

Original

Acción antiproteinúrica del amiloride en el paciente pediátrico con síndrome nefrótico corticorresistente

Miguel Liern^{a,*}, Anabella Colazo^a, Graciela Vallejo^a y Elsa Zotta^{b,c}

^a Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Ciencias Fisiológicas IFIBIO Houssay, CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de julio de 2020

Aceptado el 19 de noviembre de 2020

On-line el 12 de marzo de 2021

Palabras clave:

Amiloride

Enalapril

Losartán

Síndrome nefrótico

RESUMEN

Introducción: En el síndrome nefrótico, la podocituria aumentada acompaña a la proteinuria patológica. El tratamiento con enalapril, losartán y amiloride podría reducir ambas variables. **Objetivos:** Evaluamos el efecto antiproteinúrico de 2 esquemas terapéuticos no inmunológicos, la relación cuantitativa entre la podocituria y la proteinuria, y las variables de riesgo asociadas con la proteinuria.

Material y métodos: Incluimos niños de 4 a 12 años de edad con síndrome nefrótico corticorresistente, utilizando 2 esquemas terapéuticos distintos: grupo A, enalapril + losartán, y grupo B, enalapril + losartán + amiloride.

Resultados: En el grupo A finalizaron el estudio 17 pacientes, la proteinuria promedio inicial fue de 39 mg/m²/h y la proteinuria media al finalizar fue de 24 mg/m²/h, en tanto que en el grupo B tratamos a 14 pacientes, la proteinuria promedio inicial fue de 36 mg/m²/h y la proteinuria promedio final de 13 mg/m²/h, y si bien ningún paciente redujo su proteinuria a valores fisiológicos, tanto la prueba t apareada (11,5, p < 0,001) como la prueba ordinal logarítmica (log-rank, χ^2 : 4, p < 0,05) mostraron diferencias significativas en la disminución de la proteinuria, para los pacientes del grupo B frente a los pacientes del grupo A. En ninguno de los 2 grupos hubo una variación significativa de la podocituria durante el estudio, y los 2 factores asociados con el incremento de la proteinuria en el modelo de riesgos proporcionales fueron la podocituria y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de síndrome nefrótico corticorresistente primario hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico. En ningún paciente se observaron efectos adversos de los tratamientos empleados.

Conclusiones: El uso de amiloride disminuyó la proteinuria, sin modificar significativamente la podocituria; no observamos una relación positiva entre ambas variables.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Jliern@yahoo.com (M. Liern).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.014>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antiproteinuric action of amiloride in paediatric patient with corticoreistant nephrotic syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Amiloride
Enalapril
Losartan
Nephrotic syndrome

Introducción: In nephrotic syndrome, increased podocyturia accompanies pathologic proteinuria. The therapeutic regimen with enalapril, losartan and amiloride could reduce both variables.

Objetivos: Evaluate the anti-proteinuric effect of 2 non-immunological therapeutic regimens, the quantitative relationship between podocyturia and proteinuria.

Material and methods: We included children aged 4 to 12 years with corticoreistant nephrotic syndrome, using 2 different schemes: group A, enalapril + losartan, and group B, enalapril + losartan + amiloride.

Results: In group A, 17 patients completed the study, the initial mean proteinuria was 39 mg/m²/h and mean proteinuria at the end was 24 mg/m²/h, while in group B 14 patients were treated and the initial average proteinuria was 36 mg/m²/h and the end average proteinuria was 13 mg/m²/h. The paired T test showed significant differences in the decrease in proteinuria, for patients in group B without variation in podocyturia. The 2 factors associated with an increase in proteinuria were podocyturia and the time elapsed from the diagnosis of cortico-resistant nephrotic syndrome to the start of treatment anti-proteinuric.

Conclusions: The use of amiloride decreased proteinuria, without significantly modifying podocyturia; we did not observe a positive relationship between both variables.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La proteinuria persistente condiciona una progresiva declinación del filtrado glomerular (FG), constituyendo un marcador de daño renal progresivo y su descenso parece asociarse con la preservación de la función renal.

