

SINDROME UREMICO HEMOLITICO TRATAMIENTO DE LA GLOMERULOPATIA SECUNDARIA

MARIA G. CALETTI, GUILLERMO GALLO

Servicio de Nefrología y de Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Resumen La insuficiencia renal crónica es la complicación más grave del síndrome urémico hemolítico (SUH).

En el año 1996 se publicó la secuencia histológica de su evolución en pacientes con períodos oligoanúricos prolongados. En los últimos años se han propuesto diferentes esquemas terapéuticos para enlentecer la evolución a la insuficiencia renal crónica terminal en distintas nefropatías, diabéticas y no diabéticas, cuya expresión puede comenzar aun en la adolescencia. En este trabajo se comenta la respuesta a dos esquemas terapéuticos de dos grupos de pacientes con SUH que presentaron proteinuria con o sin hipertensión arterial e insuficiencia renal. Se enfatiza la indicación de la dieta hiposódica y controlada en proteínas en el mismo momento del alta del paciente y la incorporación de un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina II, iECA, (enalapril) al comienzo de la aparición de la proteinuria.

Palabras claves: síndrome urémico hemolítico, insuficiencia renal crónica, proteinuria, tratamiento, iECA

Abstract *Hemolytic uremic syndrome. Treatment of secondary glomerulopathy.* Chronic renal failure (CRF) is the most severe complication of hemolytic uremic syndrome (HUS). In 1996, the histological sequence of changes in patients with long lasting oligoanuric periods was clarified. In the last years different therapeutic schemes have been proposed in order to slacken the development of terminal CRF in different renal conditions secondary to diabetes and other diseases. Some of these cases can suffer the onset of renal failure at adolescence. In this review, response to two treatment schemes in different patients with HUS and proteinuria with or without hypertension or renal failure is commented. Early indication of poor sodium diet and strict control of protein intake at the very moment of hospital discharge is strongly recommended, as well as angiotensin II conversion inhibiting enzymes (iACE) at the appearance of proteinuria.

Keys words: hemolytic uremic syndrome, chronic renal failure, treatment, proteinuria, iACE

El síndrome urémico hemolítico por toxina *Shiga* (SUH) es una enfermedad que ocurre más frecuentemente en la infancia. Somos los pediatras quienes estamos a cargo de su diagnóstico y tratamiento. Un 10% de todos los casos de SUH evoluciona con daño renal hacia la insuficiencia renal crónica (IRC) cuyos efectos se pueden prolongar hasta la edad adulta.

Recientemente ha habido importantes progresos en el tratamiento de pacientes con enfermedad renal crónica secundaria a secuelas de SUH, que han modificado favorablemente el pronóstico y la velocidad de evolución hacia la IRC terminal, haciendo que muchos de ellos lleguen a la edad adulta con función renal aún aceptable pero con proteinuria.

Características de la enfermedad

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una microangiopatía trombótica generalizada que se expresa fundamentalmente con anemia hemolítica e insuficiencia renal de grado variable^{1,2}. En la forma epidémica el agente causal es *Escherichia coli* enteropatógena³. En nuestro país la cepa más importante es la O157: H7 y la toxina más frecuente la Verotoxina 2 (VT2) que ha sido detectada en pacientes con SUH y en sus familiares^{4,5}. Argentina tiene la mayor prevalencia del mundo (12.5 cada 100 000 niños menores de 5 años), la incidencia es de alrededor de 400 casos nuevos por año, y representa la segunda causa de insuficiencia renal crónica⁶ (IRC) y de indicación de trasplante renal⁷. Actualmente la letalidad en la etapa aguda es de 2.5 a 4%. Del total de niños afectados, el 55% se curan, el 5% no recupera nunca la función renal normal, persistiendo además con distintos grados de proteinuria y/o hipertensión arterial y el 35% restante evoluciona a la cronicidad después de intervalos variables de tiempo^{7,10}. Es este último grupo de pa-

Recibido: 13-V-2005

Aceptado: 3-X-2005

Dirección postal: Dra. María Gracia Caletti, Servicio de Nefrología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-11) 4308-5325 e-mail: mcaletti@garrahan.gov.ar

cientes el objeto de este artículo, por cuanto sus síntomas y signos pueden hacerse evidentes en la adolescencia o en el adulto joven^{11, 12}, y un tratamiento adecuado puede actualmente retardar significativamente su progresión hacia estadios terminales.

