

La deshidratación al ingreso es un factor de riesgo para la recuperación incompleta de la función renal en niños con síndrome urémico hemolítico

José M. Ojeda¹, Isolda Kohout², Eduardo Cuestas¹

¹ Área de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado, Unidad Académica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

² Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Privado, Unidad Académica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina)

Nefrología 2013;33(3):372-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11648

RESUMEN

Antecedentes: El síndrome urémico hemolítico (SUH) es la causa más común de insuficiencia renal aguda y la segunda de insuficiencia renal crónica (IRC) durante la infancia. Los factores que condicionan la recuperación incompleta de la función renal antes del ingreso hospitalario han sido poco estudiados. **Objetivos:** Identificar en niños con SUH, antes de su internación, los factores de riesgo que determinan una recuperación incompleta de la función renal. **Métodos:** Estudio retrospectivo de caso control. Variables: edad, sexo, duración de la diarrea (D+), deposiciones con sangre, vómitos, fiebre, deshidratación, antibiótico en terapia previa y recuperación incompleta de la función renal definida como la presencia de proteinuria, hipertensión arterial, aclaramiento reducido de creatinina e IRC durante el seguimiento. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, menores de 15 años, con SUH. **Resultados:** Se estudiaron 36 pacientes, 23 de ellos varones (63,3 %, intervalo de confianza [IC] 95 % 45,8 a 80,9). Con una media de edad de $2,5 \pm 1,4$ años. 21 requirieron diálisis (58 %, IC 95 % 40,8 a 75,8) y 13 (36,1 %, IC 95 % 19,0 a 53,1) no recuperaron por completo su función renal. En un modelo de análisis bivariado solo fue un factor de riesgo significativo la deshidratación definida como una pérdida de peso > de 5 % (*odds ratio* [OR] 5,3, IC 95 % 1,4 a 12,3; $p = 0,0220$). En un modelo multivariado (regresión de Cox), fue marginalmente significativa la deshidratación (cociente de riesgo: 95,823, IC 95 % 93,175 a 109,948; $p = 0,085$). **Conclusiones:** Los resultados obtenidos sugieren que la deshidratación previa a la internación puede constituir un factor que incrementa el riesgo de presentar una recuperación incompleta de la función renal a largo plazo en niños que padecieron SUH D+. Por ello, se recomienda una cuidadosa vigilancia del estado de hidratación en niños con riesgo de desarrollar SUH D+ durante los cuidados ambulatorios.

Palabras clave: Síndrome urémico hemolítico. Deshidratación. Función renal.

Correspondencia: Eduardo Cuestas

Área de Pediatría y Neonatología.
Hospital Privado, Unidad Académica, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina).
ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar

Dehydration upon admission is a risk factor for incomplete recovery of renal function in children with haemolytic uremic syndrome

ABSTRACT

Background: Haemolytic uremic syndrome (HUS) is the most common cause of acute renal failure and the second leading cause of chronic renal failure in children. The factors that affect incomplete renal function recovery prior to hospital admission are poorly understood. **Objective:** To analyse the risk factors that determine incomplete recovery of renal function prior to hospitalisation in children with HUS. **Method:** A retrospective case-control study. Variables: age, sex, duration of diarrhoea, bloody stools, vomiting, fever, dehydration, previous use of antibiotics, and incomplete recovery of renal function (proteinuria, hypertension, reduced creatinine clearance, and chronic renal failure during follow-up). Patients of both sexes under 15 years of age were included. **Results:** Of 36 patients, 23 were males (63.3%; 95%CI: 45.8 to 80.9), with an average age of 2.5 ± 1.4 years. Twenty-one patients required dialysis (58%; 95% CI: 40.8 to 75.8), and 13 (36.1%; 95% CI: 19.0 to 53.1) did not recover renal function. In the bivariate model, the only significant risk factor was dehydration (defined as weight loss >5%) [(OR: 5.3; 95% CI: 1.4 to 12.3; $P = 0.0220$]. In the multivariate analysis (Cox multiple regression), only dehydration was marginally significant (HR: 95.823; 95% CI: 93.175 to 109.948; $P = 0.085$). **Conclusions:** Our data suggest that dehydration prior to admission may be a factor that increases the risk of incomplete recovery of renal function during long-term follow-up in children who develop HUS D+. Consequently, in patients with diarrhoea who are at risk of HUS, dehydration should be strongly avoided during outpatient care to preserve long-term renal function. These results must be confirmed by larger prospective studies.

