

Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de antagonistas de aldosterona para detener la progresión de la enfermedad renal: de las bases fisiológicas a la aplicación clínica

Mara Medeiros^{a,b,c,*}, Mauricio Patiño^b, Edgar Armando Herrera Arellano^b,
Jackeline Jennifer Sosa García^b, Arindal Vargas^a, Saúl Valverde Rosas^b,
Ana María Hernández^a, Lourdes Ortiz^a y Luis Velásquez Jones^b

^aLaboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^bDepartamento de Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^cDepartamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Recibido el 8 de octubre de 2013; aceptado el 23 de enero de 2014

PALABRAS CLAVE

Sistema renina-
angiotensina-
aldosterona;
Eplerenona;
Espironolactona;
Receptor de
mineralocorticoides;
Progresión de daño
renal;
Nefropatía crónica

Resumen La aldosterona, sintetizada en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal, es la principal hormona reguladora del metabolismo de sodio y potasio y del volumen extracelular. A través del receptor de mineralocorticoides, actúa como la señal endocrina final del sistema renina-angiotensina-aldosterona sobre el epitelio del túbulo renal y del colon distal, que estimula la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. El agua se reabsorbe, vía ósmosis, favoreciendo la expansión del volumen circulante y, por ende, incrementando la presión arterial.

Recientemente, se ha centrado el interés en las acciones no clásicas de la aldosterona sobre el endotelio vascular, corazón y riñón. Existe evidencia de que la aldosterona está involucrada en la remodelación vascular, la función endotelial y la formación de colágena, y que contribuye a la progresión de la insuficiencia cardíaca, así como del daño renal. Se revisa la evidencia clínica y experimental que fundamenta el uso de bloqueadores de aldosterona para detener la progresión del daño renal en diferentes modelos.

© 2013 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

*Autora para correspondencia.

Correo electrónico: medeiro.mara@gmail.com (M. Medeiros).

KEYWORDS

Renin-angiotensin-aldosterone system;
Eplerenone;
Spironolactone;
Mineralocorticoid receptor;
Kidney disease progression;
Chronic kidney disease

Clinical use of aldosterone antagonists for slowing progression of chronic kidney disease: From the physiological basis to clinical application

Abstract Aldosterone is synthesized in the adrenal cortex and is the main regulator of sodium and potassium metabolism and the extracellular volume. Acting through the mineralocorticoid receptor, it is the final endocrine signal of the renin-angiotensin-aldosterone system with effects on the renal tubular epithelium and distal colon stimulating sodium reabsorption and potassium secretion. Water is absorbed by osmosis favoring expansion of circulating volume and increasing arterial blood pressure.

Recently there has been great interest in the non-classical actions of aldosterone on the vascular endothelium, heart and kidney. There is evidence suggesting that aldosterone participates in vascular remodeling, endothelial function and collagen deposition, contributing to heart failure progression and kidney damage. Clinical and experimental evidence supporting the use of aldosterone blocking agents in different models of kidney damage is reviewed.

© 2013 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

1. Introducción

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) juega un papel fundamental en la preservación de la estabilidad hemodinámica en los seres humanos. Incluye la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, el volumen del espacio extracelular y la presión arterial.

El SRAA está formado por una cascada de enzimas (fig. 1). En forma clásica, el inicio de esta cascada se describe por la liberación de renina en el riñón. Esta enzima proteolítica es producida por las células yuxtaglomerulares que se encuentran en la íntima media de las arteriolas aferentes y tienen características tanto de músculo liso como endócrinas¹. El número de células yuxtaglomerulares cambia según la edad del individuo y del estado del volumen extracelular². En un modelo de feto de rata se ha observado que la renina se expresa prácticamente en toda la vasculatura renal, incluyendo la arteriola aferente y las arterias interlobulares y arcuatas; en el recién nacido, la expresión de renina se limita a todo lo largo de las

arteriolas aferentes y en el animal adulto se circunscribe al aparato yuxtaglomerular³, que se localiza en la zona de contacto entre la arteriola aferente que llega al glomérulo (polo vascular) y el túbulo contorneado distal. Estudios en humanos han demostrado que las concentraciones plasmáticas de renina y aldosterona cambian con la edad, y son menores en ancianos⁴.