Clásicamente, si bien para lograr la reducción de la proteína urinaria se han implementado esquemas terapéuticos no inmunológicos con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de la angiotensina II, desde hace un tiempo se han documentado experiencias exitosas sobre la adición al esquema nefroprotector mencionado de un inhibidor sobre el receptor del activador del plasminógeno tipo uroquinasa, como el amiloride, el cual reduciría el daño podocitario y consecuentemente podría atenuar la proteinuria.

En el síndrome nefrótico, el desprendimiento podocitario causado a partir de la contracción patológica parece preceder a la aparición de la proteinuria, por lo cual el fundamento de este estudio consistió en examinar la acción del amiloride sobre la podocyturia y la proteinuria en pacientes pediátricos con síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) primario.

Objetivos

1. Evaluar el efecto antiproteinúrico de 2 esquemas terapéuticos no inmunológicos.
2. Evaluar la relación cuantitativa entre la podocyturia y la proteinuria.
3. Evaluar las variables de riesgo asociadas con la proteinuria.

Material y métodos

Desde marzo de 2016 hasta marzo de 2020 se seleccionaron pacientes pediátricos con antecedentes de SNCR primario procedentes de la asistencia pública y privada, para la realización de un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, apareado, no cegado entre niños de 4 a 12 años de edad, todos con biopsia renal realizada y sin estudio genético.

Se consideraron:

- a. **Criterios de inclusión:** ingresamos pacientes con proteinuria >4 mg/m²/h, registros de tensión arterial media en percentiles <95 para edad, sexo, peso y talla, sin tratamientos específicos inmunosupresores desde por lo menos 6 meses antes y FG mayor de 90 ml/min/1,73 m². Con aceptación del consentimiento médico informado.
- b. **Criterios de exclusión:** fueron excluidos los pacientes con intolerancia o reacciones alérgicas a los tratamientos indicados, monorrenos, con hipertensión vascularrenal, disnatremias o enfermedad infecciosa y/u oncológica activa.
- c. **Criterios de suspensión:** fueron retirados del estudio los pacientes que presentaron disminución persistente del FG mayor del 30% del valor inicial durante el seguimiento, en por lo menos 2 controles consecutivos, hiperkalemia (>5,5 mEq/l) no corregible con el tratamiento habitual, hipotensión sintomática, reducción del ritmo diurético a menos de 1 ml/kg/h, hiponatremia sintomática o aquellos que no concurren a, por lo menos, el 80% de las citas establecidas.

- d. *Tratamientos*: la población se dividió aleatoriamente en 2 grupos: el grupo A recibió enalapril y losartán, en tanto que el grupo B fue tratado con enalapril, losartán y amiloride. En ambos grupos se mantuvo una dieta hiposódica.
- e. *Controles*: desde el inicio del tratamiento y luego trimestralmente se realizaron controles clínicos y de laboratorio en el total de la población con SNCR, midiéndose en cada consulta el peso, la talla y la tensión arterial, considerándose normales los valores de acuerdo con los percentiles de peso y edad y estimando la tensión arterial media según la fórmula: $1/3$ tensión arterial sistólica + $2/3$ tensión arterial diastólica¹.

Los controles de laboratorio realizados fueron: protei-nograma electroforético, proteinuria de 24 h (expresada en mg/m²/h), creatininemia (calculando el aclaramiento de creatinina por el método de Schwartz, con constante de Barratt correspondiente a sexo y edad expresada en ml/min/1,73 m²), hemograma, uremia, uricemia, ionograma sérico y lipido-grama, y ionograma urinario (para estimar la ingesta de sodio en la dieta calculamos que cada gramo de sal corresponde a 17 mEq/l del sodio urinario).

