

IMPACTO DE LA DIETA SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON NEFROPATIA SECUELAR POR SINDROME UREMICO HEMOLITICO (D+)

Dres. M. G. Caletti¹, M. Missoni¹, C. Vezzani², M. Grignoli², J. J. Piantanida³, D. Kelmansky⁴, E. Martínez⁴, S. Rasse⁵, M. Baltar⁵, R. Salim⁶, T. Flores⁶, H. Repetto⁷, D. Massó⁷, R. Exeni⁸, I. Grimoldi⁸, C. Exeni⁸, L. Alconcher⁹, A. Argumedo⁹

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Urémico Hemolítico D+ (SUH) es la segunda causa de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) en edad pediátrica. La proteinuria es el principal modulador de la evolución a la cronicidad. En un grupo de pacientes tratados con dieta controlada en proteínas e inhibidores de la enzima de conversión de la Angiotensina II se demostró un entretamiento significativo en la progresión de la nefropatía a la IRCT. El objetivo de este trabajo fue evaluar, en una primera etapa, el impacto de la dieta normoproteica y normosódica sobre la proteinuria en pacientes con nefropatía secuelar por SUH y función renal normal (CI Cr >80ml/min/1.73m²). **Métodos.** Como parte de un estudio de fase III longitudinal, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos (placebo y activo controlado con enalapril y losartan), se evaluó la diferencia entre la proteinuria antes y después de una dieta normosódica y normoproteica, indicada según RDA. La ingesta proteica fue estimada mediante recordatorio de 72 horas y el cálculo de excreción de urea en orina de 24 horas. La proteinuria se dosó en orina de 24 hs al comienzo del estudio, a los 30 y 60 días. **Resultados.** Se incluyeron 102 pacientes cuyo rango de proteinuria fue entre 5,3 y 40,0 mg/kg/día de los cuales negativizaron 65 (63,7%) y no respondieron 37 (36,3%). La mediana de edad del comienzo de la enfermedad fue de 16,5 meses (rango: 7,0- 85,0 meses). El tiempo de evolución post SUH fue de 4,0 a 155,0 meses (mediana 48,0 meses). El valor de la proteinuria inicial en los 65 niños que respondieron fue de x 9,83 mg/kg/día (ES = 0,34) y post dieta de x = 2,44 (ES = 0,12) P < 0,0001. La media de las diferencias entre la natriuresis pre y post dieta no fue estadísticamente diferente de 0; t = -0,97 (x /ES). **Conclusión.** La dieta normoproteica es capaz de normalizar la proteinuria en el 63,7% de los pacientes con proteinuria significativa secundaria a SUH y función renal normal.

Palabras clave:

Medicina Infantil 2008; XV: 110 - 113.

ABSTRACT

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) D+ is the first cause of acute renal failure and the second one of chronic renal failure (CRF) in children in Argentina. Proteinuria is the main predictor of progression to CRF. It was reported that restriction of protein intake is associated to slower progression to CRF in children with sequelae secondary to HUS. Objective. To evaluate the impact of normoproteic diet on proteinuria in patients who suffered from HUS and have normal renal function (CI Cr >80 ml/min/1.73m²). Methods. As a part of a wider linear, multicenter, randomized, controlled, double blind clinical trial of phase III with enalapril or losartan, 102 patients with proteinuria secondary to HUS D+ were previously subject to two months stage of restricted protein diet. Differences in proteinuria were initially two months period of restricted protein diet treatment. Differences in proteinuria were evaluated in all patients before and after normosodic and normoproteic diet, indicated according to RDA. Protein intake was estimated by 72 hours intake questionnaire and by urea excretion in 24 hours urine. Proteinuria was measured in 24 hr urine at the onset of the study and at days 30th and 60th day of follow up. Results. Out of 102 patients studied with proteinuria of 5, 3-40,0 mg/kg/day, 65 responded with physiological level of proteinuria (63.7%). Median age at onset of HUS was 16.5 months (rang: 7.0- 85.0 months). Median length of follow up after HUS was 48 months (rang: 4.0- 155.0). Conclusion. Normoproteic diet significantly reduces proteinuria to normal range in 63, 7% of children with non-massive proteinuria due to renal sequelae of HUS (D+) and normal renal function.