Histología

En 1996 publicamos los hallazgos histológicos de un grupo de pacientes con SUH que presentaron proteinuria, algunos de los cuales evolucionaron a la insuficiencia renal¹³. En la Fig. 1 se muestran los cambios en el filtrado glomerular, expresado como *clearance* de creatinina, en pacientes con glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa (GNPMD) y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GFS) en tres estadios distintos de su evolución: al término del período agudo, en el momento de su función renal máxima, y al término de su seguimiento. El *clearance* de creatinina más alto para los niños con GNPMD fue a la edad mediana de 1.7 años, y para aquellos que tenían GFS fue de 7 años ($P < 0.03$). La mediana del tiempo transcurrido desde la etapa aguda hasta el momento de la biopsia fue: 1.0 años para los pacientes con GNPMD y 4.4 años para aquellos con GFS (diferencia entre ambos grupos: $p < 0.001$). En una época se pensaba que se trataban de dos procesos distintos pero ahora sabemos que ambos hallazgos son manifestaciones de un mismo proceso en dos estadios distintos de su evolución¹⁴. La esclerosis es una forma más tardía que la proliferación, y en un mismo preparado puede haber glomérulos en uno y otro estadio.

En un trabajo reciente quedó bien establecido que la GFS, es la vía final común de la progresión de numero-

sas nefropatías¹⁵, incluido el SUH. La evolución a la cronicidad puede, además, expresarse clínicamente en el final de la adolescencia o en la vida adulta, después de periodos inaparentes de enfermedad.

Desde las publicaciones de Brenner y col. en el año 1982 se sabe que toda disminución de masa renal funcionante produce en el resto de las nefronas mecanismos de compensación funcional, generando una hiperfiltración del tejido renal remanente^{16, 18}. Esta situación tiene su expresión temprana en la aparición de proteinuria, con el consiguiente incremento de flujo plasmático renal, estímulo del sistema renina-angiotensina, incremento en la síntesis de angiotensina II y en la expresión del gen del TGF- β 1, hipertrofia de las células tubulares, y aumento secundario en la formación de colágeno tipo IV^{19, 20}. Consecuentemente, la proteinuria persistente produce un exceso de reabsorción tubular con liberación de sustancias vasoactivas e inflamatorias, proliferación de fibroblastos y transformación de las células tubulares en fibroblastos con inflamación intersticial, aumento de síntesis de matriz mesangial y evolución última a la glomeruloesclerosis, que lleva a la enfermedad renal progresiva con posterior evolución a la IRC en tiempos variables dependientes de la nefropatía original^{21, 23}.

En pacientes diabéticos²⁴ y no diabéticos²⁵, la proteinuria demostró ser el mejor predictor independiente de progresión hacia la insuficiencia renal terminal y la velocidad de su evolución tiene una relación directa con la magnitud de la misma²⁶.

Es así que la proteinuria, precisamente por ser la causa del problema, resulta ser el mejor y más precoz marcador de la nefropatía evolutiva. No sólo está presente en el SUH sino también en distintas glomerulopatías, diabéticas y no diabéticas^{27, 29}. En el año 1990, Perelstein y