La podocituria fue medida en 2 momentos: antes del inicio del tratamiento y al finalizar el mismo. Para su cuantificación se utilizó la misma orina recogida para estudios de laboratorio (orina recogida en 24 h); las muestras fueron procesadas dentro de la hora de la emisión, utilizando un volumen de 10 ml al que se agregó 1 ml de formol buffer al 10% en PB (pH 7,2-7,4). Se realizó una técnica de inmunofluorescencia indirecta en cámara húmeda y las muestras fueron observadas en un microscopio de epifluorescencia Nikon Eclipse E200. Se cuantificó el número de células positivas para sinaptopodina en 10 campos 200× para cada muestra a doble ciego. La podocituria se expresó en número de podocitos por 100 mg de creatininuria².

La duración del estudio fue de 24 meses.

- f. *Variables evaluadas*: identificamos como variables dependientes los valores de la podocituria y de la proteinuria, y como variables independientes el tiempo transcurrido desde el diagnóstico del SNCR hasta la medición de la última podocituria y proteinuria, y las dosis de enalapril, losartán y amiloride administradas.
- g. *Metodología estadística*: estimamos el cálculo del tamaño muestral en 30 pacientes y tolerando hasta una pérdida del 20% se buscó ingresar una población de 36 pacientes por grupo, sobre la cual implementamos una aleatorización simple 1:1.

Empleamos el riesgo relativo, la reducción absoluta del riesgo y el número necesario a tratar para evaluar las variaciones de la proteinuria en los pacientes de ambos grupos, y el test t de Student para determinar si existía una diferencia significativa con respecto al valor final de la proteinuria; para evaluar la reducción del número de pacientes con proteinuria masiva acumulada en diferentes tiempos del estudio, utilizamos la prueba ordinal logarítmica (log-rank).

La relación entre la proteinuria y la podocituria (variables cuantitativas) fue establecida con el coeficiente de Spearman y finalmente utilizamos el coeficiente de riesgos proporcionales

de Cox para evaluar la asociación entre los factores de riesgo potenciales (edad, tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SNCR hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico no inmunológico, podocituria y FG) y la magnitud de la proteinuria.

Los datos son presentados como medias con DE y una $p < 0,05$ fue aceptada como significativa.

Definiciones:

Proteinuria fisiológica: valor en orina igual o menor de 4 mg/m²/h³.

Proteinuria significativa: valores en orina superiores a 4 mg/m²/h y hasta 40 mg/m²/h³.

Proteinuria masiva: valor en orina mayor de 40 mg/m²/h o una relación proteinuria/creatininuria en muestra única de orina mayor de 3³.

Síndrome nefrótico primario: proteinuria masiva con hipoalbuminemia (definida como albúmina $\leq 2,5$ g/dl), generalmente asociada a edema e hipercolesterolemia⁴.

SNCR: corresponde a la falta de remisión de la proteinuria luego de un tratamiento con: a) prednisona 2 mg/kg/día o 60 mg/m²/día (dosis máxima, 60 mg) en días continuos durante 4-6 semanas en una dosis diaria por la mañana entre las 8 y las 10 h, seguido de prednisona 1,5 mg/kg o 40 mg/m² en días alternos durante 4-6 semanas; b) prednisona 60 mg/m²/día o 2 mg/kg/día durante 4-6 semanas en días continuos más 3 pulsos de metilprednisolona de 10 mg/kg/dosis⁴.

El estudio, aprobado por el CEI hospitalario, se adhirió a la Declaración de Helsinki y a los principios descritos en las «Pautas para la buena práctica clínica» de la Conferencia Internacional sobre directrices tripartitas de armonización.

Resultados

Ingresaron al protocolo 36 pacientes con SNCR, 9 niñas, con una edad media de 11 años ($r = 4,1-14,2$). Finalizaron el estudio 31 pacientes asignados a 2 grupos (grupo A y grupo B) (tabla 1).

Grupo A: 17 pacientes (4 mujeres) con una media de edad de 7,7 años ($r = 5,1-11,9$). El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento esteroideo hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico fue de 27,5 meses (DE 3,1).

La dosis media final de enalapril fue de 0,4 mg/kg/día (DE 0,2) y la de losartán fue de 1,2 mg/kg/día (DE 0,4).