Las células yuxtaglomerulares contienen gránulos de renina que son secretados al plasma como respuesta a cambios en el volumen extracelular, en la osmolalidad y en la presión arterial. Una parte de esta renina es filtrada en el glomérulo y reabsorbida en el túbulo proximal. Esta enzima proteolítica actúa tanto a nivel renal como en la circulación (actividad de renina plasmática) y degrada el angiotensinógeno producido en el hígado para formar angiotensina I, un deca péptido inactivo, que a su vez es fragmentado en angiotensina II (ANG II), octapéptido, por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La ECA se encuentra principalmente en el pulmón, pero también se expresa en corazón, riñón y cerebro. La ANG II tiene dos

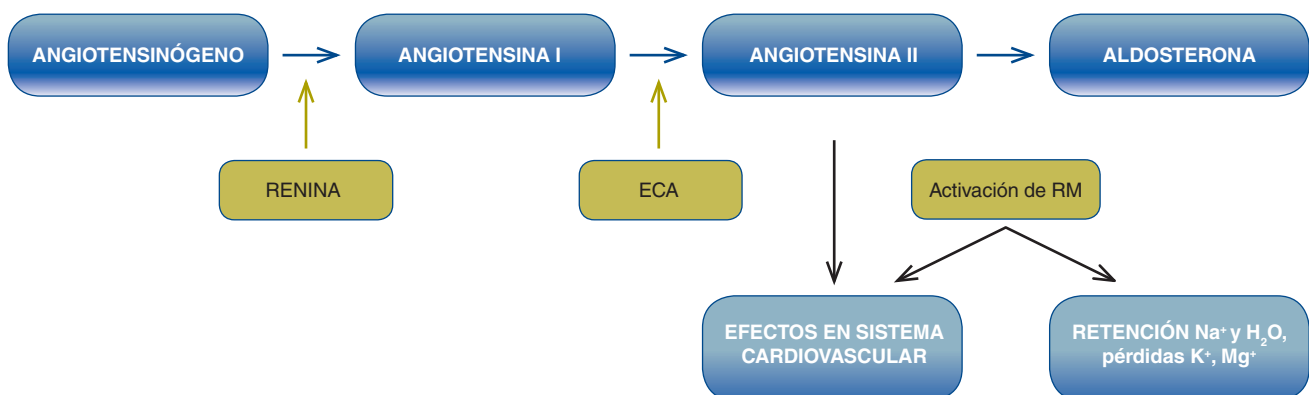


Figura 1 Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). ECA: enzima convertidora de angiotensina; RM: receptor de mineralocorticoides.

tipos de receptores, AT-1 y AT-2. Al unirse al AT-1, actúa como un potente vasoconstrictor que estimula la producción de aldosterona en la zona glomerulosa de la glándula suprarrenal. La aldosterona, la señal final del SRAA, es una hormona mineralocorticoide que se une al receptor de mineralocorticoides (RM) citosólico en la nefrona distal (túbulo contorneado distal, túbulos conectores y células principales en los túbulos conectores) y en el colon. El complejo aldosterona-receptor se transloca al núcleo, donde se une a secuencias específicas de ADN (elementos de respuesta hormonal) y regula la expresión de múltiples proteínas inducidas por aldosterona. También estimula el transporte transepitelial de sodio, con la consecuente reabsorción de sodio y agua y la eliminación de potasio⁵, favoreciendo la expansión del volumen circulante y, por ende, incrementando la presión arterial.