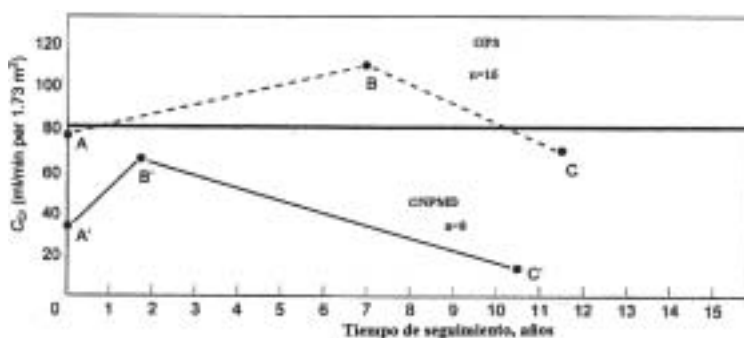


Fig. 1.— *Clearance* de creatinina (Ccr) en diferentes estadios de seguimiento en pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS, curva A-B-C) y aquellos con glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa (GNPMD, curva A'-B'-C'). A y A', mediana Ccr al término del período agudo ($P = 0.03$); B y B', mediana de la Ccr máxima graficada a la mediana de la edad ($P = 0.002$); C y C', mediana Ccr al término del seguimiento ($P = 0.02$)— 80 ml/min por 1.73 m²= límite inferior normal del Ccr.

col.³⁰ demostraron la disminución de masa renal en pacientes que habían tenido SUH, cuya expresión fue la aparición de microalbuminuria en relación a pacientes sanos y monorrenos. Del mismo modo Tufro y col.³¹ demostraron una disminución de masa renal funcionando en pacientes que habían tenido SUH y fueron sometidos a una sobrecarga proteica extra.

Sobre esta base, todas aquellas acciones que logren disminuir la proteinuria tendrán un efecto beneficioso y preventivo sobre la lesión renal y la evolución a la cronicidad. Este es el fundamento fisiopatológico del tratamiento actual del SUH.

Tratamiento

El tratamiento actual de la nefropatía evolutiva secundaria a SUH está dirigido a impedir los efectos de la hiperfiltración y se basa en dos pilares fundamentales: la dieta hipoproteica-normosódica, y el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II, (iECA).

Hasta hace pocos años, numerosas publicaciones demostraban la importancia de incorporar la dieta baja en proteínas, pero todas ellas se referían a pacientes que ya tenían distintos grados de pérdida de función renal^{32, 33}. Investigando la acción de distintos derivados de los inhibidores de la iECA, algunos autores encontraron un impacto favorable de estas drogas en la evolución y el control de la proteinuria, a partir de una disminución significativa de la misma y del mantenimiento de la función renal³⁴. Con relación a la evolución a la cronicidad, otro grupo de investigadores demostró la efectividad del uso de estas drogas sobre el mantenimiento de la función renal durante varios años de evolución, independientemente del control de la proteinuria^{35, 36}.

No es sino hasta 2004, a raíz de un trabajo retrospectivo del período 1970-2004 que, comparando dos poblaciones con SUH tratadas con dos diferentes esquemas terapéuticos, demostramos la utilidad de la dieta instalada antes del comienzo de la proteinuria y del deterioro de la función renal al inicio de la proteinuria³⁷. Estudiamos dos grupos de pacientes: un grupo 1, de 19 niños seguidos durante una mediana de tiempo de 11 años, tratados con dieta hiposódica, baja en proteínas (1 g/k) en etapa avanzada de insuficiencia renal y drogas antihipertensivas; y un grupo 2, de 26 pacientes tratados durante una mediana de tiempo de 9 años, con dieta hiposódica y normoproteica según recomendación, y con el agregado de inhibidores de la enzima de conversión (iECA), enalapril, una vez iniciada la proteinuria. En la Fig. 2 se muestran las curvas de evolución del filtrado glomerular, expresado como inversa de la creatinina (1/Cr) en ambos grupos de pacientes. La pendiente del grupo 1 (Fig. 2A) decrece en forma lineal y constante, refle-

