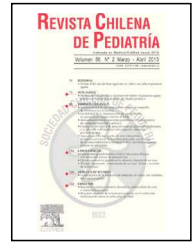


REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/RCHP



ARTÍCULO ORIGINAL

Microalbuminuria en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome hemolítico urémico



María Paz Cubillos C.^{1,*}, Paulina Salas del C.², Pedro Zambrano O.^{2,3}

1. *Becaria de Pediatría, Universidad de Chile, Campus Sur, Santiago de Chile, Chile*

2. *Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital de niños Exequiel González Cortés, Santiago de Chile, Chile*

3. *Unidad de Nefrología Pediátrica, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile, Chile*

Recibido el 16 de octubre de 2013, aceptado el 13 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Índice
microalbuminuria/
creatininuria;
síndrome hemolítico
urémico;
insuficiencia renal
aguda;
diálisis peritoneal

Resumen

Introducción: El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación renal aguda. Es la principal causa de falla renal aguda en niños menores de 3 años. Un número variable de pacientes evoluciona con afectación renal a largo plazo con proteinuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. **Objetivo:** Evaluar la afectación renal mediante el índice microalbuminuria/creatininuria en pacientes pediátricos con diagnóstico de SHU. **Pacientes y Método:** Estudio descriptivo de cohorte concurrente que analizó la presencia de microalbuminuria en pacientes diagnosticados de SHU entre enero de 2001 y marzo de 2012, que evolucionaron sin hipertensión y con función renal normal (*clearance* mayor de 90 ml/min medido por fórmula de Schwartz). Se evaluaron factores demográficos (edad, sexo), presentación clínica en el momento del diagnóstico, uso de antibióticos previo al ingreso y requerimiento de terapia de reemplazo renal. **Resultados:** Se estudiaron 24 pacientes, el 54% varones; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 2 años; un 45% requirió diálisis peritoneal; un 33% evolucionó con microalbuminuria persistente; cuatro pacientes recibieron tratamiento antiproteínúrico con buena respuesta. El promedio de seguimiento fue de 6 años (rango: 6 meses a 11 años); todos los pacientes durante el seguimiento evolucionaron con creatinina plasmática normal. **Conclusiones:** En nuestro grupo, el porcentaje de microalbuminuria persistente en pacientes con diagnóstico previo de SHU fue similar a lo descrito en la literatura; el tratamiento con antiproteínúricos podría retrasar el daño renal, pero es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: mpaz.cubillos@gmail.com (M. P. Cubillos C.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.04.019>

0370-4106/ © 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Microalbumin/
Creatinine Ratio;
Hemolytic Uremic
Syndrome;
Acute Renal Failure;
Peritoneal Dialysis

Microalbuminuria in pediatric patients diagnosed with hemolytic uremic syndrome**Abstract**

Introduction: Hemolytic uremic syndrome (HUS) is characterized by the presence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney failure. It is the leading cause of acute kidney failure in children under 3 years of age. A variable number of patients develop proteinuria, hypertension, and chronic renal failure. **Objective:** To evaluate the renal involvement in pediatric patients diagnosed with HUS using the microalbumin/creatinine ratio. **Patients and Methods:** Descriptive concurrent cohort study that analyzed the presence of microalbuminuria in patients diagnosed with HUS between January 2001 and March 2012, who evolved without hypertension and normal renal function (clearance greater than 90 ml/min using Schwartz formula). Demographic factors (age, sex), clinical presentation at time of diagnosis, use of antibiotics prior to admission, and need for renal replacement therapy were evaluated. **Results:** Of the 24 patients studied, 54% were male. The mean age at diagnosis was two years. Peritoneal dialysis was required in 45%, and 33% developed persistent microalbuminuria. Antiproteinuric treatment was introduced in 4 patients, with good response. The mean follow-up was 6 years (range 6 months to 11 years). The serum creatinine returned to normal in all patients during follow up. **Conclusions:** The percentage of persistent microalbuminuria found in patients with a previous diagnosis of HUS was similar in our group to that described in the literature. Antiproteinuric treatment could delay kidney damage, but further multicenter prospective studies are necessary.