La proteinuria promedio inicial de los 17 pacientes fue de 39 mg/m²/h y la proteinuria media al finalizar el estudio fue de 24 mg/m²/h, $p < 0,01$ (fig. 1). Cumplidos los 24 meses de tratamiento, ningún paciente redujo su proteinuria a valores fisiológicos (fig. 2).

La podocituria promedio de los 17 pacientes al inicio del tratamiento fue de 8,2 cél/100 mg de creatininuria y la podocituria media final fue de 6,7 cél/100 mg de creatininuria, $p = 0,07$.

El coeficiente de correlación inversa entre la variación de la proteinuria y la podocituria fue al inicio del tratamiento de $-0,40$, y al finalizar el mismo fue de $-0,51$.

La creatinina sérica media fue de 0,62 mg/dl (DE 0,2) y el FG fue de 102 ml/min/1,73 m² (DE 9).

La proteína sérica media total fue de 4,1 g/dl (DE 1,3) y la albuminemia media fue de 2,2 g/dl (DE 0,5), en tanto el valor

Tabla 1 – Descripción de los pacientes con síndrome nefrótico corticorresistente

Pacientes grupo A	Género	Edad (años)	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento esteroideo hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico (meses)	Diagnóstico histológico	Fármacos inmunosupresores utilizados
1	Masc.	7,5	28	GEFS	MMF, CsA
2	Masc.	6,2	26	GEFS	CsA, MMF
3	Masc.	7,5	28	PM	CsA
4	Fem.	8,5	24	PM	CF, CsA
5	Masc.	11,1	29	GEFS	CF, CsA
6	Masc.	11,9	33	GEFS	CF, MMF, CsA
7	Masc.	8,5	27	ECM	CsA
8	Fem.	5,7	26	GEFS	CsA, MMF
9	Fem.	9,9	22	GEFS	CsA
10	Masc.	5,4	29	GEFS	CF, CsA
11	Masc.	7,9	33	PM	CF, CsA
12	Masc.	8,5	28	ECM	CF, CsA
13	Masc.	5,8	22	PM	CF, CsA
14	Masc.	6,8	31	GEFS	CF, MMF, CsA
15	Fem.	5,3	27	PM	CsA
16	Masc.	5,1	29	PM	MMF, CsA
17	Masc.	10,5	26	GEFS	CsA
Pacientes grupo B	Género	Edad (años)	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento esteroideo hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico (meses)	Diagnóstico histológico	Fármacos inmunosupresores utilizados
1	Masc.	5,3	24	PM	CF, CsA
2	Masc.	7,2	28	PM	MMF, CsA
3	Fem.	10	22	PM	CsA, MMF
4	Fem.	10,4	26	GEFS	CsA
5	Masc.	6,6	33	ECM	CF, CsA
6	Masc.	8,6	26	PM	CF, CsA
7	Masc.	8,3	26	GEFS	CF, MMF, CsA
8	Masc.	5,7	29	GEFS	CsA
9	Fem.	4,9	25	PM	CF, CsA
10	Masc.	9,2	24	ECM	MMF, CsA
11	Masc.	11,3	26	PM	MMF, CsA
12	Fem.	7,9	26	PM	MMF, CF
13	Fem.	10,4	25	GEFS	CF, CsA, MMF
14	Masc.	9,3	22	PM	CF, CsA

CF: ciclofosfamida; CsA: ciclosporina; ECM: enfermedad por cambios mínimos; EN: enalapril; Fem.: femenino; GEFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria; LO: losartán; Masc.: masculino; MMF: mofetil micofenolato; PM: proliferación mesangial.

medio de la natremia fue de 143 mEq/l (DE 8,3), el del potasio sérico de 4,4 mEq/l (DE 0,7) y el de sodio urinario fue de 8 mEq/l.

Finalmente, la tensión arterial media fue de 66 mmHg (DE 5,5).

Grupo B: 14 pacientes (5 mujeres), con una media de edad de 8,2 años ($r = 5,3-11,3$). El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento esteroideo hasta el comienzo del tratamiento antiproteinúrico fue de 25,8 meses (DE 2,8).

