a largo plazo, sin efectos adversos graves.

ANEXOS

Tabla 1: Características demográficas iniciales.
* p <0.05 Análisis entre grupos

Variable	Casos (N=28)	Controles (N= 30)	P
Edad (años)	41.86 ± 12.06	47.33 ± 13.81	0.114
Género M/F*	11/17	16/14	
IMC* (kg/m ²)	28.64 ± 4.67	27.44 ± 4.62	0.331
Causa de la ER			
a) Diabética (%)	10	3.3	
b) No Diabética (%)	90	96.7	
Creatinina Sérica (mg/dl)	1.01 ± 0.35	0.88 ± 0.23	0.106
Filtrado Glomerular (ml/min)	79.55 ± 17.6	101.04 ± 23.7	0.000*
Proteinuria (gr/día)	3.54 ± 4.50	1.63 ± 3.49	0.05
Índice Prot/CrU (mg/dl)	3.27 ± 3.52	1.24 ± 2.35	0.268
Potasio Sérico (mg/dl)	4.29 ± 0.37	4.17 ± 0.34	1.00
Presión arterial (mmHg)			
a) PAS	131.29 ± 12.19	124.00 ± 11.63	0.023*
b) PAD	87.32 ± 8.66	81.33 ± 11.37	0.029*
% de Hipertensos	64	30	0.010*

Tabla 2.- Tratamiento antihipertensivo utilizado.

Grupo de Fármacos	Casos (N=28)	Controles (N= 30)
IECA+ARA II	42.8%	33%
IECA	28.5%	40%
ARA II	7.1%	6.7%
Betabloqueador	7.1%	6.7%
Calcioantagonistas	10.7%	13.3%
Alfabloqueador	3.6%	0%
Tiazidas	10.8%	3%