© 2015 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons CC BY-NC ND Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación renal aguda, y es una causa frecuente de falla renal aguda en la infancia; fue descrito por primera vez por Gasser et al. en 1955¹. El SHU representa la complicación más grave de las infecciones por STEC (*Shigatoxin-producing Escherichia coli*); el 90% de los casos está asociado a pródromo diarreico (D+), es producido en su mayoría por *Escherichia coli*, aunque *Shigella dysenteriae*, *Citrobacter freundii* y *Streptococcus pneumoniae* también pueden producirlo²⁻⁴.

La incidencia es variable de un país a otro: en Alemania y Austria es de 0,7 a 1 por cada 100 000 niños menores de 15 años, y en Argentina de 22 por cada 100 000 niños menores de 15 años^{5,6}. En América Latina, el problema se concentra en los países del cono Sur, principalmente Argentina y Chile, donde se reportan casos durante todo el año⁷. En Chile tiene una incidencia de 3,4 por 100 000 niños menores de 5 años de edad⁷.

La mayoría de los niños se recupera completamente de la enfermedad aguda, pero hasta un 25% puede evolucionar con afectación renal a largo plazo, como proteinuria, HTA, insuficiencia renal crónica; la presencia de proteinuria posterior a SHU D+ se ha identificado como factor de riesgo de desarrollar daño renal crónico^{2,8}.

La microalbuminuria se considera un indicador temprano de afectación renal por hiperfiltración y se ha considerado un predictor de daño progresivo renal en diversas entidades clínicas⁹⁻¹¹; si bien inicialmente la microalbuminuria fue utilizada en pacientes diabéticos, hoy en día es relevante su rol de *screening* en población pediátrica, debido al aumento de obesidad, hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico infantil¹².

Hay estudios que muestran una prevalencia de microalbuminuria posterior a SHU del 32% a los 3 años² y en el 22% a los 5 años, respectivamente; en Argentina se presenta una prevalencia de microalbuminuria del 21% en pacientes que han tenido SHU^{13,14}; en Chile no hay estudios al respecto. Un estudio experimental reciente mostró un aumento precoz de microalbuminuria posterior a la administración de shiga toxina tipo 2 en ratas¹⁵.

La identificación precoz de factores de riesgo de progresión de nefropatía podría permitir intervenir tempranamente para disminuir o detener el desarrollo progresivo de enfermedad renal crónica¹⁶. El objetivo de este trabajo fue evaluar el compromiso renal mediante el índice microalbuminuria/creatininuria en pacientes pediátricos con diagnóstico previo de SHU y con función renal normal.

Pacientes y Método**Diseño**

Se realizó un estudio retrospectivo de análisis de fichas en diciembre de 2012, que analizó la presencia de microalbuminuria en pacientes diagnosticados de SHU entre enero de 2001 y marzo de 2012 que evolucionaron sin HTA y con función renal normal (*clearance* mayor de 90 ml/min medido por fórmula de Schwartz).

Variables

La microalbuminuria se tomó de rutina en los controles de estos pacientes a partir de los 6 meses del diagnóstico, por lo general en primera muestra de la mañana; las muestras se procesaron en equipo marca Roche, Modelo COBAS C 501.

Se excluyeron:

- Pacientes con proteinuria persistente definida como índice proteinuria/creatininuria mayor de 0,21 mg/dl en más de tres muestras.
- Niños con HTA definida como presión arterial sistólica o diastólica por encima del percentil 95 para talla edad y sexo.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica definida como *clearance* de creatinina menor de 90 según fórmula de Schwartz.

Se evaluaron: factores demográficos (edad, sexo), presentación clínica en el momento del diagnóstico, uso de antibióticos previo al ingreso, requerimiento de terapia de reemplazo renal.

Se definió microalbuminuria a un índice microalbuminuria/creatininuria > 30 mg/g de creatinina en orina de muestra aislada de la mañana al menos en tres oportunidades; en el Hospital Exequiel González Cortés se realiza rutinariamente el índice microalbuminuria/creatininuria a partir de los 6 meses del diagnóstico de SHU.