La dosis media final de enalapril fue de 0,4 mg/kg/día (DE 0,2), la de losartán fue de 1,2 mg/kg/día (DE 0,4) y la de amiloride fue de 0,3 mg/kg/día (DE 0,05).

El riesgo relativo fue de 0,33 (IC 95% 0,14-0,29), con una reducción absoluta del riesgo del 43% (IC 95% 0,22-0,83) y un número necesario a tratar de 2,5 pacientes.

La proteinuria promedio de los 14 pacientes antes de iniciar el tratamiento fue de 36 mg/m²/h, y la proteinuria promedio al finalizar el estudio fue de 13 mg/m²/h, $p < 0,001$ (fig. 1).

Cumplidos los 24 meses de tratamiento, ningún paciente redujo su proteinuria a valores fisiológicos.

La podocituria promedio de los 14 pacientes al iniciar el tratamiento fue de 7,9 cél/100 mg de creatinuria y la podocituria media final fue de 7,0 cél/100 mg de creatinuria, $p = 0,2$.

El coeficiente de correlación inversa entre la variación de la proteinuria y la podocituria fue al inicio del tratamiento de $-0,38$, y al finalizar el mismo fue de $-0,31$.

La creatinina sérica media fue de 0,68 mg/dl (DE 0,1) y el FG promedio fue de 96 ml/min/1,73 m² (DE 7).

La proteína sérica media total fue de 3,9 g/dl (DE 1,1) y la albuminemia media fue de 2,3 g/dl (DE 0,8). El valor medio de la natremia fue de 136 mEq/l (DE 2,3), el valor del potasio sérico de 4,0 mEq/l (DE 0,3) y el valor medio de sodio urinario fue de 22 mEq/l.

Finalmente, la tensión arterial media fue de 63 mmHg (DE 2,5).

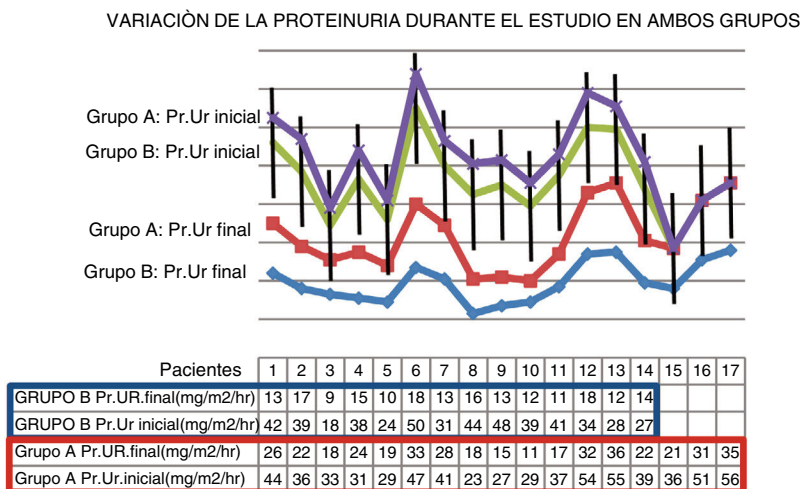


Figura 1 – Variación de la proteinuria (Pr.Ur) durante el estudio en ambos grupos. En cada grupo el descenso de la proteinuria fue significativo, grupo A: $p < 0,01$, grupo B: $p < 0,001$; sin embargo, al comparar la reducción de la proteinuria entre ambos grupos, el descenso de la proteinuria fue significativamente mayor en el grupo B (prueba t: 11,5, $p < 0,001$).