El SRAA ha jugado un papel evolutivo fundamental al permitir la transición de los animales acuáticos a tierra firme durante el periodo devónico de la era paleozoica. La aldosterona inicialmente apareció en los primeros tetrápodos terrestres. Los peces no tienen esta hormona. El SRAA es el principal regulador de absorción renal de sodio, para así conservar el “mar interior” y mantener la vida en un ambiente con poca sal y agua^{6,7}. Se ha propuesto que cuando aparecieron los primeros humanos la sal era escasa y muy preciada. Aquellos individuos que retenían más sal eran quienes tenían más posibilidades de sobrevivir. En esta era, moderna, industrializada, existe una gran disponibilidad de sal en la dieta, lo cual, aunado a un aumento en la ingesta calórica, ha ocasionado una pandemia de obesidad y un aumento en la activación del SRAA. Los individuos que, genéticamente, tienen un SRAA más activo presentan predisposición a enfermedades como hipertensión sensible a sal, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular con la dieta moderna^{5,8}.

2. Antagonistas de aldosterona

Existe un gran interés en el desarrollo de antagonistas selectivos de la aldosterona, no solo por su efecto diurético, sino por sus potenciales efectos cardíaco y nefroprotectores.

La espirolactona fue el primer antagonista mineralocorticoide, desarrollado en 1960. Ha sido utilizado ampliamente para el tratamiento de la hipertensión, hiperaldosteronismo primario, edema periférico e hipokalemia, aunque en algunos pacientes es pobremente tolerado debido a sus efectos secundarios, principalmente por una baja especificidad al RM. Adicionalmente, se une a los receptores de andrógenos y de progesterona, ocasionando trastornos menstruales en las mujeres y ginecomastia en los hombres⁹.

La eplerenona, un derivado de la espirolactona al cual se agregó un grupo epóxido, se desarrolló en 1987¹⁰. A diferencia de la espirolactona posee una afinidad reducida para los receptores de estrógenos y progestágenos, por lo que presenta una menor incidencia de los efectos adversos sexuales¹¹.

En la tabla 1 se describe la farmacocinética de la espirolactona y de la eplerenona, así como su selectividad sobre los receptores de mineralocorticoides, de glucocorticoides, de andrógenos y de progesterona.

Al igual que la espirolactona, el efecto secundario más importante de la eplerenona es la hiperkalemia, por lo que se requiere una estrecha vigilancia durante el tratamiento con este fármaco. En caso de presentarse hiperkalemia, se recomienda disminuir la ingesta de potasio, revisar el tratamiento concomitante que puede exacerbar esta condición —uso de bloqueadores beta adrenérgicos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, heparina, entre otros— y disminuir la dosis; también se pueden administrar resinas de intercambio catiónico y los tratamientos convencionales para la hiperkalemia^{12,13}.

Tabla 1 Farmacocinética, efectos adversos y selectividad sobre diferentes receptores de espirolactona y eplerenona

Parámetro	Espironolactona	Eplerenona
t _{máx} (horas)	2.6-5.1	1-2
Interacción con alimentos	Sí (↑)	No
t _½ (horas)	1.4-16.5	4-5
Unión a proteínas (%)	90	49
Eliminación	Hepática (53% orina, 20% heces)	Hepática (66% orina, 32% heces)
Metabolismo	CYP2C8, CYP3A1	CYP3A4
Efectos adversos	Disminución de la libido, trastornos menstruales, ginecomastia, mastalgia, impotencia, hiperkalemia, anorexia, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareos, ataxia, rash maculopapular, eritema y agranulocitosis	Sin efectos adversos relacionados a unión a PR y AR, hiperkalemia, dolor abdominal, diarrea, mareos, tos, elevación de enzimas hepáticas
RM (IC ₅₀)	0.002 μM	0.081 μM
RA (IC ₅₀)	0.013 μM	4.827 μM
RG (IC ₅₀)	2.899 μM	> 100 μM
RP (EC ₅₀) agonista	2.619 μM	> 100 μM

t_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración máxima; t_½: tiempo de vida media; RM: receptor de mineralocorticoides; RA: receptor de andrógenos; RG: receptor de glucocorticoides; RP: receptor de progesterona. IC₅₀ concentración inhibitoria de antagonista requerida para inhibir 50% de la activación de RM por aldosterona 0.5 nM, 10 nM de dihidrotestosterona para RA y 5 nm de dexametasona para RG. EC₅₀ comparación de concentración de ligando para activar 50% el RP comparado con el agonista progesterona 5 nM.