GRAFICO 1

Filtrado Glomerular

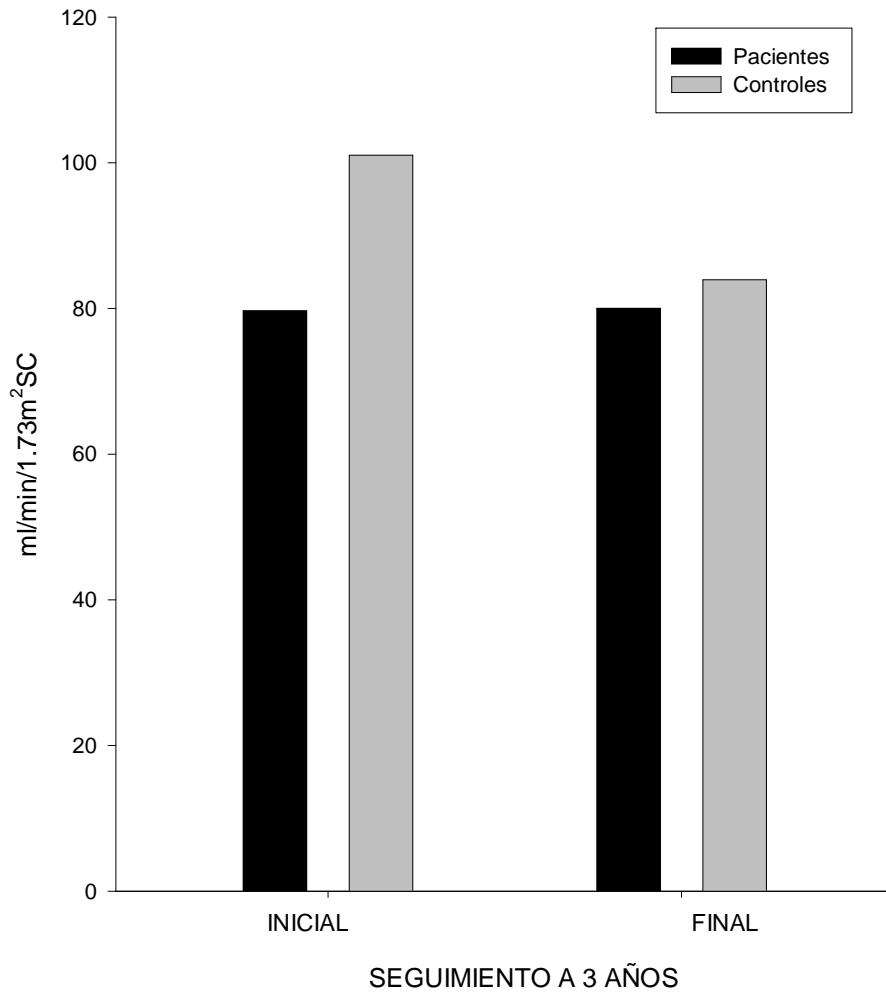
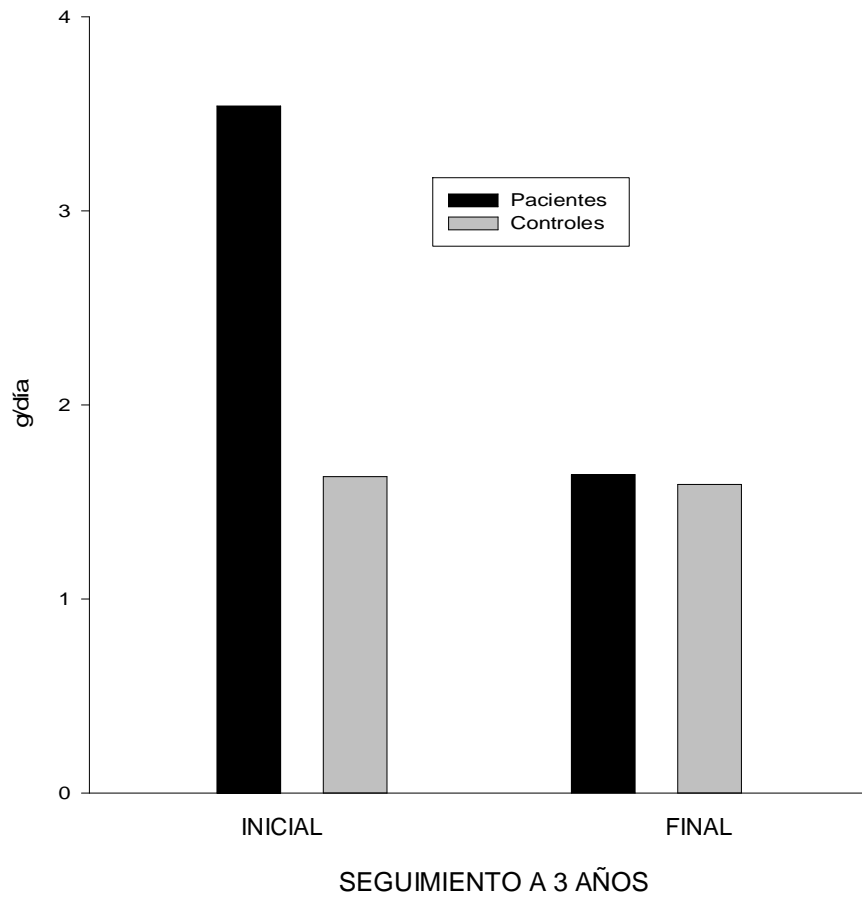


GRAFICO 2

Proteinuria



Gráfica 3.-

Presión Arterial (p=NS)