Análisis estadísticos

Los resultados se expresaron como mediana, porcentajes, desviación estándar y rangos para las variables clínicas. Se realizó la prueba de chi cuadrado para variables independientes. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, error alfa 5%, intervalo de confianza del 95%, los datos se procesaron mediante el programa Excel. Este trabajo fue aprobado por Comité de Ética local.

Resultados

Durante el período de estudio se hospitalizaron 40 pacientes con diagnóstico de SHU; 16 pacientes fueron excluidos: dos por enfermedad renal crónica, dos por proteinuria, en once pacientes no se consignaron datos de seguimiento y un paciente se trasladó de ciudad, por lo que el número de la muestra se redujo a 24 pacientes. El promedio de seguimiento fue de 6 años (rango: 6 meses a 11 años); todos los pacientes durante el seguimiento evolucionaron con creatinina plasmática normal.

No hubo diferencias con respecto a la distribución por sexos, representando el 54% (n = 13) el sexo femenino. La

edad promedio de presentación fue de 2,0 años (rango: 1 mes a 2 años y 11 meses). El 91% (n = 22) presentó pródromo diarreico. Durante la hospitalización, 11 pacientes (45,8%) necesitaron terapia de reemplazo renal (TRR), siendo la diálisis peritoneal la terapia utilizada en todos con un promedio de 9 días (rango: 2 a 30 días). Ocho pacientes (33%) evolucionaron con microalbuminuria persistente con un valor promedio de 68,6 (rango: 37 a 287).

Al diferenciar por sexo, 5/11 (46%) de los hombres evolucionaron con microalbuminuria persistente y 3/13 (23%) del sexo femenino. De los ocho pacientes con microalbuminuria, seis requirieron TRR en etapa aguda de la enfermedad (75%).

Las características clínicas de los pacientes con y sin microalbuminuria en su evolución se observa en las tablas 1 y 2.

Del total de los pacientes con microalbuminuria persistente, cuatro recibieron terapia con enalapril como antiproteínico, con lo que se normalizó el índice microalbuminuria/creatininuria en el 100%. Con respecto a la terapia, arbitrariamente se indicó tratamiento a aquellos pacientes que tenían proteinuria con cifras mayores de 50 mg/g de creatinina; los pacientes que no recibieron tratamiento persistieron con microalbuminuria por debajo de 50 mg/g.

Discusión

El SHU continúa siendo una causa de daño renal agudo en la infancia. La evolución de los pacientes con SHU es variable, si bien es cierto que la mayoría de los pacientes recupera la función renal, un porcentaje evoluciona con secuelas, de las cuales las más frecuentes son HTA, proteinuria y enfermedad renal crónica. En Chile, el 8% de los pacientes trasplantados renales tienen como etiología el SHU¹⁷⁻¹⁹.

En aquellos pacientes que evolucionan con proteinuria persistente, el uso de fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptor de angiotensina o ambos ha demostrado la reducción de la excreción proteica, preservando de esta forma la función renal. Una publicación reciente muestra que el enalapril redujo en un 58,8% la excreción urinaria de proteínas, y cuando se utiliza terapia combinada con losartán, la reducción aumenta hasta el 83,8%^{20,21}; en nuestro estudio, la respuesta terapéutica fue del 100% con monoterapia.

Tabla 1 Características (edad y clínica) del grupo con índice de microalbuminuria/creatininuria alterado

Sexo	Edad	Pródromo diarreico	Peritoneodiálisis días	Tiempo de aparición (edad en años)	Antiproteínicos
F	2 años 7 meses	Sí	4	7,75	Enalapril
M	1 año 9 meses	No	30	6,66	No
F	1 año 4 meses	Sí	No	6	No
M	1 año 7 meses	Sí	10	9,17	Enalapril
M	2 años 11 meses	Sí	No	5,17	Enalapril
M	2 años 10 meses	Sí	2	4	Enalapril
F	1 año 10 meses	Sí	9	3,66	No
M	1 año 6 meses	Sí	12	0,66	No

F: femenino; M: masculino.