La eplerenona interactúa con otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4 como claritromicina, eritromicina, ketoconazol, fluconazol, verapamilo y diltiazem, entre otros. Cabe mencionar que varios de los inhibidores de canales de calcio disponibles en el mercado, como el amlodipino y el diltiazem, también tienen efecto antagonista sobre los RM¹⁴.

3. Aldosterona y daño a órganos

Recientemente ha surgido un gran interés en las acciones no clásicas de la aldosterona sobre el endotelio vascular, corazón y riñón. Existe evidencia de que la aldosterona está involucrada en el remodelado vascular, en la función endotelial y en la formación de colágeno, contribuyendo a la progresión de la insuficiencia cardíaca así como del daño renal.

La aldosterona y la activación del RM promueven inflamación renal y fibrosis al favorecer la generación de especies reactivas de oxígeno¹⁵. La adición de un bloqueador de aldosterona, como eplerenona, al tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca reduce el riesgo de hospitalizaciones y de muerte prematura¹⁶.

En el hiperaldosteronismo primario se ha observado que el alto consumo de sal agrava la hipertensión y el daño a órganos; este daño puede prevenirse con el uso de bloqueadores del RM¹⁷.

La señalización excesiva del RM es un mecanismo clave en el daño terminal a órganos, aún con niveles de aldosterona normales o bajos, especialmente en el contexto de alta ingesta de sal¹⁸. Se ha relacionado la GTPasa Rac1 como una vía que modula la función del RM en modelos de daño renal por hipertensión sensible a sal así como en daño cardíaco¹⁹⁻²¹.

La enfermedad renal crónica se considera un estado de hiperaldosteronismo relativo ya que, a pesar de la expansión del volumen del espacio extracelular, la secreción de aldosterona es inapropiadamente elevada, y pequeños grados de expansión del espacio extracelular magnifican los efectos prohipertensivos y proinflamatorios de la activación del RM²². La excreción urinaria de sodio en 24 horas predice la excreción urinaria de mineralocorticoides en pacientes con enfermedad renal crónica²³.

En pacientes con diabetes mellitus, la combinación del bloqueo de aldosterona con espironolactona aunado a un bloqueador de receptor de angiotensina mejora la presión arterial y la proteinuria, con la ventaja de no presentar el efecto deletéreo sobre la tasa de filtración glomerular de la combinación de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el bloqueador de receptor de angiotensina, que es lo que comúnmente se emplea²⁴.

Han surgido diversas evidencias experimentales del papel que desempeña la aldosterona en el inicio y la progresión de la nefrotoxicidad aguda y crónica mediada por inhibidores de calcineurina (uno de los principales inmunosupresores actualmente utilizados en trasplante renal y en nefropatías proteinúricas) a través de participar en la disfunción renal, la fibrosis túbulo-intersticial, la arteriopatía y la muerte celular por apoptosis. Se ha documentado la alteración en la expresión del ARNm a nivel renocortical de diversos factores vasoactivos, tales como pro-renina, endotelina, COX-2, angiotensina, receptores AT1 y AT2, así como del TGF- β y proteínas de matriz extracelular. En estos modelos, dichas alteraciones pueden ser prevenidas o modificadas al blo-

quear los RM con espironolactona o eplerenona²⁵⁻²⁷. Adicionalmente, la administración de espironolactona previene la disminución en la perfusión renal y el desarrollo de insuficiencia renal aguda y la apoptosis tubular durante el daño por isquemia-reperusión en modelo animal. Esta protección fue mediada por la reducción del estrés oxidativo, por un incremento en la expresión de enzimas antioxidantes y por la restauración en la excreción urinaria de óxido nítrico²⁸.

La aldosterona puede jugar un papel en la regulación del inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1^{29,30} (PAI-1), y también tiene efecto directo sobre el desarrollo de la fibrosis³¹. En modelos animales, el bloqueo de la aldosterona con su antagonista, la espironolactona, disminuye la progresión de la fibrosis a nivel renal³². En estudios clínicos, los antagonistas de la aldosterona disminuyeron adicionalmente la proteinuria cuando se agregaban al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de la ANG II³³⁻³⁵.