Keywords: Haemolytic uremic syndrome. Dehydration. Renal function.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una microangiopatía trombótica multisistémica de diversa etiología. La

tríada compuesta por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda (IRA) lo caracteriza clínicamente. El SUH es la causa más común de IRA y la segunda de insuficiencia renal crónica (IRC) durante la infancia¹.

Se divide en dos clases, dependiendo si el paciente tuvo previamente diarrea (D+) o no la tuvo (D-)². La clase más frecuente de SUH en los niños es la D+, la cual es causada por una shigatoxina (STX) producida por cierto grupo de enterobacterias, mayoritariamente *Escherichia coli* enterohemorrágica O157:H7 (ECEH)³.

El SUH asociado a STX es prevalente en las regiones del mundo donde ocurre mayor incidencia de gastroenteritis por ECEH, como Argentina, Canadá, EE. UU. y Europa occidental⁴.

En el SUH producido por ECEH, más del 95 % de los niños se recuperan de la enfermedad aguda, gracias a los métodos actuales del manejo hidroelectrolítico, la hipertensión arterial y la IRA. La mortalidad está condicionada por las infecciones intercurrentes y las complicaciones neurológicas, intestinales o cardíacas⁵.

Estudios de cohortes de supervivientes de por los menos 3 años de seguimiento han mostrado que el 65 % de ellos recobran la función renal y la tensión arterial a valores normales, en el 15 % persiste proteinuria con o sin hipertensión y el 20 % restante acaba con IRC⁶.

El pronóstico renal a largo plazo está condicionado tanto por el grado de lesión renal aguda como por la destrucción inicial de la masa de nefrones. Muchos trabajos han demostrado que, durante la fase aguda de la enfermedad, en pacientes hospitalizados la presencia, la intensidad y la duración de la anuria, la hipertensión y la necesidad de diálisis están asociadas a un riesgo aumentado de lesiones renales residuales e IRC⁷.

Dado que la IRA prerrenal por deshidratación es la causa más frecuente de oliguria y anuria en los niños pequeños y representa el 70 % de los casos extrahospitalarios de IRA⁸, algunos autores demostraron que la expansión de volumen, en niños internados con SUH, poseía un efecto nefroprotector⁹.

Llama la atención la carencia de trabajos que estudien cuáles son los factores que aumentan el riesgo de recuperación incompleta de la función renal a largo plazo antes de la hospitalización en niños con SUH D+^{10,11}.

El objetivo de esta investigación fue, entonces, identificar en niños con SUH, antes de su internación, los factores de riesgo que determinan una recuperación incompleta de la función renal.

MÉTODOS

Se planeó un estudio retrospectivo de casos (pacientes con SUH D+ que posteriormente no recuperaron por completo su función renal) y controles (pacientes con SUH D+ que posteriormente recuperaron completamente su función renal). Para ello se revisaron consecutivamente las historias clínicas de todos los pacientes ingresados entre el 01/01/2000 y el 31/12/2011.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edad menor o igual a 15 años, que presentaban diagnóstico corroborado de SUH D+ (anemia microangiopática con esquistocitos, trombocitopenia y diferentes grados de IRA, con ecografía abdominal que mostrara ambos riñones agrandados simétricamente¹); fueron excluidos los niños con púrpura trombocitopénica trombótica, hipertensión maligna, vasculitis, coagulación intravascular diseminada, sepsis y trombosis de la vena renal¹².

