



Síndrome hemolítico urémico

JOSÉ M. CAMACHO ALONSO, VANESA ROSA CAMACHO Y GUILLERMO MILANO MANSO

Servicio Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Regional Universitario Materno Infantil Carlos Haya. Málaga. España.

j.camachoalonso@gmail.com; varoca-doctor@hotmail.com; guillermomilano@gmail.com

Puntos clave

- El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.
- El SHU típico (90%) es más frecuente por el *Escherichia coli* O157:H7. Mayor incidencia en menores de 2 años. Ocurre sobre todo en guarderías por contacto persona-persona. Principalmente, en verano y principios otoño. El pronóstico es favorable con curación en menos de 2 semanas.
- El SHU atípico (5%) debido a alteraciones del complemento puede aparecer al nacimiento y no hay diferencias estacionales. Tiene mal pronóstico con recurrencias frecuentes.
- El SHU asociado a *Streptococcus pneumoniae* (5%), habitualmente con neumonía con empiema previo, es más grave que el típico con mayor mortalidad.
- El tratamiento es de soporte precisando diálisis con frecuencia. En la mayoría de formas asociadas a alteraciones del complemento es de elección la plasmaterapia.
- El eculizumab, anticuerpo recombinante anti-C5, está indicado en pacientes plasmateresistentes.

Introducción

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es un conjunto de signos y síntomas caracterizado por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombopenia e insuficiencia renal aguda (IRA), constituyendo una de las causas más frecuente de IRA en la infancia con significativa morbilidad, por encima del 5% de mortalidad y un riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) o hipertensión arterial (HTA) del 25%¹.

Descrito por Gasser en 1955, el SHU evoluciona desde formas autolimitadas hasta mortales. Clásicamente, se ha clasificado como típico o asociado a diarrea (D⁺ SHU) y atípico o no asociado a diarrea (D⁻ SHU). Dentro del atípico, algunos autores incluyen el asociado a infección por neumococo (P⁻ SHU). El SHU comparte características de la púrpura trombótica trombopénica (PTT), produciendo cuadros similares, incluso algunos autores hablan de una única entidad con diferentes presentación, más afectación renal en el SHU y mayor neurológica en la PTT^{2,3}.

Etiología

Síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea

Esta forma es la causa más frecuente de SHU en niños (90%) y ocurre con un episodio previo de diarrea habitualmente con sangre, relacionado con la *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de la toxina Shiga (Stx) (STEC). La *E. coli* O157:H7 es el serotipo más frecuentemente aislado. Un 2-15% de los pacientes infectados por esta cepa desarrollan un SHU. En mayo del 2011, el serotipo O104:H4 causó un brote en Alemania con 3.816 infectados, 854 casos de SHU y 54 fallecimientos⁴.

Otra causa es la *Shigella dysenteriae* tipo 1, sobre todo en India, Bangladesh y Sudáfrica, con mayor mortalidad (15%) y evolución a IRC (40%)⁵. Otros cuadros infecciosos que desencadenan D⁺ SHU son *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Pseudomonas*, *Bacterioides*, *Entamoeba histolytica* y *Aeromonas hydrophila*.

El D⁺ SHU es más frecuente en < 2 años (6 meses-5 años) y tiene mayor incidencia en Argentina, Sudáfrica y Tailandia.

Sin diferencias de género, aunque en las mujeres las formas son más graves. Mayor incidencia durante el verano y el inicio del otoño. El principal lugar de contagio son las guarderías e instituciones cerradas, por la transmisión de persona a persona. La ingestión de carne es la causa de brotes de origen alimentario. También son frecuentes por productos contaminados por los animales, como lechuga, coles, repollo, etc.¹.

Síndrome hemolítico urémico asociado a infección neumocócica

Generalmente, ocurren sin diarrea. Debido a su mecanismo patogénico, la mayoría de los autores la consideran una entidad independiente del SHU atípico.

Es la forma más común de SHU sin diarrea y así, en un estudio realizado en 70 centros de Inglaterra, el 14% de los SHU entre 1998-2005 se asociaron a infección neumocócica⁶.

Aunque la infección neumocócica ha aumentado, el riesgo SHU es muy bajo (< 1%).

Generalmente, asociada con procesos neumónicos y en el 51% con empiema⁷. Los serotipos identificados con mayor frecuencia son el 14, seguido del 6B y 23F⁸.

Síndrome hemolítico urémico atípico o no asociado a diarrea

1. Síndrome hemolítico urémico asociado a alteraciones del complemento. El 50% de los casos de D⁻ SHU⁹ se debe a mutaciones en genes que regulan factores del complemen-

Lectura rápida

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la presencia de manera simultánea de anemia hemolítica, trombopenia e insuficiencia renal aguda, siendo una de las causas más frecuente de insuficiencia renal aguda en la infancia.

