

Síndrome urémico hemolítico. Versión 01

Fecha de la versión	noviembre 2017
Realizada por	Balestracci Alejandro, ¹ Sandra Mariel Martín, ¹ Ismael Toledo, ¹ Luciana Meni Battaglia ¹ y Edgardo Checcacchi ² 1. Unidad de Nefrología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde 2. Departamento de Pediatría. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde
Aprobada por	Comité de Normas HGNPE

Síndrome Urémico Hemolítico

Introducción

El síndrome urémico hemolítico (SUH) se caracteriza por la combinación de:

- 1) Anemia hemolítica (hemoglobina < 10 g/dL con esquistocitos).
- 2) Plaquetopenia (< 150000 mm³).
- 3) Injuria renal aguda (IRA) (creatinina elevada para la edad) y/o hematuria con proteinuria.

Se clasifica etiológicamente en: a) Producido por gérmenes productores de toxina Shiga, principalmente por *Escherichia coli* (STEC-SUH); b) Atípico que corresponde a los producidos por alteraciones genéticas del sistema del complemento; c) Asociado a otros procesos clínicos como infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae*, drogas y enfermedades sistémicas.

A) SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO POR GÉRMENES PRODUCTORES DE TOXINA SHIGA (STEC-SUH)

Es la forma más común de SUH en pediatría (> 90%), en nuestro país se producen 300-500 casos por año, con una tasa de incidencia anual de 1 caso cada 100.000 habitantes (12-14 casos/100.000 en niños < 5 años), representando la mayor del mundo. Es más frecuente en menores de 3 años (edad media 22 meses), aunque puede presentarse a cualquier edad. Predomina en los meses cálidos y es la causa más común de IRA intrínseca en pediatría.

1. Diagnóstico

Anamnesis: Se interrogará sobre el antecedente de diarrea (suele ser inicialmente acuosa y luego sanguinolenta), de ingesta de carne mal cocida (especialmente carne picada), lácteos no pasteurizados, verduras mal lavadas, contacto con otro niño o familiar con diarrea. Asistencia reciente a natatorio.

Clínica: Entre los 3 y 8 días posteriores a la ingesta de STEC los pacientes desarrollan diarrea, que evoluciona a diarrea sanguinolenta en > 70% de los casos. El 30% presenta fiebre, 50% náuseas y vómitos, menos frecuentemente puede observarse prolapso rectal (5%) y complicaciones como invaginación intestinal (2%) o apendicitis (1%). Una vez instalado el SUH, los síntomas intestinales generalmente se autolimitan, aunque la diarrea pudo haber deshidratado al paciente durante la fase prodrómica (33%) y, en el 5% de los casos, se producen complicaciones severas como perforación intestinal o megacolon tóxico.

Los pacientes presentan palidez cutáneo-mucosa con síndrome anémico de inicio súbito y puede haber hipertermia por las crisis hemolíticas. Son frecuentes las petequias y hematomas en sitios de roce o de punción pero las hemorragias severas son excepcionales.

El daño renal está presente en todos los pacientes, todos presentan microhematuria y 30% macrohematuria. El 55% desarrolla oligoanuria con requerimiento de diálisis. Puede haber edemas por retención de líquido, hipoalbuminemia y capilaritis.

Las manifestaciones neurológicas (convulsiones, temblores, mioclonías, ataxia, estupor, hemiparesias, disturbios visuales y coma) se observan en el 25% de los casos y se deben a alteraciones metabólicas, hipertensión arterial (HTA) y/o a trombosis vascular.

El 30% cursa con HTA; el compromiso cardíaco es infrecuente (infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca por cardiomiopatía o miocarditis).

2. Exámenes complementarios

Al ingreso:

- Hemograma: anemia con esquistocitos y plaquetopenia. Tanto el hallazgo de leucocitosis como de hematocrito normal/alto (por hemoconcentración secundaria a deshidratación) han sido asociados a peor pronóstico.
- Uremia y creatininemia: generalmente elevada.
- Ionograma: hiponatremia por hemodilución o por pérdidas gastrointestinales e hiperkalemia por fallo renal.
- Estado ácido-base: acidosis metabólica.
- Glucemia: 10% tiene hiperglucemia por daño pancreático.
- Coagulograma: suele ser normal.
- Orina: hematuria y proteinuria.
- Radiografía de tórax: evaluar silueta cardíaca y signos de edema agudo de pulmón.
- Electrocardiograma: sobrecarga ventricular, alteraciones por desequilibrios electrolíticos e infarto de miocardio.

