

¿Es renoprotectora la espironolactona en pacientes trasplantados renales?

Mortensen LA, Jespersen B, Helligsoe ASL, Tougaard B, Cibulskyte-Ninkovic D, Egfjord M, et al. Effect of Spironolactone on Kidney Function in Kidney Transplant Recipients (the SPIREN trial): A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2024;19:755-66. doi: 10.2215/CJN.0000000000000439.

Análisis crítico: Esther González Monte, Natalia Polanco Fernández, Hernando Trujillo Cuéllar, Eduardo Gutiérrez Martínez, Ángel Sevillano Prieto, Ana Hernández Vicente, Lucía Rodríguez Gallo, Amado Andrés Belmonte

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de octubre. Madrid

NefroPlus 2025;17(1):58-61

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Diseño del estudio

- Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

■ Duración del seguimiento

Tres años.

■ Ámbito



Cuatro centros hospitalarios en Dinamarca (Odense, Aarhus, Kolding y Copenhague).

Número de pacientes: 188 receptores de trasplante renal.

■ Asignación



Aleatorización 1:1 a espironolactona vs placebo, añadida al tratamiento estándar.

■ Enmascaramiento



Doble ciego (pacientes e investigadores).

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Edad ≥ 18 años.
- Receptores de trasplante renal en tratamiento con inhibidores de la calcineurina (tracólimus o ciclosporina).
- Proteinuria < 3 g/día.
- Aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min (fórmula basada en creatinina urinaria y plasmática).
- Potasio plasmático < 5.5 mEq/l.
- Mujeres en edad fértil con prueba de embarazo negativa y anticoncepción eficaz durante el estudio.

Criterios de exclusión

- Intolerancia previa a espironolactona.
- Tratamiento con quelantes de potasio o digoxina.
- Embarazo o planificación de este.

- Trastornos orgánicos, sistémicos o psiquiátricos clínicamente relevantes.
- Previsión de incumplimiento del tratamiento.

■ Intervención

Los participantes fueron asignados a dos grupos, añadiendo a su tratamiento habitual:

- Grupo intervención: espironolactona oral 25 mg/día, con posibilidad de aumentar a 50 mg a los 3 meses según tolerancia.
- Grupo control: placebo.

■ Variables de resultados

Variable principal

- Efecto de la espironolactona sobre la función del injerto renal (medida por tasa de filtrado glomerular [TFG]).

Variables secundarias

- Efecto sobre proteinuria.
- Efecto sobre fibrosis del injerto.
- Efecto sobre presión arterial.
- Cambios en niveles de potasio y aldosterona.

■ Tamaño muestral



Tamaño muestral: 188 pacientes. El cálculo se basó en detectar una diferencia de 5 ml/min en la TFG medida, con una DE asumida de 10 ml/min, un nivel de significancia del 5% y una potencia del 80%. Se requerían al menos 63 pacientes por grupo.

■ Promoción

Financiación: diversas instituciones danesas, como Region of Southern Denmark Research Fund, Odense University Hospital, Danish Nephrology Society y fundaciones privadas. Principal investigadora: L.A. Mortensen.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron similares en características basales, aunque se observó un mayor porcentaje de antecedentes de isquemia cerebral (12% vs. 4%) y uso de IECAs (36% vs. 28%) en el grupo espironolactona. En el grupo placebo hubo una mayor prevalencia de diabetes (27% vs. 20%). Por último, el grupo de espironolactona tenía injertos renales más antiguos en el momento de la inclusión.

Variable principal

Tras un año, el grupo espironolactona presentó una disminución significativa de la TFG medida de -7,6 ml/min (IC 95%: de -10,9 a -4,3), en comparación con placebo. Esta diferencia se mantuvo durante todo el estudio. El ajuste por tiempo desde el trasplante, presión arterial e IMC no modificó los resultados.

Un análisis post hoc de la TFGe mostró una reducción en dos fases: una semana después del inicio de la espironolactona y una semana tras el aumento de dosis a los 3 meses. No se observaron diferencias en la pendiente crónica de TFGe (de 6 meses a 3 años): 0,52 ml/min/1,73 m²/año en placebo vs. 1,04 ml/min/1,73 m²/año en espironolactona.