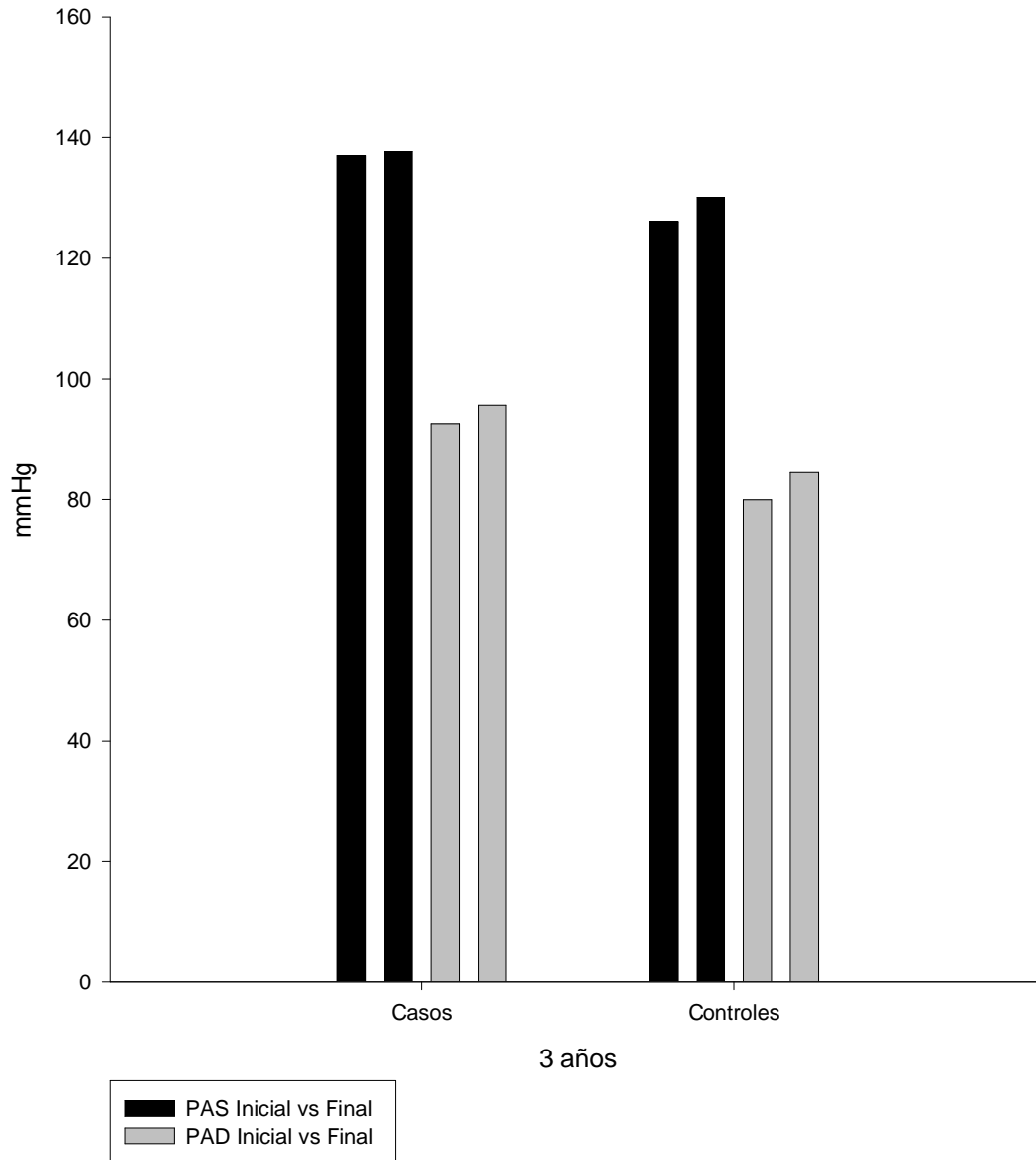


Tabla 3: Otras variables (* p<0.05 análisis dentro del grupo)

	Casos Basal	3 años	Controles Basal	3 años
K ⁺	4.29 ± 0.37	4.44 ± 0.48	4.17 ± 0.34	4.27 ± 0.42
IMC	20.34 ± 5.05	27.59 ± 4.60	27.44 ± 4.62	27.24 ± 4.36
Albúmina *	3.79 ± 0.46	4.09 ± 0.37	4.07 ± 0.50	4.20 ± 0.50
Colesterol	209.92 ± 38.73	214.72 ± 35.18	200.63 ± 49.10	198.36 ± 48.90
Triglicéridos	257.50 ± 217.81	278.94 ± 318.58	191.46 ± 118.62	199.43 ± 120.91
Ácido Úrico *	5.23 ± 1.46	5.95 ± 1.01	5.85 ± 1.46	6.02 ± 1.88

BIBLIOGRAFIA

- ¹ US Renal Data System. USRDS 2003. Annual Data Report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD, National Institutes of Health 2003, pp 1-560.
- ² Go Sa, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch CE, Hsu CH-Y. Chronic kidney disease and the risks of death cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- ³ Mezzano A, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección *Rev Méd Chile* 2005; 133: 338-348.
- ⁴ Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsiker LG ET AL. "Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease: the Modification of Diet in Renal Disease Study". *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
- ⁵ Mezzano SA, Ruíz-Ortega M, Egido J. "Angiotensin II and renal fibrosis". *Hypertension* 2001; 38: 635-638.
- ⁶ Ruggenti P., Aros C., Remuzzi G. Renin-angiotensin system, proteinuria, and tubulointerstitial damage. *Contrib Nephrol* 2001; 135: 187-99.
- ⁷ Ruíz-Ortega M, Rupérez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S ET AL. "Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney". *Kidney Int* 2002; [Suppl] 82: S12-S22.
- ⁸ Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PA. "Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy". *Lancet* 1983; 8335: 1175-9.
- ⁹ Kes P, Ratkovic-Gusic I. "The role of arterial hypertension in progression of renal failure". *Kidney Int* 1996; [Suppl] 55: S72-S74.
- ¹⁰ Aros C, Remuzzi G. "The renin-angiotensin system in progression, remission and regression of chronic nephropathies." *J Hypertens* 2002; 20 [Suppl 3]: S45-S53.
- ¹¹ The Gisen Group. "Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy". *Lancet* 1997; 349: 1857-63.