Electivos para completar el estudio:

- LDH: elevada por ruptura celular.
- Haptoglobina: disminuida.
- Prueba de Coombs directa: negativa.
- Hepatograma: puede haber aumento de transaminasas.
- Ácido úrico: elevado.
- Calcio: suele estar disminuido.
- Fósforo: suele estar aumentado.
- Albúmina: disminuida por hipercatabolismo o por hiporexia en los días previos.
- Complemento: normal o descenso transitorio de C3.
- Ecografía abdominal: ante compromiso intestinal grave y para evaluar las características de los riñones.
- Tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y electroencefalograma: en presencia de compromiso neurológico.

Para identificación el agente etiológico:

- Coprocultivo (materia fecal o hisopado anal en caso de ausencia de deposiciones).
- Fresco de materia fecal: búsqueda de toxina Shiga libre.
- Suero al ingreso y a los 15 días: detección de anticuerpos anti toxina Shiga y anti lipopolisacáridos bacterianos.

3. **Criterio de internación:** todos los pacientes con SUH deben internarse.

4. Tratamiento:

Es de sostén y está dirigido al manejo de la IRA, de las complicaciones hematológicas, del aspecto nutricional y de las manifestaciones extrarrenales:

- Tratamiento de la IRA (ver guía de IRA): Se destaca que la administración de solución fisiológica durante la fase prodrómica y al momento del ingreso hospitalario se asocia con menor requerimiento de diálisis. Este abordaje debe realizarse bajo estricto control clínico y está contraindicado en presencia de hipervolemia.

Indicaciones de diálisis: anuria asociada a trastornos hidroelectrolíticos refractarios a tratamiento médico, hipervolemia y/o compromiso neurológico. La diálisis peritoneal es la más utilizada en estos niños, siendo sus contraindicaciones la presencia de cirugía abdominal extensa reciente o de perforación intestinal.

- La HTA si se debe a sobrecarga de volumen se corregirá con restricción hidrosalina y diálisis. En caso de persistencia se indicará nifedipina 0,25-0,5 mg/kg/día cada 12 horas (dosis máxima 80 mg/día) o amlodipina 0,1-0,6 mg/kg/día cada 24 horas (dosis máxima 10 mg/día); ambas por vía oral. En caso de encefalopatía hipertensiva se indicará nitroprusiato de sodio endovenoso (0.5-8 µg/kg/min).
 - En caso de hemoglobina < 7 g/dl o de crisis hemolíticas con descompensación hemodinámica se indicará transfusión de glóbulos rojos desplasmatisados (10 ml/kg). Además, se agregará ácido fólico 1 mg/día.
 - Las transfusiones de plaquetas están contraindicadas, se administrarán solo ante sangrado activo o necesidad de realizar procedimientos quirúrgicos.
 - Se indicará aporte proteico según los requerimientos para cada edad (0-6 meses: 2,5 g/kg/día; 7-12 meses: 2,2 g/kg/día; 13 meses hasta 6 años: 2 g/kg/día; 6-10 años: 1,5 g/kg/día; > 10 años: 1-1,2 g/kg/día). En diálisis peritoneal se añadirá a los requerimientos proteicos 1-2 gr/kg/día y en hemodiálisis 0,4 g/kg/día. Los lactantes deben recibir un aporte mínimo de 120 cal/kg/día y reducir 10 cal/kg por cada período de 3 años de vida. Los hidratos de carbono representarán el 60-65% del valor calórico total, las grasas 30-35% y las proteínas 8-10%.
 - Las convulsiones se tratarán con lorazepam (0,1 mg/kg/dosis) y/o difenilhidantoína (15 mg/kg/dosis) junto con la corrección del medio interno y de la tensión arterial.
 - En caso de glucemia ≥ 200 mg/dl se administrará insulina de acción rápida 0,05-0,1 U/kg titulando la dosis según el monitoreo glucémico realizado cada 4-6 horas.
 - Otros: no tratar la diarrea con antibióticos ni con antiperistálticos. Ajuste de medicaciones de acuerdo al filtrado glomerular, protección gástrica, evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y de drogas nefrotóxicas. En caso de hipeuricemia puede administrarse allopurinol.
5. **Complicaciones:** La mortalidad es del 3%. De los sobrevivientes, el 5% nunca recupera la función renal y un 30-50% presentan ERC (HTA, proteinuria moderada y caída del filtrado glomerular) durante el seguimiento siendo la duración del periodo oligoanúrico el factor que mejor predice secuela renal. Todos los pacientes requieren ser controlados hasta la adultez.
6. **Prevención:** Cocinar los alimentos de manera homogénea y uniforme (lograr una temperatura > 70 °C en su interior). Limpiar los cubiertos, tablas, y/o mesadas utilizados para cocinar. Usar distintos utensilios para los alimentos crudos y cocidos. Lavar bien frutas y verduras con agua segura. No ingerir lácteos o jugos de fruta sin pasteurizar. Beber y cocinar siempre con agua potable. Higiene de manos después de ir al baño y/o del cambio de pañales o de cocinar. Asistir a natatorios con adecuadas condiciones de higiene

B) SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Se debe a alteraciones del complemento o de sus proteínas reguladoras (déficit o mutación o anticuerpos anti factor H, déficit de de proteína cofactor de membrana, mutación de factor I, B, C3, proteínas CFHR 1-5 y del gen DGKE). Se sospechará en pacientes menores de 6 meses, en aquellos sin de pródrómo diarreico (aunque el 20-30% de los casos son desencadenados por un

episodio de diarrea) y en los que presentan formas insidiosas, recurrentes o familiares. En el laboratorio algunos pacientes presentan descenso persistente de C3 y clínicamente suelen tener HTA severa. Debe diferenciarse de la púrpura trombocitopenica trombótica (PTT) producida por déficit de ADAMTS13 en la que suele predominar el compromiso neurológico por sobre el renal. El tratamiento de elección es la administración de eculizumab (anticuerpo monoclonal contra la proteína del complemento C5) que ha superado en eficacia a los tratamientos tradicionales (transfusiones con plasma fresco o plasmaféresis). En los casos por anticuerpos anti factor H se adicionará además inmunosupresión. El pronóstico es reservado: son frecuentes las recaídas, el 30% progresa a ERC y el 10-15% fallece. Puede recurrir luego del trasplante renal.

C) ASOCIADO A OTROS PROCESOS CLÍNICOS

SUH asociado a infección por *Streptococcus pneumoniae*

El diagnóstico se basa en la presencia de microangiopatía trombótica, evidencia de infección invasiva por *Streptococcus pneumoniae* y ausencia de coagulación intravascular diseminada. La neuraminidasa bacteriana expone el antígeno de *Thomsen-Fredenricht* (TF) lo que genera anticuerpos IgM anti-TF que provocan aglutinación, hemólisis, trombocitopenia y trombosis intravascular. Se tratará la infección y la IRA; además se deberá tener en cuenta que el plasma fresco congelado está contraindicado, ya que puede contener anticuerpos anti-TF, y que las transfusiones deberán ser con glóbulos rojos lavados. Su observación es excepcional y cursa con alto índice de mortalidad.

Otras asociaciones

En los casos asociados a otras enfermedades (síndrome antifosfolipídico, lupus eritematoso sistémico, trasplantes, neoplasias) o drogas (ciclosporina, tacrolimus, bleomicina, mitomicina, cisplatino, quinina), el tratamiento de la enfermedad de base o la suspensión del fármaco pueden inducir la remisión de los síntomas. El eculizumab también ha sido utilizado con éxito en algunos de estos casos.

Bibliografía

- Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía Trombótica en pediatría. Capítulo 19. Páginas 171-180. En: Nefrología Pediátrica. Tercera Edición. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Nefrología Pediátrica. Año 2017.
- Balestracci A. "Patología renal". Capítulo III. Páginas 57-94. En: Conceptos de Pediatría. Ferrero F, Ossorio MF Quinta Edición. Editorial Corpus Libros Médicos y Científicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Año 2013.
- Balestracci A, Exeni A, Santiago A. Módulo del Curso Nefroped de la Sociedad Argentina de Pediatría. Tema: Tratamiento de la injuria renal aguda por síndrome urémico hemolítico mediado por Shiga-toxina. Año 2015.
- 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.
- Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28(6):919-25.