Se recabaron en una planilla *ad hoc* los siguientes datos: edad, sexo, peso, estatura/talla, estado de hidratación (definiendo a los pacientes como normohidratados o deshidratados cuando presentaban cualquiera de los siguientes signos: mucosas secas, carencia de lágrimas, turgencia disminuida de la piel, relleno capilar, pérdida de peso > 5 %), uso previo de antibióticos para tratar la diarrea, duración de la diarrea, deposiciones con sangre, vómitos, fiebre, necesidad de realizar diálisis y recuperación incompleta de la función renal definida como la presencia de proteinuria, hipertensión arterial, aclaramiento reducido de creatina e IRC durante el seguimiento.

Las variables discretas se describieron en porcentajes con un intervalo de confianza (IC) de 95 % y las continuas en medias \pm desviación estándar. Se compararon con prueba de χ^2 de Fisher y con prueba de *t*. Se realizó un análisis bivariado de riesgo mediante el cálculo de la razón de productos cruzados (odds ratio, OR) con IC 95 %. Se realizó también un análisis en un modelo multivariado mediante la aplicación de una ecuación de regresión múltiple de Cox. Se escogió un valor de significación de $p < 0,05$.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética Hospitalario y se realizó con recursos propios.

RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron al Departamento de Pediatría y Neonatología del Hospital Privado de Córdoba (Argentina) desde el primero de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2011 con diagnóstico probable de SUH D+. Se excluyeron 9 pacientes por presentar diagnósticos finales diferentes de SUH D+, 3 derivados de otras instituciones ya en proceso de diálisis peritoneal y 2 por presentar datos incompletos en sus registros.

Quedaron finalmente para su estudio 36 pacientes con diagnóstico confirmado de SUH D+: 23 niños (65,3 %, IC 95 % 45,8-80,9) y 13 niñas (36,1 %, IC 95 % 19-53,2), con una edad promedio de $29,1 \pm 16$ meses de edad, con un rango de 9,2 meses a 7,3 años de edad.

Para su análisis, los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno de casos, constituido por 13 pacientes (36,1 %, IC 95 %, 19,0 a 53,1) con SUH D+ que presentaron recuperación incompleta de la función renal durante su seguimiento posterior, y uno de control, conformado por 23 pacientes (63,9 % IC 95 % 46,8 a 80,9), que padecieron SUH D+ con recuperación completa de la función renal durante su seguimiento posterior. El tiempo medio de seguimiento fue de $7,3 \pm 1,7$ años para el primer grupo y de $7,6 \pm 1,3$ años para el segundo, $p = 0,3140$. La necesidad de diálisis fue de 12/13 (92,3 %, IC 95 % 63,9 a 99,8) en el grupo de casos, mientras que en el grupo de control la requirieron 9/23 (39,1 %, IC 95 % 17,1 a 61,2), OR 2,3, IC 95 % 0,7 a 7,0; $p = 0,2052$.

Las características basales, tanto demográficas como antropométricas (peso, talla o altura, sexo y edad), de ambos grupos no mostraron diferencias (tabla 1).

La comparación mediante un modelo de análisis bivariado, que incluyó las siguientes variables clínicas que actuaron antes de la internación: duración de la diarrea, diarrea con sangre, fiebre, vómitos, deshidratación y utilización de antibióticos, arrojó como resultado que solo la deshidratación estaba significativamente asociada a la falta de recuperación completa de la función renal en el seguimiento posterior (tabla 2).

En cuanto al examen multivariado de los mismos factores de riesgo que actuaron antes de la internación, encontramos que solo fue un predictor marginalmente significativo la deshidratación al momento del ingreso (tabla 3).

DISCUSIÓN

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta a la deshidratación previa a la internación como factor de riesgo para la recuperación incompleta de la función renal durante el seguimiento posterior en niños con SUH D+.

Existen trabajos previos que vinculan el fallo renal agudo a la intensidad de la lesión renal, el grado de destrucción de la masa de nefrones, la presencia y la duración de la anuria e hipertensión severa como signos asociados a daño renal y el requerimiento de diálisis en pacientes hospitalizados^{7,10,11}.