El incremento del PAI-1 se ha asociado con un incremento en la progresión de la fibrosis en la enfermedad cardíaca y renal³⁶. Por otro lado, el PAI-1 puede ser disminuido al inhibir a la ANG II y/o aldosterona, y esto último se ha asociado con la prevención de la fibrosis e, incluso, regresión del daño renal³⁷.

En el modelo animal de daño por isquemia-reperusión la espironolactona, ya sea administrada previamente, a los 75 minutos o 3 horas después de la isquemia, previno la inflamación y la activación de vías profibróticas (TGF- β) estrés oxidativo y proteinuria³⁸.

La administración de espironolactona antes del trasplante y tres días después del trasplante renal se comparó contra placebo en pacientes mexicanos. Se encontró disminución en el estrés oxidativo evaluado como peróxido de hidrógeno urinario, sin encontrar diferencia a 72 horas en la función renal y en marcadores de daño tubular como molécula de daño renal KIM1, proteína de choque térmico 72 e interleucina 8³⁹.

En un estudio realizado por nuestro grupo, la administración de eplerenona en niños mexicanos con nefropatía crónica del injerto fue bien tolerada, mejoró la tasa de filtración glomerular a 1, 3 y 6 meses y previno el deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular a 12 meses comparada con placebo⁴⁰⁻⁴².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Apoiado por el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT Salud-2008-01-87381. Arindal Vargas recibió apoyo del programa PROBEI.

Referencias

1. Friis UG, Madsen K, Stubbe J, Hansen PB, Svenningsen P, Bie P, et al. Regulation of renin secretion by renal juxtaglomerular cells. *Pflugers Arch.* 2013;465:25-37.
2. Sequeira López ML, Pentz ES, Nomasa T, Smithies O, Gomez RA. Renin cells are precursors for multiple cell types that switch to