Variables secundarias

Proteinuria

La espironolactona redujo significativamente la proteinuria de 24 horas después de 1 año de tratamiento; sin embargo, este efecto no se mantuvo tras dos y tres años de tratamiento. El ajuste por presión arterial no modificó los resultados. El ajuste por presión arterial no modificó los resultados. Un análisis adicional que excluyó a los pacientes sin albuminuria (UACR = 0 mg/g) encontró una reducción más consistente de la albuminuria, que osciló entre 0.54 (IC 95%, 0.36 - 0.80) y 0.69 (IC 95%, 0.46-1.03).

Fibrosis del injerto renal

Se realizaron 60 biopsias basales y 48 de seguimiento. La evaluación de las lesiones crónicas se realizó según la puntuación de Banff (fibrosis intersticial, atrofia tubular e hialinosis arteriolar). En el grupo placebo se observó un empeoramiento en la distribución de grados de hialinosis. En el grupo espironolactona, esta distribución se mantuvo estable. El cambio total en fibrosis a los 2 años no fue significativamente diferente entre grupos: Espironolactona: 20,52 (IC 95%: -25,22 a 4,18) y Placebo: 23,08 (IC 95%: -28,44 a 2,28), $p = 0,47$.

Presión arterial

La presión sistólica aumentó en el grupo placebo (1,3 a 4,0 mmHg), mientras que disminuyó ligeramente con espironolactona (-0,6 a -1,8 mmHg). La diferencia fue significativa solo al año. No hubo cambios relevantes en presión diastólica. El número y dosis de antihipertensivos fue similar entre grupos al inicio y final del estudio.

Potasio y aldosterona

El potasio plasmático aumentó en el grupo espironolactona tras 1 semana de tratamiento y tras el aumento de dosis, manteniéndose durante el estudio (incremento de 0,3 a 0,4 mEq/L). La aldosterona aumentó de 7,5 (RIC: 5,6-11,9) a 12,3 (RIC: 8,9-18,0) ng/dl tras un año con espironolactona ($p < 0,001$). En el grupo placebo, no hubo cambios.

Efectos adversos

La incidencia de eventos adversos graves fue similar en ambos grupos, con predominio de infecciones y cirugías programadas. Los eventos cardiovasculares fueron escasos y comparables entre grupos. No se registraron hospitalizaciones por hiperpotasemia.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que, tras tres años de tratamiento, la espironolactona en receptores renales adultos en tratamiento con ICN provocó una reducción inicial de la TFG, que posteriormente se estabilizó. Además, redujo transitoriamente la proteinuria y podría haber contribuido a frenar la progresión de lesiones histológicas crónicas en el injerto. Todo ello con un perfil de seguridad aceptable.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Puntos fuertes del estudio

El ensayo SPIREN destaca por su excelente diseño metodológico, al tratarse de un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, características que otorgan un elevado nivel de evidencia a sus hallazgos. La población estudiada

fue bien definida y representativa de una parte importante de los receptores de trasplante renal (adultos, con función conservada y bajo riesgo de hiperpotasemia), lo que favorece la aplicabilidad de los resultados en la práctica clínica habitual.

Otro aspecto destacable es la duración del seguimiento (3 años), que permitió evaluar tanto los efectos agudos como las tendencias crónicas en la función del injerto. Además, el estudio incorpora biopsias pareadas para la valoración estructural mediante la puntuación de lesiones crónicas de Banff, y aporta una dimensión histológica poco frecuente en ensayos farmacológicos en trasplante.

La reducción sostenida de proteinuria y la estabilización de la progresión de la hialinosis arteriolar en el grupo tratado con espironolactona son resultados clínicamente relevantes y coherentes con la acción antifibrótica conocida de los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (RM)¹⁻². La sobreactivación de los RM impulsa procesos inflamatorios y fibrosis en la enfermedad renal crónica. Esta vía patogénica está bien documentada en revisiones recientes, que además destacan la aprobación clínica de la finerenona como antagonista RM no esteroide y su uso en distintas etapas de la enfermedad renal crónica³.