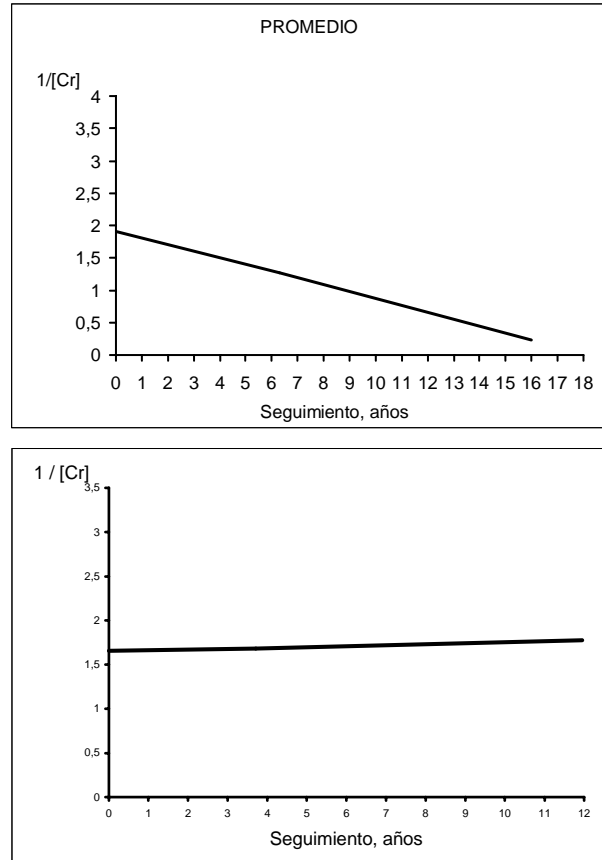


Fig. 2.— Tasa de filtrado glomerular expresado como 1/[creatinina] por año de evolución a: grupo 1 (histórico), b: grupo 2 (actual), pendiente promedio.

jando una reducción progresiva de la función renal. En contraste, la línea del grupo 2 es casi horizontal (Fig. 2B), expresando una función renal estable a lo largo del tiempo³⁷.

El aporte diario de proteínas que recibieron los pacientes es el que corresponde a las recomendaciones del Comité de Indicaciones Dietéticas (RDA) de la *National Academy of Science* de EE.UU.³⁸. En adolescentes mantuvimos el aporte proteico entre 0.8 y 1.0 g/kg/día. Sobre estas bases, la indicación de una dieta limitada en proteínas demostró ser uno de los pilares del tratamiento.

El exceso de sodio es capaz de aumentar la proteinuria, por lo tanto la dieta que prescribimos debe ser preferiblemente normosódica. En aquellos pacientes que tienen cifras de presión arterial por encima de los percentilos de normalidad para cada edad y talla, la dieta debe ser hiposódica³⁹.

En conclusión, el esquema terapéutico utilizado se basa en 1) una dieta restringida en proteínas indicada desde la salida de la etapa aguda, antes de que haya

evidencia de caída de filtrado, 2) una dieta normo o hiposódica si el paciente tiene hipertensión arterial y 3) inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina II (IECA) cuando aparece la proteinuria. Este esquema resultó el más eficaz y de elección en el tratamiento de la nefropatía secundaria al SUH en niños, creemos que también debiera indicarse en adultos jóvenes.