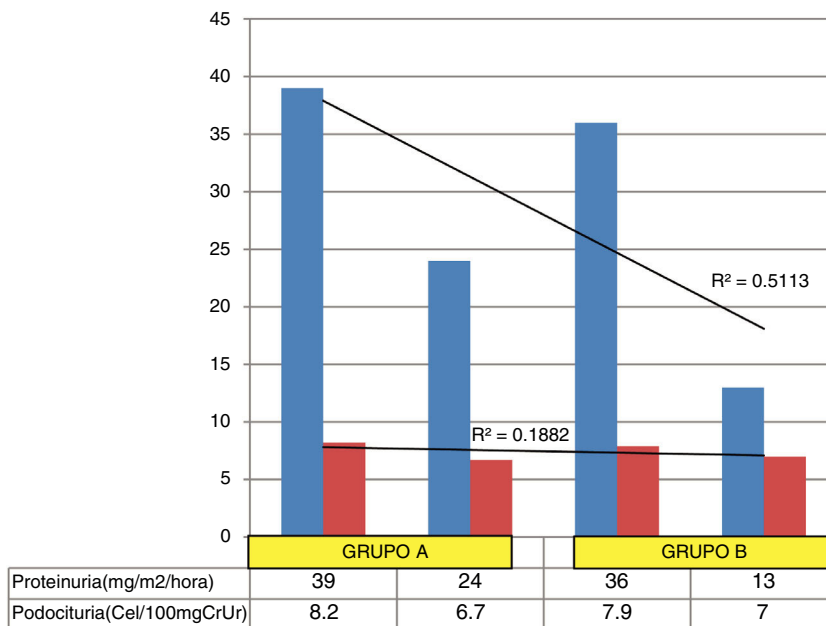


Figura 2 – Variación de la proteinuria y la podocituria en ambos grupos. El coeficiente de determinación muestra que un mayor porcentaje de la varianza proteinuria (51%) desde el inicio hasta el final del estudio, no se relaciona proporcionalmente con la varianza podocituria (18,8%); esta disociación entre ambas varianzas se explica porque una mínima variación en los valores de podocituria (especialmente en el grupo B) condiciona una disminución significativa de la proteinuria.

La prueba t apareada fue 11,5, $p < 0,001$, y la prueba ordinal logarítmica (log-rank) fue $\chi^2: 4$ ($p < 0,05$); ambas pruebas mostraron diferencias significativas en la disminución de la proteinuria, para los pacientes del grupo B frente a los pacientes del grupo A (tabla 2).

Los 2 factores asociados con el incremento de la proteinuria en el modelo de riesgos proporcionales de Cox fueron la podocituria (OR 14, IC 95% 1,1-20) y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de SNCR hasta el inicio del tratamiento antiproteinúrico (OR 18, IC 95% 1,1-39); no encontramos riesgo

significativo asociado con la edad (OR 1,1, IC 95% 0,15-12) ni con el FG (OR 0,7, IC 95% 0,5-10).

Discusión

Nosotros implementamos 2 esquemas distintos de tratamiento no inmunológico para reducir la proteinuria en pacientes pediátricos con antecedentes de SNCR primario, y hallamos una disminución de la proteinuria en ambos grupos,

Tabla 2 – Variación de las proteinurias entre los pacientes del grupo A y del grupo B

Meses de control de la proteinuria	Grupo A Número de pacientes en riesgo con proteinuria	Grupo B Número de pacientes en riesgo con proteinuria	Total	Grupo A Número de pacientes con proteinurias observadas	Grupo B Número de pacientes con proteinurias observadas	Total	Grupo A Número de pacientes con proteinurias esperadas	Grupo B Número de pacientes con proteinurias esperadas	Total
1	17	14	31	2	2	4	2,1	1,8	3,9
4	15	12	27	1	2	3	1,6	1,3	2,9
7	14	10	24	2	2	4	2,3	1,6	3,9
10	12	8	20	10	1	11	1,2	0,8	2
13	11	7	18	0	2	2	1,2	0,8	2
16	11	5	16	0	1	1	0,7	0,3	1
24	11	4	15	0	1	1	0,7	0,3	1

Estadística ordinal logarítmica (log-rank) para comparar distribuciones de supervivencia actuarial. La prueba ordinal logarítmica (χ^2 : 4, $p < 0,05$) mostró diferencias significativas en las remisiones para los pacientes del grupo B frente a los pacientes del grupo A. La extensión de un decimal explica la mínima diferencia en los totales.

aunque más significativa en el tratado con enalapril, losartán y amiloride, sin que la concentración de podocitos en orina mostrará una variación relacionada.