- the renin phenotype when homeostasis is threatened. *Dev Cell*. 2004;6:719-28.
3. Gomez RA, Lynch KR, Sturgill BC, Elwood JP, Chevalier RL, Carey RM, et al. Distribution of renin mRNA and its protein in the developing kidney. *Am J Physiol*. 1989;257:F850-F858.
 4. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int*. 1975;8:325-33.
 5. Nagase M. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:303-14.
 6. De la Cruz París J. Composición orgánica. En: Gordillo Paniagua G, editor. *Electrolitos en Pediatría: fisiología y clínica*. Mexico D.F.: Interamericana; 1987. p.10-23.
 7. Smith HW. From fish to philosopher: the story of our internal environment. Boston: Little, Brown and Co.; 1954.
 8. Fujita T. Mineralocorticoid receptors, salt-sensitive hypertension, and metabolic syndrome. *Hypertension*. 2010;55:813-8.
 9. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008;31:153-8.
 10. McManus F, McInnes GT, Connell JM. Drug insight: eplerenone, a mineralocorticoid-receptor antagonist. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4:44-52.
 11. Mulatero P, Milan A, Williams TA, Veglio F. Mineralocorticoid receptor blockade in the protection of target organ damage. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006;4:75-91.
 12. Roscioni SS, de Zeeuw D, Bakker SJ, Lambers Heerspink HJ. Management of hyperkalemia consequent to mineralocorticoid-receptor antagonist therapy. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:691-9.
 13. Schrier RW. Hyperkalemia: a threat to RAAS inhibition? *Nat Rev Nephrol*. 2010;6:245-6.
 14. Dietz JD, Du S, Bolten CW, Payne MA, Xia C, Blinn JR, et al. A number of marketed dihydropyridine calcium channel blockers have mineralocorticoid receptor antagonist activity. *Hypertension*. 2008;51:742-8.
 15. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:459-69.
 16. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms. *Drugs*. 2013; 73:1451-62.
 17. Rossi GP, Sechi LA, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder JW. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:88-90.
 18. Nagata K, Obata K, Xu J, Ichihara S, Noda A, Kimata H, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension*. 2006;47:656-64.
 19. Shibata S, Mu S, Kawarazaki H, Muraoka K, Ishizawa K, Yoshida S, et al. Rac1 GTPase in rodent kidneys is essential for salt-sensitive hypertension via a mineralocorticoid receptor-dependent pathway. *J Clin Invest*. 2011;121:3233-43.
 20. Nagase M. Role of Rac1 GTPase in salt-sensitive hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:148-55.
 21. Nagase M, Fujita T. Role of Rac1-mineralocorticoid-receptor signalling in renal and cardiac disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013; 9:86-98.
 22. Bombardieri AS, Klemmer PJ. Mineralocorticoid receptor blockade in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2012;33:119-24.
 23. McQuarrie EP, Freel EM, Mark PB, Fraser R, Connell JM, Jardine AG. Urinary sodium excretion is the main determinant of mineralocorticoid excretion rates in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1526-32.
 24. Esteghamati A, Noshad S, Jarrah S, Mousavizadeh M, Khoei SH, Nakhjavani M. Long-term effects of addition of mineralocorticoid receptor antagonist to angiotensin II receptor blocker in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2823-33.
 25. Pérez-Rojas J, Blanco JA, Cruz C, Trujillo J, Vaidya VS, Uribe N, et al. Mineralocorticoid receptor blockade confers renoprotection in preexisting chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F131-F139.
 26. Pérez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, Cruz C, Martínez de la Maza L, Gamba G, et al. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289:F1020-F1030.
 27. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, Marcussen N, Bie P. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol*. 2013;14:42.
 28. Mejía-Vilet JM, Ramírez V, Cruz C, Uribe N, Gamba G, Bobadilla NA. Renal ischemia-reperfusion injury is prevented by the mineralocorticoid receptor blocker spironolactone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;293:F78-F86.
 29. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension*. 1998;32:965-71.
 30. Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, Blevins LS, Nadeau JH, Meranze SG, et al. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:336-44.
 31. Brown NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2005;14:235-41.
 32. Brown NJ, Nakamura S, Ma L, Nakamura I, Donnert E, Freeman M, et al. Aldosterone modulates plasminogen activator inhibitor-1 and glomerulosclerosis in vivo. *Kidney Int*. 2000;58: 1219-27.
 33. Bertocchio JP, Warnock DG, Jaisser F. Mineralocorticoid receptor activation and blockade: an emerging paradigm in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79:1051-60.
 34. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:2116-23.
 35. Weinberger MH, Luft FC. Comprehensive suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease: covering all of the bases. *Kidney Int*. 2006;70:2051-3.
 36. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2999-3012.
 37. Ma J, Weisberg A, Griffin JP, Vaughan DE, Fogo AB, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against aldosterone-induced glomerular injury. *Kidney Int*. 2006;69:1064-72.
 38. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R, Reyna J, Uribe N, Gamba G, et al. Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. *Kidney Int*. 2013;83:93-103.
 39. Ojeda-Cervantes M, Barrera-Chimal J, Alberú J, Pérez-Villalva R, Morales-Buenrostro LE, Bobadilla NA. Mineralocorticoid receptor blockade reduced oxidative stress in renal transplant recipients: a double-blind, randomized pilot study. *Am J Nephrol*. 2013;37:481-90.
 40. Sosa-García JJ. Efecto del bloqueo de la aldosterona en niños con nefropatía crónica del trasplante renal. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina. Tesis de Nefrología Pediátrica. México D.F.: UNAM; 2010.
 41. Herrera-Arellano EA. Efecto del bloqueo de aldosterona sobre la proteinuria y velocidad de filtración glomerular en niños con nefropatía crónica del injerto renal. División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina. Tesis de Nefrología Pediátrica. México D.F.: UNAM; 2012.
 42. Abstracts of the 7th congress of the International Pediatric Transplant Association. Warsaw, Poland. July 13-16, 2013. *Pediatr Transplant*. 2013;17(suppl 1):43-117.