Solo dos trabajos se han ocupado de estudiar los factores de riesgo para IRA y la necesidad de diálisis antes de la hospitalización, uno prospectivo¹⁰ y otro retrospectivo¹¹, pero ninguno de ellos se ha ocupado de estudiar el efecto de la deshidratación sobre la función renal a largo plazo en pacientes tanto dializados como no dializados, afectados de SUH D+.

Como han señalado Spizzirri et al.⁶, el pronóstico a largo plazo es más ominoso entre los pacientes con más días de anuria y en los dializados, refiriendo que un 37,3 % de estos presentó durante su seguimiento algún grado de alteración de la función renal, cifra muy aproximada a la encontrada por nosotros en el seguimiento de los pacientes que conformaron la muestra de este estudio, aunque los factores de riesgo analizados fueron diferentes.

La principal fortaleza de este trabajo es haber considerado factores previos a la internación con plausibilidad biológica de producir daño renal a largo plazo (debido a hipovolemia por deshidratación), basándose en las observaciones del papel protector de la función renal que desempeñaba la expansión de volumen en pacientes internados⁹.

Nuestros resultados difieren a los del grupo de Carter et al., quienes demostraron hace tiempo la asociación existente entre la ingesta previa de antibióticos y el desarrollo posterior

Tabla 1. Características basales demográficas y antropométricas de la muestra estudiada

Característica	Recuperación incompleta de la función renal (n = 13)	Recuperación completa de la función renal (n = 23)	p
Sexo masculino (% IC 95%)	12/13 (92,3 % IC 95 % 63,9 a 99,8)	11/23 (48,2 % IC 95 % 42,3 a 54,0)	0,3433
Edad en meses media \pm desvío estándar	$2,7 \pm 1,7$	$2,4 \pm 1,3$	0,3140
Peso en kg media \pm desvío estándar	$13,2 \pm 3,6$	$12,7 \pm 2,6$	0,3556
Altura/talla en cm media \pm desvío estándar	$89,8 \pm 16$	$88,1 \pm 12,1$	0,3961

IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Análisis bivariado de los factores de riesgo que actuaron antes de la internación

Variable	Recuperación incompleta de la función renal (n = 13)	Recuperación completa de la función renal (n = 23)	OR	IC 95 %	p
Duración de la diarrea Media ± desvío estándar	6,7 ± 3	6,2 ± 2,3			0,3397
Deposiciones con sangre (% IC 95 %)	11/13 (85,2 % IC 95 % 71,4 a 99,1)	15/23 (66,2 % IC 95 % 59,3 a 73,1)	2,9	0,5 a 16,6	0,3894
Vómitos (% IC 95 %)	8/13 (63,9 % IC 95 % 51,9 a 75,9)	12/23	1,8	0,4 a 7,8	0,6437
Fiebre (% IC 95 %)	8/13 (63,9 % IC 95 % 51,9 a 75,9)	14/23	2,9	0,6 a 12,3	0,2547
Deshidratación (% IC 95 %)	12/13 (92,3 % IC 95 % 63,9 a 99,8)	4/23 (17,3 % IC 95 % 4,9 a 38,7)	5,3	1,4 a 19,8	0,0220
Uso de antibióticos previo (% IC 95 %)	9/13 (69,2 % IC 95 % 38,5 a 90,9)	10/23 (42,1 % IC 95 % 36,6 a 47,6)	1,2	0,4 a 3,6	0,9310

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

de SUH¹³. En nuestra muestra, los resultados no marcan una relación similar; sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, esta idea ha sido cuestionada por otros autores, quienes no encontraron aumento de riesgo de SHU ni de recuperación incompleta de la función renal a largo plazo, especialmente entre los pacientes que recibieron fosfomicina y trimetoprima-sulfametoxazol para tratar la diarrea enteroinvasiva producida por ECEH^{14,15}.

También se produjo una tendencia a que los pacientes que tuvieron una recuperación incompleta de la función renal fueran mayoritariamente de sexo masculino y presentaran una edad algo mayor a los controles, aunque nuestras diferencias no alcanzaron significación; el predominio en varones ha sido referido en otros trabajos¹⁰.