Tabla 2 Características (edad y clínica) del grupo con índice de microalbuminuria/creatininuria normal

Sexo	Edad	Pródromo diarreico	Peritoneodiálisis
F	4 años	No	No
F	7 meses	Sí	Frustra
F	1 a 2 meses	Sí	7 días
M	7 meses	Sí	10 días
F	2 años 6 meses	Sí	No
M	1 mes	Sí	7 días
F	2 años 11 meses	Sí	No
M	1 año 5 meses	Sí	No
M	1 año	Sí	No
F	1 año	Sí	No
F	8 meses	Sí	No
M	3 años 1 mes	Sí	No
F	2 años 10 meses	Sí	No
F	1 año 7 meses	Sí	7 días
F	8 meses	Sí	No
M	1 año 3 meses	Sí	No

F: femenino; M: masculino.

Hay pocos estudios de seguimiento de pacientes con microalbuminuria luego del diagnóstico de SHU; en Chile no hay datos al respecto^{2,16,22}. A pesar de que durante los últimos años varios estudios han intentado identificar marcadores de mal pronóstico de la enfermedad, la diversidad de factores considerados y características diferentes de las poblaciones analizadas hace que los resultados sean controvertidos²³. Aquellos pacientes que desarrollan SHU con pródromo diarreico, que evolucionan con anuria y que requieren tratamiento dialítico en la fase aguda, tienen mayor riesgo de complicaciones crónicas²⁴.

Uno de los factores asociados a afectación de la función renal ha sido la necesidad de terapia de reemplazo renal^{16,20,25}. Nuestro estudio demuestra la asociación de microalbuminuria con el uso de terapia dialítica.

Está demostrado que la microalbuminuria es un marcador de daño renal en varias patologías y puede ser el primer marcador de hiperfiltración y de daño renal en esta patología; se necesita un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para definir su importancia^{10,11}.

En nuestro estudio, el porcentaje de microalbuminuria es concordante con lo descrito en la literatura; lamentablemente, por el pequeño número de pacientes, nuestro estudio no representa la realidad nacional. En Chile no hay un protocolo de seguimiento de estos pacientes, por lo que es necesario realizar estudios prospectivos multicéntricos.

Conflicto de interés

Este trabajo cumple con los requisitos sobre consentimiento/asesentimiento informado, comité de ética, financiamiento, estudios animales y sobre la ausencia de conflictos de intereses según corresponda.

Referencias

1. Von Gasser C, Gauthier E, Steck A, Siebenmann RE, Oeschlin R: Hämolytische-urämische Syndrome. Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. Schweiz Med Wochenschr 1955; 85: 905-9.
2. Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Macnab J, Suri RS, Haynes RB, Matsell D; Walkerton Health Study Investigators: Microalbuminuria three years after recovery from Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome due to municipal water contamination. Kidney Int 2005; 67(4): 1476-82.
3. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, Rizzoni G, Taylor CM, Van de Kar N, Zimmerhackl LB; European Paediatric Research Group for HUS: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int 2006; 70(3): 423-31.
4. Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW: Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. Pediatr Nephrol 2004; 19(3): 317-21.
5. Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB: Clinical practice. Today's understanding of the hemolytic uremic syndrome. Eur J Pediatr 2010; 169(1): 7-13.
6. Giménez A, Camacho J, Vila J, Vila A, Jordán Y, Palomeque M: Síndrome hemolítico-urémico. Revisión de 58 casos. An Pediatr (Barc) 2008; 69(4): 297-303.
7. Prado V, Cavagnaro F; Grupo de Estudio de Infecciones por STEC: Síndrome hemolítico urémico asociado a infección intestinal por Escherichia coli productora de shigatoxina (stec) en pacientes chilenos: aspectos clínicos y epidemiológicos. Rev Chil Infect 2008; 25 (6): 435-44.
8. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes RB, Clark WF: Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. JAMA 2003; 290(10): 1360e-70.
9. Gallardo V, Ugarte V, Barrera A, Godoy C, Pereira A, Eblen E: Pesquisa precoz de nefropatía diabética en niños y adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1. Rev Chilena Pediatr 2005; 76: 252-8.
10. Andrikou E, Tsioufis C, Thomopoulos C, Andrikou I, Kasiakogias A, Leontsinis I, et al: Left ventricular mass index as a predictor of new-onset microalbuminuria in hypertensive subjects: a prospective study. Am J Hypertens 2012; 25(11): 1195-201.
11. McLaine PN, Rowe PC, Orrbine E: Experiences with HUS in Canada: what have we learned about childhood HUS in Canada? Kidney Int Suppl 2009; 112: S25-8.
12. Singh A, Satchell SC: Microalbuminuria: causes and implications. Pediatr Nephrol 2011; 26(11): 1957-65.
13. Garg AX, Salvadori M, Okell JM, Thiessen-Philbrook HR, Suri RS, Filler G, Moist L, Matsell D, Clark WF; Walkerton Health Study Investigators: Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: an update. Am J Kidney Dis 2008; 51(3): 435-44.
14. Cobeñas CJ, Alconcher LF, Spizzirri AP, Rahman RC: Long-term follow-up of Argentinean patients with hemolytic uremic syndrome who had not undergone dialysis. Pediatr Nephrol 2007; 22(9): 1343-7.
15. Ochoa F, Oltra G, Gerhardt E, Hermes R, Cohen L, Damiano AE, Ibarra C, Lago NR, Zotta E: Microalbuminuria and early renal response to lethal dose Shiga toxin type 2 in rats. Int J Nephrol Renovasc Dis 2012; 5: 29-36.
16. Hilgers KF, Dötsch J, Rascher W, Mann JF: Treatment strategies in patients with chronic renal disease: ACE inhibitors, angiotensin receptor antagonists, or both? Pediatr Nephrol 2004; 19(9): 956-61.
17. Rosati P, Pinto V, Delucchi A, Salas P, Cano F, Zambrano P, Lagos E, Rodríguez E, Hevia P, Ramírez K, Quiero S, Azócar M, Rodríguez S, Aguiló J, Varela M, Ferrario M, Ramírez R, Palacios JM,