Aunque por motivos operativos no fue posible determinar el linaje genético de los síndromes nefróticos incluidos, no creemos que esta imposibilidad diagnóstica sea determinante para modificar la respuesta terapéutica implementada en este protocolo.

Para justificar el empleo de estos esquemas terapéuticos antiproteinúricos es necesario recorrer brevemente la fisiopatología del daño glomerular a partir del borramiento pedicular, con desprendimiento podocitario, y del desarrollo de la albuminuria patológica⁵⁻⁷. La continuidad de estos eventos iniciales justifica la medición cuantitativa de la podocituria como un biomarcador adecuado para evaluar el compromiso glomerular, a partir de la aparición consecuyente de la proteinuria en el mesangio y el desarrollo de la proliferación celular con migración y activación de diversos factores quimiotácticos; esta secuencia favorece la creciente expansión mesangial con compresión progresiva extrínseca del penacho glomerular⁸⁻¹⁰.

El fundamento del tratamiento combinado con enalapril y losartán se centra, entonces, en una acción básicamente hemodinámica: por un lado, el enalapril inhibe la síntesis de la angiotensina II y aumenta la concentración de bradiquinina y prostaglandinas, ocasionando entonces un mayor flujo sanguíneo renal, con una disminución consecuyente de la concentración proteínica en el capilar glomerular; por otra parte, el losartán bloquea la acción de la angiotensina II sobre el receptor ATI^{11,12}.

El descenso de la proteinuria en los pacientes del grupo B fue significativamente mayor que en el grupo A, sin que aumentara la podocituria. Posiblemente la adición del amiloride, un diurético bloqueador del canal de sodio, el cual actúa principalmente en los túbulos renales distales¹³, se justifique a partir de su capacidad para inhibir la activación de la β 3-integrina y la expresión del receptor de uroquinasa, con su forma soluble¹⁴. Esta interacción causaría el borramiento (retracción) de los procesos pediculares^{15,16} y el desprendimiento podocitario; ambos eventos representan lesiones tempranas en la progresión hacia la glomeruloesclerosis focal

y segmentaria¹⁷⁻²¹. Apoyando esta hipótesis, Trimarchi et al. refieren que los pacientes con enfermedad de Fabry sin tratamiento presentan una alta podocituria con baja proteinuria²² y, coherentemente con este enunciado (aun tratándose de otra dolencia), nosotros vimos en los pacientes del grupo B, comparados con los del grupo A, una mayor reducción de la proteinuria con una menor concentración cuantitativa de podocitos en orina. Estas variaciones en los 2 grupos posiblemente ratifican la existencia de un patrón establecido entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el riesgo progresivo de daño renal irreversible²³, y a juzgar por los resultados en nuestra población, el uso del amiloride contribuiría a reducir la podocituria y la proteinuria consecuente.

El no cegamiento del estudio, la imposibilidad de medir algunos de los mediadores involucrados en la fisiopatología de la proteinuria, como la plasmina, el plasminógeno y el receptor de uroquinasa^{23,24}, sumados a la imposibilidad operativa de realizar el estudio genético en este tipo de enfermedades, representan debilidades del trabajo, aunque, por otra parte, su originalidad reside en el uso de amiloride para el control de 2 variables tan significativas como la podocituria y la proteinuria en niños; existen pocos informes al respecto²⁵ y creemos que este es el primer estudio en pacientes pediátricos con SNCR.

Conclusiones

1. El amiloride disminuyó la proteinuria, sin modificar significativamente la podocituria, y sin que observáramos efectos adversos asociados a su uso.
2. Un mayor tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad renal, acompañado de una reducción en los valores de podocituria, favorecieron el aumento de la proteinuria.

Autoría

M. Liern participó en la idea original, la confección del protocolo, la redacción del artículo y las estadísticas. A. Collazo participó en la recogida de datos y la redacción del artículo. G. Vallejo participó en la redacción del artículo y la coordinación.