Key words:

Medicina Infantil 2008; XV: 110 - 113.

Servicios de Nefrología¹ y de Alimentación². Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Servicio de Nefrología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez³, Instituto del Cálculo, Facultad de C. Exactas, UBA⁴, Servicio de Nefrología del Hospital Materno Infantil Tettamanti de Mar del Plata⁵, Servicio de Nefrología Pediátrica de Rennius de Salta⁶, Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Posadas⁷, Servicio de Nefrología del Hospital de Niños de San Justo⁸, Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital Penna de Bahía Blanca⁹. Correspondencia: Dra. María Gracia Caletti mcaletti@garrahan.gov.ar. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

INTRODUCCION

El Síndrome Urémico Hemolítico D+ (SUH) es en nuestro país, la primera causa de insuficiencia renal aguda en el lactante y la segunda de insuficiencia renal crónica (IRC) en edad pediátrica. Su tasa de notificación es de 13,9/100.000 en niños menores de 5 años (la mayor en el mundo), y su incidencia es de más de 400 casos nuevos por año.

Se ha comprobado que en pacientes con enfermedades glomerulares cuya expresión es la proteinuria, al daño renal inicial le sucede una pérdida progresiva del filtrado glomerular, en parte agravada por la misma proteinuria. En ese sentido, la dieta controlada en proteínas impacta sobre la evolución de la enfermedad renal postergando el ingreso de los pacientes a los tratamientos sustitutivos de función renal, como son la Hemodiálisis (Hd), la Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) y el Trasplante renal^{1,2}. En trabajos experimentales en animales con disminución de masa nefronal, se ha demostrado el efecto beneficioso de esta dieta que produce disminución de la presión capilar intraglomerular, la hiperfiltración, la aparición de proteinuria y por último, el desarrollo de fibrosis intersticial y gloméruloesclerosis³. Iguales resultados mostraron los estudios hechos en pacientes adultos con glomerulopatías diabéticas y no diabéticas y en pacientes pediátricos⁴⁻⁷.

En todos estos casos, la dieta controlada en proteínas demostró ser beneficiosa, cuando era indicada tempranamente, enlenteciendo la progresión de la enfermedad renal a su etapa terminal⁷.

En los pacientes con lesiones secuelares por SUH (D+), la proteinuria y en una etapa más temprana, la microalbuminuria, son expresión de la lesión secuelar que aparece en el 20-30% de los niños después de períodos variables de evolución⁸⁻¹¹. Actualmente se sabe que este proceso de progresión puede estabilizarse con la incorporación de la dieta y la indicación de inhibidores de la enzima de conversión de la Angiotensina II^{12,13}. No se dispone de información sobre el efecto individual de la dieta controlada en proteínas sobre la proteinuria en los pacientes con secuela del SUH.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el impacto de la dieta normosódica y controlada en proteínas, sobre la magnitud de la proteinuria en niños que han padecido SUH D+ y presentaron proteinuria significativa como única expresión de secuela renal de la enfermedad.

OBJETIVO

Evaluar el impacto de la dieta normosódica y normoproteica sobre la proteinuria en pacientes con nefropatía secuelar por SUH y función renal normal.

MATERIAL Y METODOS

Como parte inicial de un estudio de fase III longitudinal, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos (paralelos, placebo y activo controlado), bajo tratamiento con enalapril y losartan, se evaluó en todos los pacientes las variaciones de la proteinuria antes y después de la indicación

durante dos meses, de una dieta normosódica y controlada en proteínas según RDA.

Luego de dos meses de dieta, los pacientes que negativizaron la proteinuria, continuaron con la dieta y no participaron de etapas ulteriores del Proyecto¹³. Los pacientes que persistieron con proteinuria fueron aleatorizados para iniciar el tratamiento farmacológico con 1) enalapril + dieta, 2) losartan + dieta ó 3) placebo + dieta.

Se incluyeron 102 niños con edades comprendidas entre 1 y 17 años, que cumplían con los criterios de inclusión, es decir que presentarían proteinuria significativa, mayor a 5 mg/kg/día y menor a 50 mg/kg/día, demostrada en tres determinaciones.