En cuanto al perfil de seguridad, destaca que no se registraron casos de hiperpotasemia grave ni hospitalizaciones relacionadas, a pesar del incremento observado en los niveles plasmáticos de potasio, lo que sugiere una buena tolerancia general del tratamiento⁴⁻⁵.

Limitaciones y aspectos críticos

Señalar que el tamaño muestral y poder estadístico estaban calculados para detectar diferencias en TFG, pero no en fibrosis ni en eventos clínicos duros. Esto explica la ausencia de significación en los desenlaces histológicos o de supervivencia del injerto.

Entre las limitaciones más importantes del estudio, cabe destacar el descenso significativo y precoz de la TFG medida en el grupo espironolactona durante el primer año de tratamiento. Aunque los autores lo interpretan como un efecto transitorio de probable origen hemodinámico y sin repercusión a largo plazo, este hallazgo puede generar inquietud en pacientes con función limítrofe del injerto y plantea dudas sobre su impacto clínico real.

A pesar de la misma función renal, el grupo de espironolactona tenía injertos renales más antiguos en el momento de la inclusión y las biopsias iniciales indicaron más lesiones crónicas, lo que potencialmente los hace menos susceptibles a un efecto beneficioso de la espironolactona.

Además, el número limitado de biopsias pareadas (solo 48 de 188 pacientes) reduce la potencia del análisis histológico y puede limitar la interpretación generalizable de sus hallazgos estructurales. No se observaron beneficios sobre la fibrosis intersticial, lo cual resulta especialmente relevante considerando el papel antifibrótico esperado de la inhibición del RM. Tampoco se observaron beneficios clínicos claros en cuanto a eventos duros como pérdida del injerto o mortalidad, lo cual puede restar relevancia clínica a los cambios observados en biomarcadores o histología.

El uso de análisis a posteriori, como el doble descenso bifásico de la TFG tras el inicio del tratamiento y la escalada de dosis, aunque interesante, no estaba preespecificado y debe interpretarse con precaución⁶.

Finalmente, el diseño del estudio implicó una selección rigurosa de pacientes (excluyendo aquellos con hiperpotasemia, insuficiencia renal más avanzada o tratamiento con digoxina o quelantes de potasio), lo que podría limitar la aplicabilidad del tratamiento con espironolactona a poblaciones más vulnerables o complejas, que precisamente podrían beneficiarse de estrategias antifibróticas. Además, el aumento sostenido de los niveles de aldosterona en el grupo tratado no se analiza en profundidad, a pesar de su posible relevancia inmunometabólica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El tratamiento con espironolactona a dosis bajas en receptores de trasplante renal en tratamiento con ICN mostró una reducción de la proteinuria temporal y estabilizó las lesiones crónicas de hialinosis arteriolar en el injerto, con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, la falta de beneficios en fibrosis intersticial y la disminución inicial de la función renal requieren cautela en su aplicación. Es esencial realizar más estudios para confirmar estos hallazgos y definir mejor qué pacientes pueden beneficiarse de esta estrategia terapéutica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Tema: Proteinuria y progresión de la ERC en trasplante renal

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico en fase III

Palabras clave: Espironolactona. Trasplante renal. Inhibidores de la calcineurina. Fibrosis intersticial. Proteinuria

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Currie G, Taylor AH, Fujita T, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2016;17:127. doi:10.1186/s12882-016-0337-0.
2. 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. doi:10.1186/1471-2369-14-42.
3. Epstein M, Kovesdy CP, Clase CM, Sood MM, Pecoits-Filho R. Aldosterone, Mineralocorticoid Receptor Activation, and CKD: A Review of Evolving Treatment Paradigms. *Am J Kidney Dis.* 2022;80:658-66.
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2020;383:2219-29. doi:10.1056/NEJMoa2025845.
5. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GFM. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD007004. doi:10.1002/14651858.CD007004.pub3.
6. 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. doi:10.1038/sj.ki.5001854.