Bibliografía

- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Ruddy A, Mendilaharzu J. The hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1964; 4: 478-91.
- Trompeter RS, Schwartz R, Chantler C, et al. Haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of prognostic features. *Arch Dis Child* 1983; 58: 101-5.
- Karmali M, Petric M, Lim C. The association between idiopathic UHS and infection by verotoxin-producing *E. coli*. *J Infect Dis* 1985; 160: 469-72.
- Rivas M, Balbi L, Miliwebsky ES, et al. Síndrome Urémico Hemolítico en niños de Mendoza, Argentina. Asociación con la infección por *Escherichia coli* productor de Toxina Shiga. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 1-7.
- Rivas M, Voyer L, Quadri B, et al. Verotoxin-producing *E. coli* infection in family members with HUS. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 119-25.
- Mendilaharzu F, Caletti MG, Gómez EM. Epidemiology of Chronic Renal Failure (CRE). Period 1987-1989 Collaboratory Study of ALANEPE, Report of Argentina. *Ped Res* 1992; Vol 32 N6 Abstract N27: 741.
- Repetto HA. Follow-up of hemolytic-uremic syndrome in Argentina. In: Trompeter RS, Moake JL, Kaplan BS (eds) Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic purpura. N. York: Dekker, 1992 p 89-96.
- Fitzpatrick MM, Shah V, Trompeter RS, Dillon MJ, Barratt TM: Long term renal outcome of childhood haemolytic uremic syndrome. *BMJ* 1991; 303: 489-92.
- Kelles A, Van Dyck M, Proesmans W. Childhood haemolytic uraemic syndrome: long-term outcome and prognostic features. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 38-42.
- Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK, A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994; 94: 35-40.
- Spizirri FD, Rhaman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156-60.
- Milford DV, White RHR, Taylor CM. Prognostic significance of proteinuria one year after onset of diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 191-4.
- Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharzu F, Gallo GE, Sojo ET. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *Nephron* 1973; 11: 174-92.
- Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 687-92.
- Moghal NE, Ferreira MAS, Howie AJ, Milford DV, Raafat F, FRCPATH, Taylor CM. The late histologic findings in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1998; 133: 220-3.
- D'agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Forum. Kidney Int* 1994; 46: 1223-41.
- Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remanent nephrons: a potential adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: F85-F93.
- Olson JL, Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM, Venkatachalam MA. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. *Kidney Int* 1982; 22: 112-26.
- Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Inter* 1983; 23: 647-55.
- Fogo A, Kon V. Pathophysiology of progressive renal disease. In: Martin Barratt T, Avner ED, Harmon WE (eds). *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Baltimore, 1999; p 1183-96.
- Gopal Krishna G, Newell G, et al. Protein-induced glomerular hyperfiltration: role of hormonal factors. *Kidney Int* 1988; 33: 578-83.
- Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *The New Engl J Med* 1998; 20: 1448-56.
- Bouissou Soares CM, Oliveira EA, Diniz JSS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR: Predictive factors of progression of chronic renal insufficiency: a multivariate analysis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 371-7.
- Rugíu C, Oldrizzi L, Lupo A, et al. Clinical features of patients with solitary kidneys. *Nephron* 1986; 43: 10-5.
- Cotran RS. Nephrology forum: glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* 1982; 21: 528-34.
- Breyer JA, Bain RP, Evans JK, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 1651-8.
- Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, et al. Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S-54- S-57.
- George GRP, Hickman RO, Stricker GF. Infantile nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1976; 5: 20-4.
- Aperia A, Brobenger O, Wilton P. Renal function adaptation in the remanent kidney in patients with renal agenesis and in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 611-5.
- Perelstein EM, Grunfeld BG, Simsolo RB, Jiménez MI, Gianantonio CA. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. *Arch Dis Child* 1990; 65: 728-31.
- Tufró A, Arizurrieta E, Repetto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:184-8.
- Oldrizzi L, Rugíu C, Valvo E, et al. Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 1985; 27: 553-7.
- Giordano C. Protein restriction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1982; 22: 401-8.
- Mann JFE, Reisch C, Ritz E. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors for the preservation of kidney function. *Kidney Int* 1990; 38: 590-4.
- Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
- Maschio G, Alberti D, Janin J, et al. (and the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group). Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the

- progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996; 334: 9939-45.
37. Caletti MG, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1148-52.
 38. Committee on Dietary Allowances. Recommended dietary allowances, Washington D.C.: National Academy of Science, 1989.
 39. National Heart Lung and Blood Institute's Task Force. Bethesda, Maryland. Blood pressure control in children. *Pediatrics* 1984; 79: 1-25.

I have always wondered at the passion many people have to meet the celebrated. The prestige you acquire by being able to tell your friends that you know famous men proves only that you are yourself of small account. The celebrated develop a technique to deal with the persons they come across. They show the world a mask, often an impressive one, but take care to conceal their real selves. They play the part that is expected from them and with practice learn to play it very well, but you are stupid if you think that this public performance of theirs corresponds with the man within.

Siempre me maravilló la pasión que tiene mucha gente por conocer celebridades. El prestigio que se adquiere por ser capaz de decirle a sus amigos que conoce hombres famosos sólo prueba que uno es poca cosa. Las celebridades desarrollan una técnica para tratar a las personas con las que se cruzan. Muestran al mundo una máscara, a menudo impresionante, pero tienen cuidado en esconder su real yo. Interpretan el papel que se espera de ellos y, con la práctica, lo aprenden muy bien, pero usted sería un estúpido si pensara que esta actuación pública corresponde a su yo interior.

William Somerset Maugham (1874-1965)
The Summing Up (1938). New York: A Mentor Book, 1955, Chapter 2, p7