Clásicamente se ha clasificado en SHU asociado a diarrea o típico (90%), debido fundamentalmente a *Escherichia coli* enterohemorrágicas productoras de toxina Shiga, y SHU atípico (5%), debido a alteraciones de factores de complemento, proteasas del factor de von Willebrand o alteraciones metabolismo de cobalamina y, dentro de este último grupo o de manera independiente, se incluye el SHU asociado a infecciones por *Streptococcus pneumoniae* (5%).

to que incluye deficiencia o alteraciones del factor H, CD46 (antes proteína cofactor de membrana [MCP]), factor I, factor B, factor C3 y trombomodulina.

2. Síndrome hemolítico urémico asociado a alteraciones de la proteasa del factor de Von Willebrand (ADMTS13). El factor de von Willebrand (FvW) interviene en la adhesión y agregación plaquetaria. La ADMTS13 sintetizada en el hígado escinde los largos multímeros, disminuyendo su capacidad agregante. Si hay déficit, se favorece la formación de trombos.

Está más relacionado con la PTT del adulto, aunque hay algunos casos de SHU en niños¹⁰.

3. Síndrome hemolítico asociado a alteraciones del metabolismo de la cobalamina. El SHU puede complicar formas neonatales de aciduria metilmalónica con homocistinuria. El fallo de medro, el rechazo de las tomas, la hipotonía o la letargia pueden preceder al diagnóstico del cuadro. La mortalidad es extremadamente alta una vez desarrollado el SHU, debido a fallo multi-sistémico^{1,11}.

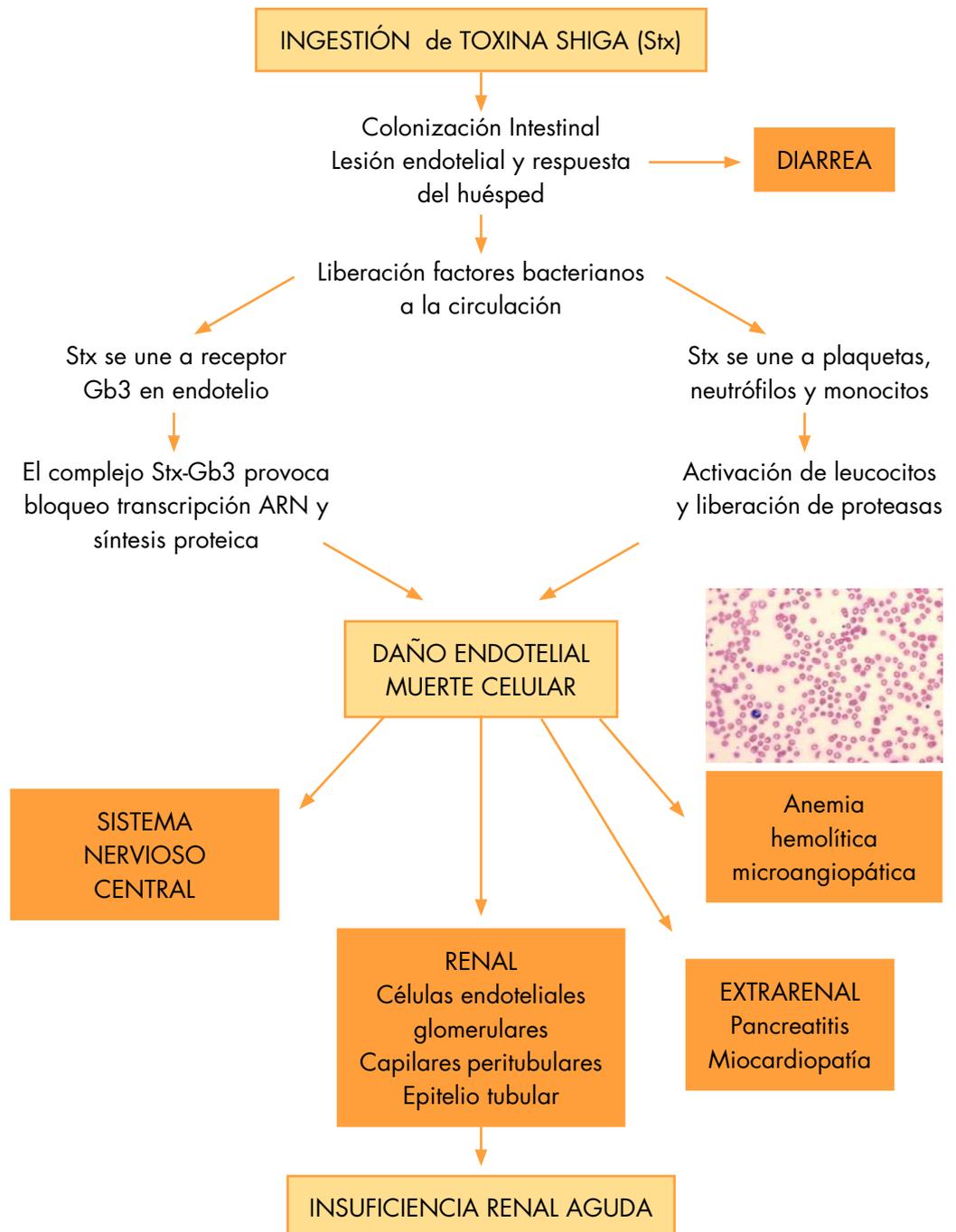


Figura 1. Patogénesis del síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea



4. Existen otras causas de SHU de etiología conocida o desconocida, más frecuentes en adultos, incluidas en otra clasificación de consenso que algunos autores prefieren a la clásica³ (tabla 1).

Patogenia

El síndrome hemolítico urémico típico o asociado a diarrea

Está precedido por una diarrea causada por STEC (fig. 1). Tiene 3 factores de virulencia: la intimina, necesaria para la fijación a la pared intestinal facilitando el paso de la Stx a la circulación sistémica; la hemolisina, que inhibe el crecimiento de otras bacterias y provoca la hemólisis, y la Stx, que se une a un receptor (Gb3). La Stx presenta una subunidad A central y 5 subunidades B periféricas. Hay 2 tipos de toxina Shiga: Stx1 y la Stx2. Se ha visto que las productoras de Stx2 se relacionan con cuadros más graves¹². La cascada patogénica del D⁺ SHU se inicia con la ingestión del *E. coli*; la replicación bacteriana en el corion

con la adhesión de la bacteria a la superficie celular, condicionando el paso de la toxina al torrente circulatorio, y se distribuyen a sitios ricos en receptor Gb3 presentes en riñón, cerebro, corazón, páncreas, pulmón y células (macrófagos, monocitos, células mesangiales y polimorfonucleares), uniéndose a través de la subunidad B de la Stx. La mayor expresión de Gb3 en el capilar glomerular comparado con otras células endoteliales puede explicar su especial preferencia por este órgano^{1,13}. El complejo Stx- Gb3 se internaliza en el citoplasma y la subunidad A provoca el bloqueo de la transcripción del ARN y la síntesis proteica. La toxina Shiga estimula la producción por células endoteliales de citocinas como la interleucina 8. El daño en el endotelio favorece la agregación plaquetaria y el depósito de fibrina, apareciendo microtrombos con estrechamiento de la luz del vaso. A nivel renal, disminuye el filtrado glomerular y se desencadena la IRA. Al atravesar los estrechos capilares glomerulares, los hematíes son dañados y fragmentados, conduciendo a la anemia hemolítica microangiopática y la destrucción plaquetaria, a la que

Lectura rápida

La patogenia del SHU asociado a diarrea se debe a la presencia de una toxina Shiga que finalmente provoca bloqueo de transcripción del ARN y síntesis proteica, condicionando este daño endotelial, la agregación plaquetaria y formación de microtrombos. Las formas asociadas a neumococo se deben a la neuraminidasa y las formas atípicas por alteración en la regulación de los factores del complemento y desencadenamiento de la cascada del mismo.

Tabla 1. Clasificación etiológica de consenso el síndrome hemolítico urémico

| Categoría | Características |
|----------------|--|
| Nivel 1 | Etiología conocida |
| 1.1 | Inducido por infección <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacterias productoras de toxina Shiga y verocitotoxina como <i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica, <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1, <i>Citrobacter</i> 2. <i>Streptococcus pneumoniae</i>, neuraminidasa |
| 1.2 | Alteraciones en regulación del complemento <ol style="list-style-type: none"> 1. Genéticas 2. Adquiridas, como por ejemplo anticuerpos anti-factor H |
| 1.3 | Factor de von Willebrand, deficiencia ADAMTS 13 <ol style="list-style-type: none"> 1. Genéticas 2. Adquiridas: autoinmunitaria, por fármacos |
| 1.4 | Deficiencia metabolismo cobalamina |
| 1.5 | Inducido por quinina |
| Nivel 2 | Asociación clínica: etiología desconocida |
| 2.1 | Virus de la inmunodeficiencia humana |
| 2.2 | Enfermedades malignas, quimioterapia y radiaciones ionizantes |
| 2.3 | Inhibidores de la calcineurina y trasplante |
| 2.4 | Embarazo, síndrome HELLP, anticonceptivo |
| 2.5 | Lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido |
| 2.6 | Glomerulopatías |
| 2.7 | Familiar, no incluido en nivel 1 |
| 2.8 | Inclasificado |

Síndrome HELLP: anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia (por sus siglas en inglés).



contribuyen anomalías en los agentes plaquetarios (PgI2), agentes agregantes plaquetarios (Tx A2 y FvW)^{1,14}.