Criterios de exclusión de los pacientes, teniendo en cuenta que los que no respondieran ingresarían a la segunda parte del protocolo, es decir a la aleatorización.

- proteinuria mayor a 50 mg/kg/día o 40 mg/m²/día, índice proteinuria/creatininuria mayor o igual a dos 2,0;
- cifras de tensión arterial mayor o igual a los percentilos 95 para la edad según la Task Force¹⁴;
- filtrado glomerular menor a 80 ml/ minuto/1.73m²;
- ecografía renal patológica;
- existencia de procesos tumorales o enfermedad sistémica asociada (talasemia menor);
- tratamientos prolongados debido a otras enfermedades;
- prueba sérica de embarazo positiva;
- kalemias mayores a 5.5 mEq/l;
- aldosteronismo primario;
- intolerancia a la fructosa;
- trastornos obstructivos biliares.

Se excluyeron asimismo aquellos pacientes que: estuvieran amamantando o hubieran participado en un ensayo clínico en el mes previo a la incorporación al presente estudio, y los pacientes con sospecha de no adhesión por parte del paciente o de la familia o persona a cargo del menor de edad.

Los pacientes no podían recibir tratamientos concomitantes a excepción de hierro, ácido fólico y vitamina D que habitualmente reciben como medicación de sostén. En caso de requerirse antitérmicos y/o analgésicos, se indicó paracetamol a razón de 10 mg/kg/día o, en los más pequeños, dos gotas por kg de peso.

Luego de que los padres fueran debidamente informados del protocolo, y firmaran el consentimiento, la nutricionista les indicó la dieta controlada en proteínas según la edad (RDA) más un suplemento calculado por el Servicio de Alimentación de acuerdo a los hábitos alimentarios característicos de nuestra población pediátrica¹⁵. De

esta manera la cantidad de proteínas indicada quedó según figura en la Tabla 1. Del mismo modo se indicó la elaboración de la comida con agregado de cloruro de sodio evitando toda ingesta de sodio extra o comidas con alto contenido del mismo como quesos, fiambres, productos enlatados, etc.

TABLA 1: INGESTA PROTEICA DE LOS PACIENTES SEGUN GRUPO ETAREO.

- 0 a 5 meses: 2,5 g/k/día
- 6 a 11 meses: 2,2 g/k/día
- 1 a 5 años y 11 meses: 2,0 g/k/día
- 6 a 9 años y 11 m: 1,5 g/k/día
- niños mayores de 10 años o de más de 60 k: 1,0 a 1,2 g/k/día

Se estimó la ingesta proteica mediante recordatorio de 72 horas, ponderado por el Servicio de Alimentación y por el cálculo de excreción de urea en orina de 24 horas. La proteinuria se cuantificó en orina de 24 horas al comienzo del estudio y a los 30 y 60 días, así como la excreción de sodio urinario diario. En aquellos pacientes que por la edad fuera dificultosa la obtención de la muestra, se aceptó una muestra aislada de orina cuyo índice proteinuria / creatininuria era mayor de 0.2 o menor de 2.0.

RESULTADOS

El total de pacientes ingresados fue de 102 de los cuales 47 (46,2%) eran niñas. El tiempo de seguimiento, a partir del cuadro agudo del SUH, tuvo una mediana de 48 meses con un rango entre 4 y 155 meses. La edad mediana de comienzo de la enfermedad (SUH) fue de 16.5 meses (rango: 7-85 meses). Las características del periodo oligoanúrico se detallan en la Figura 1.