- Turu I, Jimenez O, Godoy J, Gaete J, Maluenda X, Villegas R:* Chilean Cooperative Multicenter Group. Pediatric renal transplantation: 13 years of experience--report from the Chilean Cooperative Multicenter Group. *Transplant Proc* 2005; 37(3): 1569-73.
18. *Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, Salvadori M, Haynes B, Clark W:* Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290(10): 1360-70.
 19. *Oakes RS, Kirkham JK, Nelson RD, Siegler RL:* Duration of oliguria and anuria as predictors of chronic renal-related sequelae in post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008; 23(8): 1303-8.
 20. *Caletti MG, Balestracci A, Missoni M, Vezzani C:* Additive anti-proteinuric effect of enalapril and losartan in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(5): 745-50.
 21. *Garg AX, Salvadori M, Moist LM, Suri RS, Clark WF:* Renal prognosis of toxigenic *Escherichia coli* infection. *Kidney Int Suppl* 2009; (112): S38-41.
 22. *Garg AX, Salvadori M, Okell JM, Thiessen-Philbrook HR, Suri RS, Filler G, Moist L, Matsell D, Clark WF; Walkerton Health Study Investigators:* Albuminuria and estimated GFR 5 years after *Escherichia coli* O157 hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis* 2008; 51(3): 435-44.
 23. *Small G, Watson AR, Evans JH, Gallagher J:* Hemolytic uremic syndrome: defining the need for long-term follow-up. *Clin Nephrol* 1999; 52(6): 352-6.
 24. *Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE:* Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27(8): 1407-10.
 25. *Zambrano P, Delucchi A, Cavagnaro F, Hevia P, Rosati MP, Lagos E, Nazal V, González C, Barrera P, Alvarez E, Pinto V, Salas P, Cano F, Contreras A, Galanti M, Gana JC, Zamorano J, Espinoza A, Dreves P, Pereira J, Bidegain A, Pasten E, Yáñez L, Cerda V, Rodríguez E, Aglony M, Gutiérrez E, Salas F, Figueroa S, Valenzuela M, Grandy J, Guerra B, Lapadula M, Reutter P, Gallardo V, Maldonado D, Azocar M, Cavada G:* Síndrome hemolítico urémico en Chile: presentación clínica, evolución y factores pronósticos. *Rev Med Chil* 2008; 136(10): 1240-6.