- ¹² Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G et al. "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease: A meta-analysis of patient-level data". *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
- ¹³ 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 randomised controlled trial". *Lancet* 2003; 361: 117-24
- ¹⁴ Lucia Del Vecchio, Mirella Procaccio, Sara Viganò and Daniele Cusi. Mechanisms of Disease: the role of aldosterone in kidney damage and clinical benefits of its blockade. *Nature Clinical Practice Nephrology* January 2007 Vol. 3 N 1, 42-49.
- ¹⁵ Chrysostomou A *et al.* Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001 Vol 345: 925–926.
- ¹⁶ Sato A *et al.* Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Hypertension* (2005) 18: 44–49.
- ¹⁷ Bianchi S *et al.* Antagonists of aldosterone and proteinuria in patients with CKD: an uncontrolled pilot study. *Am J Kidney Dis* (2005) 46: 45–51.
- ¹⁸ Rachmani R *et al.* The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* (2004) 21: 471–475.
- ¹⁹ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Supl.1): S1-S266.
- ²⁰ Andersen S, Tarnow L, Rossing P et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601–606.
- ²¹ Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.

- ²² Greene E, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068.
- ²³ Aldigier JC, Kanjanbuch T, Ma LJ et al. Remission of existing glomerulosclerosis by inhibition of aldosterone. *JASN* 2005; 16: 3306–3314.
- ²⁴ Bianchi S., Bigazzi R. and Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney International* (2006) 70, 2116–2123.
- ²⁵ Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor A, Becker GJ: Double-blind, placebo-controlled study on the effect of aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin- converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:256-262, 2006
- ²⁶ Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al: Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 70:536-542, 2006
- ²⁷ Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH: Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: A randomized, double-masked, cross-over study. *Diabetes Care* 28:2106-2112, 2005
- ²⁸ Bomback A., Kshirsagar A., Amamoo A. and Klemmer P. Change in Proteinuria After Adding Aldosterone Blockers to ACE Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers in CKD: A Systematic Review. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 51, No 2 (February), 2008: pp 199-211
- ²⁹ Schmidt BMW, Sammer U, Fleischmann I et al. Rapid non genomic effects of aldosterone on the renal vasculature in humans. *Hypertension* 2006; 47: 650–655.
- ³⁰ Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Non genomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2255–2263.
- ³¹ Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole. *Hypertension* 2004; 43: 352–357.
- ³² De Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension* 2004; 43: 41–47.

- ³³Watisaka M, Spiro MJ, Spiro RG. Synthesis of type IV collagen by cultured glomerular cells and comparison of its regulation by glucose and other factors with that of type IV collagen. *Diabetes* 1995; 43: 95–103.
- ³⁴ Ellis D, Forrest KY, Erbey J, Orchard TJ: Urinary measurement of transforming growth factor-beta and type IV collagen as new markers of renal injury: application in diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1998;44:950 –956.
- ³⁵ Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH et al. Effect of activation and inhibition of the renin–angiotensin system on plasma PAI-I. *Hypertension* 1998; 32: 95–971.
- ³⁶ Eddy AA. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F209–F220.
- ³⁷ Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramires FJA. Local angiotensin II and transforming growth factor-b in renal fibrosis in rats. *Hypertension* 2000; 35: 1078–1084.
- ³⁸ Agarwal R, Siva S, Dunn SR, Sharma K: Add-on angiotensin II receptor blockade lowers urinary transforming growth factor-B levels. *Am J Kidney Dis* 2002;39:486–492.
- ³⁹ Sato A *et al.* Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* (2003) 41: 64–68
- ⁴⁰ Giuseppe Remuzzi, Dario Cattaneo, and Norberto Perico. “The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis”. *J Am Soc Nephrol* 19: 1459–1462, 2008.
- ⁴¹ Alderman M, Aiver KJ. “Uric Acid: role in cardiovascular disease and effects of Losartan”. *Curr Med Res Opin* 2004 Mar;20(3):369-79.
- ⁴² Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadek K. Outcome predictability of biomarkers of protein energy waisting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease”. *Am J Clin Nutr* 2009 Aug;90(2):407-14