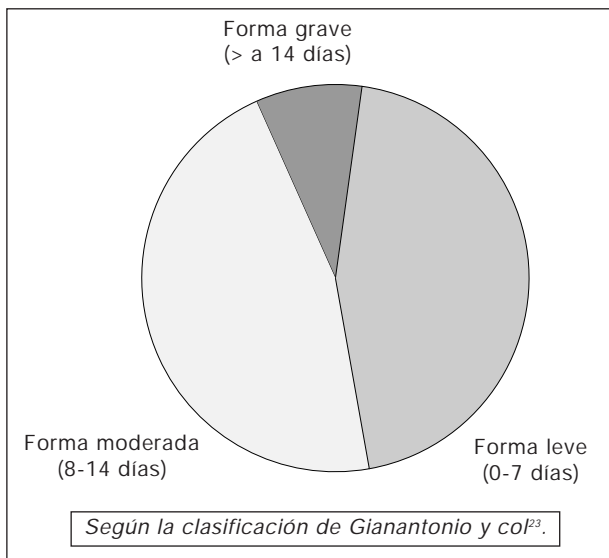


Figura 1: Duración periodo oligoanúrico.

El rango de proteinuria inicial fue de 5,3- 40,0 mg/kg/día. Luego de dos meses de cumplimiento de la dieta, en 65 niños disminuyó la proteinuria a valores considerados fisiológicos, o sea menores de 5 mg/kg/día. El valor inicial de la proteinuria en los 65 niños que la normalizaron fue de \bar{x} 9,83 mg/kg/día (ES= 0,34) y post dieta fue de \bar{x} 2,44 (ES= 0,12). Esta diferencia fue significativa para una $p < 0,0001$. Tabla 2.

TABLA 2: VARIACION DE LA PROTEINURIA.

Proteinuria	Media±ES mg/kg/día	DS
Inicial	9,83±0,34	3,71
Final	2,44±0,12	1,34
p	<0,0001	

La natriuresis medida en orina de 24 horas no tuvo variaciones antes y después de la dieta. La \bar{x} de las diferencias entre la natriuresis pre y post dieta no fue estadísticamente diferente de 0; $t = -0,97 (x / ES)$.

DISCUSION

En las glomerulopatías diabéticas y no diabéticas, la proteinuria y la hipertensión arterial, son los principales moduladores de la evolución a la cronicidad^{16,17}. Tufró y Perelstein, demostraron la aparición o agravamiento de la proteinuria en niños que habían tenido SUH, sometidos a una sobrecarga proteica, mostrando la escasa reserva funcional que presentan algunos pacientes aún en ausencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio^{18,19}. Algunos autores mostraron el efecto de la dieta sobre el enlentecimiento de la evolución a la cronicidad^{20,22} y otros exploraron el impacto sobre la proteinuria de los inhibidores de la ECA y la dieta en forma conjunta sin poder discriminar el efecto terapéutico de cada indicación²³.

Analizando las características clínicas de los pacientes, si bien la edad de comienzo de la enfermedad es similar a la publicada por otros autores es interesante destacar el periodo transcurrido desde el alta hasta la aparición de la proteinuria, cuyo rango fue entre 4 y 155 meses. Este dato pone el acento en la necesidad del seguimiento ambulatorio de pacientes con SUH hasta la adolescencia, ya que los signos de secuela de enfermedad renal pueden aparecer después de periodos largos, aún en los niños con formas leves de la enfermedad expresada por la duración del periodo oligoanúrico⁹.

En cuanto a la gravedad de la Insuficiencia Renal en la etapa aguda y su relación con la evolu-

ción a la cronicidad, siguiendo la clasificación de Gianantonio, en leve, moderada y grave para la duración del período oligoanúrico en el SUH, observamos que en el presente trabajo la mediana del período oligoanúrico fue de 8 días, esto expresa que la mayor parte de los niños que ingresaron al protocolo pertenecían a pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad. El 45% de los pacientes tenían períodos oligoanúricos menores a 7 días y el 46% 7-14 días²⁴.

La magnitud de la proteinuria, también es un determinante de la velocidad de progresión a la IRC, la presencia de proteinuria masiva se asocia a una progresión más rápida. Sin embargo la magnitud de la proteinuria de los pacientes estudiados, expresada en la mediana de 8 mg/kg/día, dista mucho de los valores de rango nefrótico, debido al seguimiento precoz y prolongado de estos pacientes y a la importancia de la incorporación temprana de la dieta. El contenido del sodio urinario antes y después de la dieta no tuvo variaciones mostrando la ausencia de su efecto sobre la disminución de la proteinuria en pacientes que reciben dieta normosódica.