E. Zotta participó en la recogida de datos y la redacción del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Hipertensión. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. *Arch Argent Pediatr*. 2005;103:348-55.
- Liern M, Collazo A, Valencia M, Fainboin A, Isse L, Costales-Collaguazo C, et al. Podocyturia en pacientes pediátricos con enfermedad de Fabry. *Nefrología*. 2019;39:177-83.
- Wingo CS, Clapp WL. Proteinuria: Potential causes and approach to evaluation. *Am J Med Sci*. 2000;320:188-94.
- Peña A, Mendizabal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. En: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 154-68. Disponible en: www.aeped.es/sites/default/files/documentos/14.3.pdf.
- Ichimura K, Kurihara H, Sakai T. Actin filament organization of foot processes in rat podocytes. *J Histochem Cytochem*. 2003;51:1589-600.
- Sanchez-Niño M, Ortiz A. Is it or is it not a pathogenic mutation? Is it or is it not the podocyte? *J Nephropathol*. 2012;1:152-4.
- Maestroni S, Maestroni A, Dell'Antonio G, Trimarchi H, Paulero M, Canzonieri R, et al. Viable podocyturia in healthy individuals: Implications for podocytopathies. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:1003-5.
- Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003;285:F40-8.
- Trimarchi H, Forrester M, Lombi F, Pomeranz V, Raña MS, Karl A, et al. Amiloride as an alternate adjuvant antiproteinuric agent in Fabry disease: The potential roles of plasmin and uPAR. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014, 854521.
- Zhang B, Xie S, Shi W, Yang Y. Amiloride off-target effect inhibits podocyte urokinase receptor expression and reduces proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1746-55, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr612>.
- Silvariño R, Rios P, Baldovinos G, Chichet MA, Perg N, Sola L, et al. Is chronic kidney disease progression influenced by the type of renin-angiotensin-system blocker used? *Nephron*. 2019;143:100-7, <http://dx.doi.org/10.1159/000500925>.
- Camacho Díaz JA, Giménez Llort A, García García L, Jiménez González R. Efecto a largo plazo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en niños con proteinuria. *An Esp Pediatr*. 2001;55:219-24.
- Hamm LL, Feng Z, Hering-Smith KS. Regulation of sodium transport by ENaC in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19:98-105.
- Alfano M, Sidenius N, Panzeri B, et al. Urokinase-urokinase receptor interaction mediates an inhibitory signal for HIV-1 replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:8862-7.
- Trimarchi H. Primary focal and segmental glomerulosclerosis and suPAR: Where do we stand and where are we heading to? *World J Nephrol*. 2013;2:103-10.
- Noone DG, Iijima K, Parekh R. Idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet*. 2018;392:61-74, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30536-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30536-1).
- Wickman L, Afshinnia F, Wang SQ, Yang Y, Wang F, Chowdhury M, et al. Urine podocyte mRNAs, proteinuria, and progression in human glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:2081-95, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013020173>.
- Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glassock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int Suppl*. 2004;S76-89.
- Wei C, Möller CC, Altintas MM, Li J, Schwarz K, Zacchigna S, et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med*. 2008;14:55-63.
- Blasi F, Carmeliet P. uPAR: A versatile signalling orchestrator. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3:932-43.
- Wei C, Hindi SE, Li J, Forroni A, Goes N, Sageshima J, et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. 2011;17:952-60.
- Trimarchi H, Canzonieri R, Muryan A, Schiel A, Araoz A, Forrester M, et al. Copious podocyturia without proteinuria and with normal renal function in a young adult with Fabry disease. *Case Rep Nephrol*. 2015;2015, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/257628>, 257628.
- Hughes D, Ramaswami U, Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. *Mol Genet Metab*. 2010;101:219-27.
- Mundel P, Heid HW, Mundel TM, Krüger M, Reiser J, Kriz W, et al. Synaptopodin: An actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes. *J Cell Biol*. 1997;139:193-204.
- Trimarchi H, Canzonieri R, Zotta E. Podocyturia without proteinuria and with normal renal function in a young adult with Fabry disease. *Rev Nefr Arg*. 2016;14:85-92.