Los pacientes que mostraron una recuperación incompleta de la función renal durante el seguimiento a largo plazo en nuestra muestra presentaron mayor deterioro agudo de la función renal y, en concordancia con el estudio de Balestracci et al., requieren ser sometidos a diálisis con más frecuencia que los controles, aunque no encontramos unas diferencias estadísticamente significativas¹¹.

La flaqueza más importante de nuestro estudio es el tamaño muestral pequeño, que posiblemente ha condicionado la falta de significación de algunas variables analizadas tanto en el modelo bivariado como multivariado (error de tipo II o β) y el carácter retrospectivo de la recolección de datos, pudiendo haberse incurrido, entonces, en sesgos de información.

Tabla 3. Modelo de regresión de Cox ajustado a los factores de riesgo que actuaron antes de la internación

Variables	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Sexo	-4,264	2,714	2,468	1	0,116	0,014
Edad	0,107	0,063	2,889	1	0,089	1,113
Duración de la diarrea	0,168	0,302	0,312	1	0,577	1,183
Deposición con sangre	2,193	1,525	2,067	1	0,150	8,964
Vómitos	1,180	1,751	0,454	1	0,500	3,254
Fiebre	2,582	1,977	1,706	1	0,192	13,218
Deshidratación	4,563	2,648	2,969	1	0,085	95,823
ATB	-0,824	1,213	0,462	1	0,497	0,439
Constante	-7,179	3,562	4,061	1	0,044	0,001

ATB: uso previo de antibióticos.

Exp(B) debe ser interpretado como CR (cociente de riesgo)

Sin duda, el hallazgo más relevante (el de la deshidratación al momento de la internación) debe ser confirmado por estudios prospectivos de envergadura. Lamentablemente, el estudio prospectivo de Wong et al. no lo tuvo en cuenta, aunque menciona como factor de riesgo significativo la presencia de vómitos incoercibles¹⁰, que como es sabido conducen a la deshidratación.

CONCLUSIONES

Los datos obtenidos en esta muestra permiten sugerir que la deshidratación previa a la internación es un factor que podría incrementar el riesgo de presentar una recuperación incompleta de la función renal en el seguimiento a largo plazo en niños que padecieron SUH D+. Por ello sería recomendable realizar una cuidadosa vigilancia del estado de hidratación en niños con riesgo de desarrollar SUH D+ y, en caso de que este se produjera, detectarlo y tratarlo en forma oportuna y adecuada, mediante expansores de volumen, para prevenir la hipovolemia, el daño renal y el consecuente riesgo de no recuperar completamente la función renal. Estos resultados deberán ser corroborados por estudios prospectivos de mayor envergadura.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuestas E. Síndrome urémico hemolítico. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2008;65:60-5.
2. Rodríguez de Córdoba S, Montes T. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Nefrología Sup Ext* 2011;2:58-65.
3. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WI. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86.
4. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997;52:1708-19.
5. Scheiring J, Andreoli S, Zimmerhack L. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008;23:1749-60.
6. Spizzirri FD, Rahman RC, Babiloni N. Childhood hemolytic syndrome in Argentina: long-term follow up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997;11:156-60.
7. Martin DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota. *N Engl J Med* 1990;323:1161-7.
8. Kaufman J, Dhakal M, Patel B. Community acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991;17:191-8.
9. Hickey CA, Beattie TJ, Cowieson J, Miyashita Y, Strife C, Frem J, et al. Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent hemolytic uremic syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:884-9.
10. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR, Staples AO, Jelacic S, Boster DR, et al. Risk factors for the hemolytic uremic syndrome in children infected with *Escherichia coli* O157:H7: A multivariate analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:33-41.
11. 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;27:1407-10.
12. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutti A, Mendilaharsu J. The hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1964;64:478-91.
13. Carter AO, Borczyk AA, Carlson JA. A severe outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 1987;317:1496-500.
14. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Tatakorige T, Nakanishi N, Tatara K. Effect of early fosfomicin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. *Clin Nephrol* 1999;52:357-62.
15. Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lefleur L, Chicoine L. Randomized, controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992;121:299-303.