Por último a partir de la evaluación del impacto de la dieta sobre la proteinuria, concluimos que el 63,7% de los pacientes con proteinuria significativa secundaria a SUH y función renal normal disminuyeron la proteinuria a rangos considerados fisiológicos, luego del cumplimiento durante dos meses de una dieta normosódica y con cantidades de proteínas adecuadas para la edad.

Sobre la base de estos resultados, recomendamos enfáticamente la indicación en forma precoz de la dieta controlada en proteínas, para la prevención de la IRC.

Agradecimientos

Este trabajo fue hecho con una Beca del Consejo de Investigación del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Al Laboratorio Roemmers por su apoyo económico. A la Dra. Susana Lopardo, Monitora del Protocolo, por el apoyo y la dedicación brindada en el transcurso del trabajo. A los Dres. Ruben Scapin y Ruben Feldman del laboratorio Roemmers, por su permanente compromiso con el Proyecto.

REFERENCIAS

1. Brenner B et al. Retarding the progression of renal disease. *Nephrology Forum* 2003; 370-378.
2. Mitch W, Remuzzi G Diets for patients with chronic kidney disease, still worth prescribing. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15:234-237.

3. Remuzzi et al. Low-protein diet prevents glomerular damage in adriamycin-treated rats. *Kidney Int.* 1985; 28:21-27.
4. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson H. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991; 324:78-84.
5. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1448-1456.
6. Acchiardo S, Moore L, Cockrell S: Does low protein diet halt the progression of renal insufficiency? *Clinical Nephrology* 1986; 25 (6):289-294.
7. Wingen A, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. for the European Study Group for Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *The Lancet* 1997; 349: 117-23.
8. Caletti M G, Lejarraga H, Kelmansky D, Missoni M. Two different therapeutic regimes in patients with sequelae of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19:1148-1152.
9. Spizirri FD, Rhaman RC, Bibiloni N, Ruscasso J, Amoreo O. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrology* 1997; 11:156-160.
10. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutty A, Mendilaharsu J. The hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr* 1964; 64: 478-491.
11. Siegler R, Milligan M, Burningham T, Christofferson R, Chang Shien, Jorde L. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1991; 118:195-200.
12. Delgado N, Briones L, Peñaloza J, Turconi A. Acción del enalapril sobre la enfermedad renal secuela del síndrome urémico-hemolítico. *Medicina Infantil* 1994; 1: 40-45.
13. Caletti MG, Missoni M, Vezzani C, Piantanida JJ. Effect of controlled protein diet on proteinuria in patients with renal sequelae secondary of Hemolytic Uremic Syndrome D+ (HUS) *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1616.
14. National Hearth Lung and Blood Institute's Task Force. Bethesda, Maryland. Blood pressure control in children. *Pediatr.* 1984; 79:1-25.
15. Committee on Dietary Allowances. Recommended dietary allowances, Washington DC: National Academy of Science, 1989.
16. Caletti MG, Gallo G, Gianantonio CA. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:687-692.
17. Oldrizzi L, Rugiú C, Valvo E, Progression on renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein-restricted diet. *Kidney Int* 1985; 27:553-557.
18. Klahr S, Levey A, Neck Get al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330: 877- 884.
19. Tufro A, Arizurrieta E, Repetto H. Renal functional reserve in children with a previous episode of hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1991; 5:184-188.
20. Perelstein E M, Grunfeld B G, Simsolo R B, Jiménez M I, Gianantonio C A. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. *Arch Dis Child* 1990; 65:728-731.
21. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Benini R, Remuzzi G. Chronic Proteinuric Nephropathies: Outcomes and Response to treatment in a prospective cohort of 352 patients with different patterns of renal injury. *Am J Kidney Dis* 2000; 35:1155-1165.
22. M. de Jong and L. Monnens. Haemolytic-Uraemic Syndrome: A 10-year follow-up study of 73 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:379-382.
23. Caletti MG, Gallo G. Síndrome Urémico Hemolítico. Tratamiento de la glomerulopatía secundaria. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 528-532.
24. Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE, Sojo TE. The Hemolytic- Uremic Syndrome. *Nephron* 1973;11:174-192.