No está definida la influencia de las alteraciones de la vía alternativa del complemento en la patogenia del D⁺ SHU. En diferentes estudios se ha visto en pacientes con D⁺ SHU alteraciones en los factores del complemento. Además, se ha visto que dichos factores se normalizaban a los 28 días del alta hospitalaria^{11,15}.

Síndrome hemolítico urémico atípico asociado a alteraciones del complemento

El mayor progreso de la última década ha sido demostrar que la mayoría de los casos de SHU atípico se deben a alteraciones de la vía alternativa del complemento.

La activación se puede hacer por la vía clásica, vía de la lectina o la vía alternativa, provocando finalmente la activación del factor C3.

La vía alternativa del complemento está permanentemente activada como defensa frente a infecciones. Tienen una regulación estrecha para evitar que la célula endotelial sufra ataques por el depósito de C3b y la consiguiente acción del complejo de ataque de membrana^{1,16} (fig. 2).

El sistema complemento mantiene un constante equilibrio con hidrólisis del C3 en el plasma. Esto produce la anafilatoxina C3a, la cual es proinflamatoria, y C3b, que se puede unir a la superficie de las células. Para prevenir que la cascada del complemento sea activada hay una serie de factores reguladores, unos plasmáticos y otros celulares, que cooperan localmente para convertir el C3b en una molécula inactiva C3bi.

Entre los factores plasmáticos destacan el factor H, que inhibe la formación de C3 convertasa y acelera su destrucción, y el factor I, que interviene en vía clásica y alternativa¹³. Los factores en las células incluyen el CD46 o MCP, cuya al-

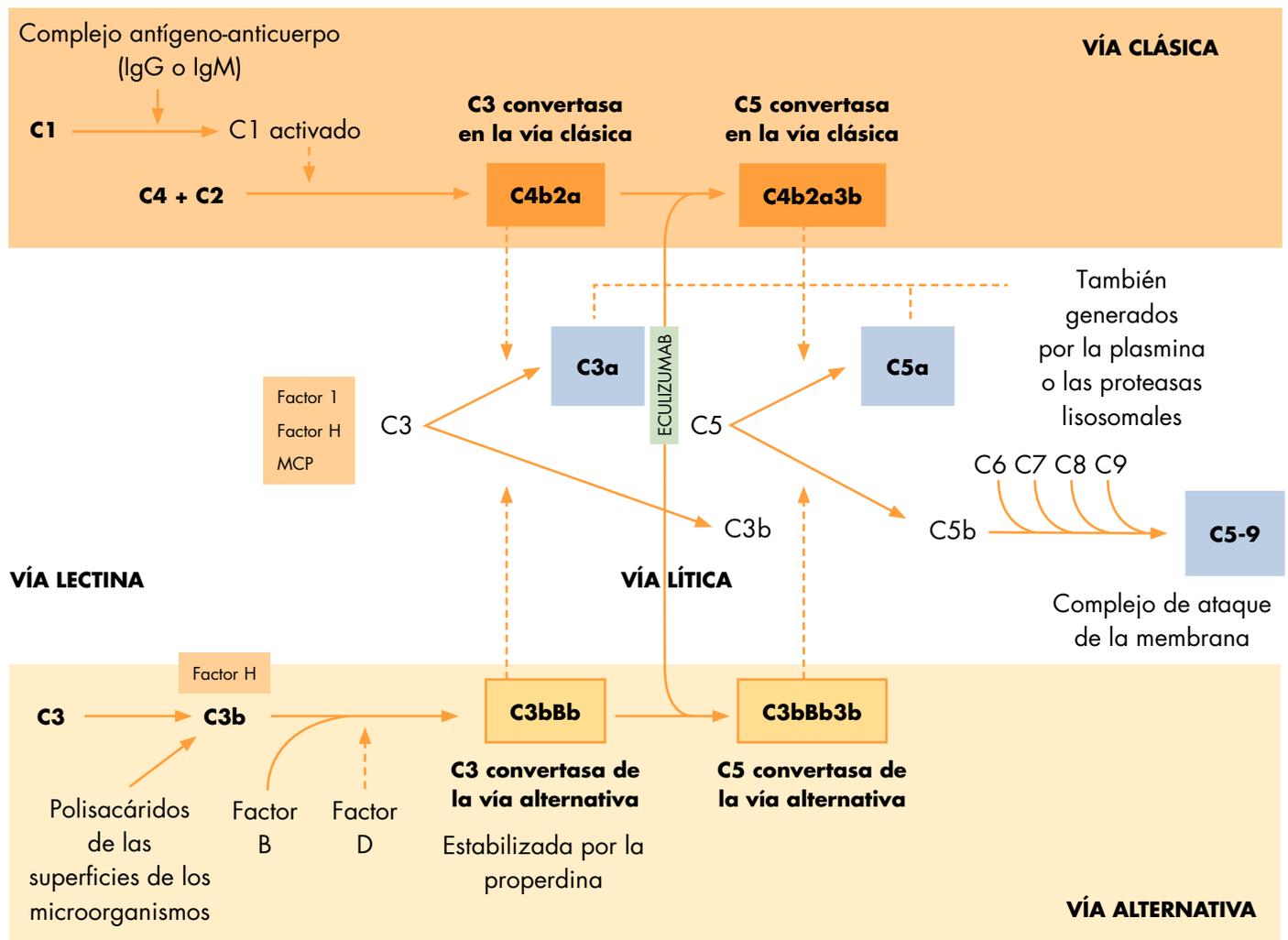


Figura 2. Vías del complemento, factores reguladores, actuación del Eculizumab

teración provoca daño endotelial por activación anómala del complemento y la trombomodulina. Mutaciones de los genes de estos factores se han visto en pacientes con SHU atípico con diferentes incidencias (tabla 2)^{1,13,17,18}.

Más del 12% de las pacientes presentan varias combinaciones de mutaciones y entre el 6 y el 10% de los pacientes, sobre todo adolescentes, presentan anticuerpos frente al factor H.

Todos los defectos genéticos tienen como punto final aumentar la producción de C3 convertasa y secundariamente la liberación del complejo de ataque a la membrana en la superficie de la célula endotelial, fundamentalmente en la microcirculación del riñón¹⁷. Las células endoteliales se dañan y liberan

radicales libres y proteinasas que aumentan el daño, incrementando adherencia plaquetaria y la formación de trombos en el riñón.

Síndrome hemolítico urémico asociado a infección neumococo

Está mediado por la toxina neuraminidasa¹⁹, que se une al ácido siálico de las glucoproteínas de la superficie de las células y expone el Ag de Thomsen Friedenreich (Ag T) en hematíes, plaquetas y glomérulo. En el plasma, hay inmunoglobulinas anti-T que reaccionan produciendo daño en el hematíe y en el riñón²⁰. Esto explicaría la positividad del test de Coombs directo, a diferencia de otras formas de SHU.

Lectura rápida

El SHU típico se presenta con pródomos de dolor abdominal, diarrea y, en ocasiones, vómitos, que preceden en 5-10 días al SHU. La clínica en cualquiera de las formas es similar con la presencia de anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos, trombopenia, afectación renal en diferentes grados y pueden aparecer complicaciones a nivel neurológico, gastrointestinal, cardiovascular, pancreático o hepático.

El diagnóstico se realizará tras la sospecha clínica y con el apoyo de datos de laboratorio como la anemia hemolítica con bilirrubina directa elevada, haptoglobina disminuida y aumento significativo de LDH, trombopenia, alteración de urea y creatinina. El coprocultivo suele ser negativo cuando lleva evolución de más de 5 días. Es fundamental en las formas atípicas realizar un análisis del sistema complemento.

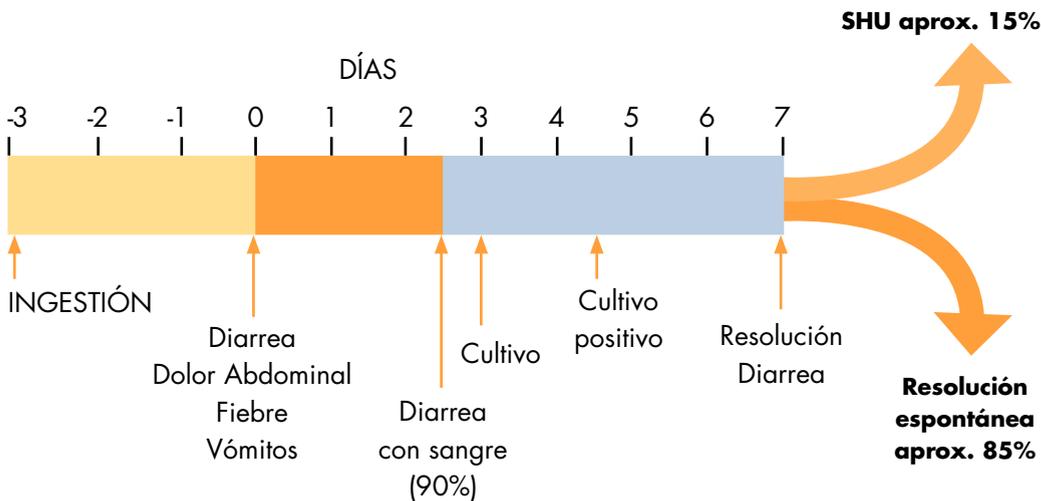


Figura 3. Evolución clínica del SHU asociado a diarrea

Tabla 2. Características clínicas y pronóstico de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico asociado a alteraciones del complemento

| Gen o subgrupo | Frecuencia de SHU | Mínima edad de comienzo | Riesgo de muerte o enfermedad renal terminal en primer episodio o antes de un año | Riesgo de recurrencias | Recurrencias después del trasplante renal |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|---|------------------------|---|
| Factor H | 20-30% | Nacimiento | 50-70% | 50% | 75-90% |
| Factor I | 4-10% | Nacimiento | 50% | 10-30% | 45-80% |
| MCP | 5-15% | > 1 año | 0-6% | 70-90% | < 20% |
| C3 | 2-10% | 7 meses | 60% | 50% | 40-70% |
| Factor B | 1-4% | 1 mes | 50% | No en IRC | 100% |
| THBD | 3-5% | 6 meses | 50% | 30% | Un paciente |
| Anticuerpos antifactor H | 6% | 7-11 meses | 30-40% | 40-60% | Si altos anticuerpos presentes |

IRC: insuficiencia renal crónica; MCP: proteína cofactor de membrana; THBD: trombomodulina.



Lectura rápida

El pronóstico de las formas típicas suele ser favorable con resolución en 1-2 semanas. El SHU asociado a neumococo tiene peor pronóstico y en las formas atípicas este es variable, con recurrencias frecuentes dependiendo del factor alterado.

Son factores de mal pronóstico la presencia de leucocitosis, fiebre, oligoanuria persistente, severa colitis hemorrágica, afectación multisistémica grave y la histología renal muy alterada.

El tratamiento es fundamentalmente de soporte con fluidoterapia precoz antes de que el fallo renal se haya instaurado; el 50% de los pacientes requieren diálisis, siendo la técnica de elección dependiente del centro y del paciente.

No se han descrito alteraciones genéticas en la regulación del complemento en estas formas de SHU, por lo que no existen recurrencias.

Clínica

El período de incubación entre la infección por *E. coli* y los síntomas es entre 3-5 días²¹. Presenta una fase prodrómica con dolor abdominal, en ocasiones vómitos y diarrea (80% con sangre) que preceden al SHU en 5-10 días (fig. 3).

El riesgo SHU se incrementa si el paciente es muy joven, ha recibido fármacos antimotilidad intestinal o antibióticos²².

Las características clínicas del SHU sea cual sea su origen incluyen:

1. Hematológico. La anemia hemolítica ocurre en todos los pacientes con SHU. Se caracteriza por¹:

- Hemoglobina menor de 8 g/dl.
- Test de Coombs directo negativo salvo en las formas asociadas a neumococo (90%).
- Frotis de sangre periférico con esquistocitos (> 10%).

La hemólisis produce elevación de la bilirrubina indirecta y disminución de haptoglobina. La lactatodeshidrogenasa (LDH) está muy elevada²³.

Las plaquetas están por debajo de 40.000/mm³. No suele haber púrpura ni sangrado evidente. No hay correlación entre la plaquetopenia y la anemia con la afectación renal.

2. Riñón. La afectación renal va desde cuadros de hematuria y proteinuria a severa afectación renal con oligoanuria (50% afectación renal grave). La mayoría presentan hematuria microscópica².

La oligoanuria ocurre en un 50-60% de los pacientes, con una duración media de una semana. Un 60% de los pacientes requieren diálisis durante 10 días²⁴.

3. Sistema nervioso central (SNC): La afectación del SNC puede deberse a isquemia cerebral por microtrombos, por efecto de la HTA, por hiponatremia o por asociación de las anteriores. Más frecuente en el D⁻ SHU, aunque pueden aparecer hasta en un 20% de las asociadas a diarrea²⁴.

La clínica incluye convulsiones, coma, accidente cerebrovascular, hemiparesia, ceguera cortical y otras focalidades neurológicas²⁵.

4. Gastrointestinal. Se puede afectar cualquier área desde el esófago al recto. Las complicaciones incluyen perforación con necrosis intestinal, prolapso rectal y peritonitis²⁶.

5. Cardiovascular. Puede producirse insufi-

ciencia cardiaca por isquemia miocárdica. La HTA es frecuente. Ambas complicaciones se agravan por la sobrecarga de volumen^{2,22,27}.

6. Páncreas. La afectación pancreática leve es muy frecuente y en raras ocasiones es grave con necrosis, pseudoquistes o ambos. Puede provocar una diabetes insulino dependiente que generalmente es transitoria. Hasta el 10% desarrolla intolerancia a la glucosa.

7. Hígado. Es frecuente la hepatomegalia que puede ir acompañada de elevación de las transaminasas.

Diagnóstico

Un paciente con historia de diarrea, sobre todo con sangre, que presenta alteración multisistémica requiere una evaluación precisa para detectar el posible SHU.

Laboratorio

Aparte de los hallazgos de anemia hemolítica y plaquetopenia, podemos encontrar leucocitosis con desviación a la izquierda que puede llegar a 50-60.000/mm³. La coagulación suele estar normal.

La urea y la creatinina estarán elevadas, con alteraciones electrolíticas en relación con los vómitos, diarrea o IRA. Puede existir hiperuricemia por la insuficiencia renal, la deshidratación y la rotura celular.

Estudio de las heces

La bacteria *E. coli* está presente en las heces durante unos pocos días, por lo que el rendimiento del coprocultivo es bajo tras 7 días de diarrea. STEC no crece en cultivos rutinarios y se usan placas de agar McConkey. El diagnóstico del SHU es clínico y no puede descartarse por un coprocultivo negativo.

La toxina Stx puede ser detectada usando test específicos, estudios genéticos o mediante técnica de ELISA.

Estudio del complemento

Considerando las implicaciones pronósticas y terapéuticas, se debería realizar un análisis del complemento y un estudio genético de los genes codificadores¹⁶.

Estos estudios están limitados a un número escaso de laboratorios y son muy caros y de uso exclusivo en investigación.

Un consenso del Grupo de Trabajo Europeo sobre Genética ha descrito recientemente un protocolo para la detección de mutaciones en el SHU atípico²⁸.



Pronóstico

Las manifestaciones hematológicas del D⁺ SHU suelen resolverse en 1-2 semanas. El pronóstico renal suele ser favorable, resolviéndose después de la mejoría hematológica. La mortalidad es menor del 5%, pero otro 5% de los pacientes tiene importantes secuelas. Resultados similares se han visto durante el brote de Alemania en el año 2011 por *E. coli* 0104:H4²⁹. Indicadores asociados a peor pronóstico son:

- Leucocitosis, frecuente en el SHU típico, > 20.000/mm³. La fiebre (5-20%) empeora el pronóstico²³.
- Oligoanuria inicial que es persistente (> 5 días de anuria o > 10 días de oliguria)³⁰.
- Severa colitis hemorrágica con prolapso rectal o isquemia colónica.
- Afectación multisistémica importante.
- Persistente proteinuria.
- Histología renal mostrando microangiopatía glomerular con afectación mayor del 50% de glomérulos, microangiopatía arterial y/o necrosis cortical.

El pronóstico a largo plazo para los supervivientes de las formas de D⁺ SHU es desconocido. Un estudio con seguimiento durante 5 años demostró cifras de presión arterial normal y niveles de creatinina discretamente más elevados en los pacientes que presentaron un SHU frente al grupo control³¹.

El SHU asociado a neumococo presenta peor pronóstico que el SHU típico³². Aproximadamente, un 16% de estos pacientes mantienen HTA e IRC, y el 10% evoluciona hacia formas terminales de insuficiencia renal^{33,34}.

Las formas atípicas de SHU asociado a alteraciones del complemento se caracterizan por recaídas frecuentes, alta mortalidad y evolución a IRC muy frecuente^{17,18,35} (tabla 2).

La creatinina durante el primer episodio es el único factor pronóstico en cuanto a evolución a IRC terminal o fallecimiento en el primer año de vida³⁶.

Tratamiento

El tratamiento del SHU es fundamentalmente de soporte con algunas consideraciones en las formas atípicas.

Fluidoterapia

Debe ser precoz ya que está relacionado con menor riesgo de oligoanuria en D⁺ SHU³⁷. En un estudio en 29 niños con D⁺ SHU que evolucionaron a oligoanuria y necesitaron

diálisis, estos habían recibido menos líquido durante los primeros 4 días del cuadro diarreico³⁸. Con oligoanuria, la reposición hídrica debe ser limitada (pérdidas insensibles y diuresis).

Tratamiento del fallo renal agudo

Aproximadamente, el 50% de los pacientes con D⁺ SHU requieren diálisis precoz si el paciente presenta sobrecarga hídrica, hiperpotasemia, acidosis, hiponatremia u oligoanuria sin respuesta a diuréticos.

La elección de la técnica depende de la experiencia del centro y del paciente:

- La diálisis peritoneal es muy utilizada en pediatría por ser técnicamente sencilla y bien tolerada sobre todo en niños pequeños
- La hemodiálisis es adecuada en pediatría y es preferible si el niño presenta dolor abdominal con mala tolerancia a los pases de diálisis peritoneal. Las técnicas continuas de reemplazo renal son preferibles en situaciones de inestabilidad hemodinámica y cuando necesiten un estricto control del volumen¹.

La diálisis no cambia el curso de la enfermedad, su uso preventivo no está indicado. Los pacientes requieren habitualmente entre 5-7 días de terapia.

Tratamiento de las alteraciones hematológicas

Hasta el 80% de los niños con SHU requieren transfusión de hematíes. Se debe ser restrictivo y trasfudir solo cuando la hemoglobina sea menor de 6 g/dl, manteniendo niveles entre 8-9 g/dl, evitando la sobrecarga de volumen y mantener una baja viscosidad de la sangre.

Se recomienda, en las formas asociadas a neumococo, transfundir con hematíes para que no contengan IgM y aumenten la reacción Ag-Ac.

Transfundir plaquetas si existe un sangrado activo o para un procedimiento invasivo³⁹. Es poco frecuente que se tenga que transfundir porque no suelen disminuir menos de 10.000/mm³. En un estudio retrospectivo⁴⁰ no hubo sangrado en ninguno de los 73 pacientes que requirieron algún procedimiento invasivo.

Tratamiento de complicaciones

- La HTA se trata evitando la sobrecarga de volumen y con fármacos antihipertensivos. Los antagonistas del calcio como amlodipino o isradipino son de elección en pediatría.

Lectura rápida

Se debe ser restrictivo con las transfusiones de hematíes (hemoglobina menor de 6 g/dl) y plaquetas (sangrado activo o para un procedimiento invasivo) para evitar sobrecarga hídrica.

La plasmaterapia como plasmáferesis o infusión de plasma fresco congelado, se ha demostrado eficaz en el SHU asociado a alteraciones de proteínas reguladoras del complemento salvo en alteraciones de la proteína cofactor de membrana (MCP) y se recomienda iniciar en las primeras 24 h del comienzo del cuadro.



Lectura rápida

Desde septiembre del 2011 se ha aprobado el tratamiento con eculizumab, un anticuerpo recombinante humano anti-C5. Se recomienda su uso en pacientes plasmarresistentes definidos por trombopenia y/o hemólisis y/o no mejoría de función renal tras 3-5 días de plasmaterapia. Disminuye la progresión a fracaso renal terminal y reduce las recurrencias postrasplante.

En los pacientes con fracaso renal terminal está indicado el trasplante renal, siendo el pronóstico más favorable en las formas asociadas a diarrea que en las del SHU atípico, donde tiene alto riesgo de recurrencias.

Se recomienda la plasmaterapia o el uso de fármacos bloqueadores como el eculizumab para la prevención de las complicaciones.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se utilizan para las secuelas a largo plazo porque además parece que disminuyen la excreción de proteínas, lo que puede retardar la evolución hacia enfermedad renal crónica.

- Si el dolor abdominal es muy intenso, se deben evitar los AINE por su nefrotoxicidad. El opioide de elección sería el fentanilo, porque no tiene metabolitos activos.
- No está indicado el uso de antibióticos porque no previenen la evolución a SHU²².

Otras terapias para el síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea

- El uso de plasmaterapia, recomendado para pacientes con SHU atípico, no ha demostrado su eficacia en el D⁺ SHU. Algunos centros lo han utilizado como terapia de rescate, sobre todo en afectaciones neurológicas graves⁴¹.
- La anticoagulación con heparina, urocinasa o dipiridamol no ha conseguido mejorar el pronóstico⁴².
- El uso de corticoides tampoco ha demostrado mejoría.
- Se ha intentado bloquear la toxina Stx con diferentes fármacos, sin resultados⁴³.
- Se están estudiando anticuerpos monoclonales específicos frente a la toxina Stx^{1,44}.

Tratamiento específico en el síndrome hemolítico urémico atípico

Plasmaterapia

1. Plasmaféresis. La plasmaféresis es la terapia de elección en SHU atípico asociado a alteraciones del complemento. Diferentes estudios han demostrado una disminución de la mortalidad del 50 al 25% desde su uso^{17,45}. Con la plasmaféresis se eliminan los factores del complemento alterados, así como otros factores estimuladores del daño endotelial y de la hiperagregación plaquetaria, reponiéndolos con plasma fresco congelado. El tratamiento intensivo con plasmaféresis puede prevenir recurrencias y evolución a estadios terminales de IRC.

El 63% de los pacientes con mutaciones del factor H que recibieron plasmaterapia tuvieron respuesta, pero solo el 5% una recuperación completa; en mutaciones del factor I, solo el 25% respondió. En alteraciones del MCP, al no ser un factor circulante, no está indicada la terapia, evolucionando a resolución en el 90%. Los beneficios de la plasmaterapia en pacientes con mutaciones en C3, factor B o trombomodulina no están claramente definidos, aunque se han visto

repuestas. La plasmaféresis es indicación absoluta en pacientes con anticuerpos anti-factor H.

Las guías actuales recomiendan iniciar la terapia en primeras 24 h de inicio del cuadro, aún sin resultados del complemento^{46,47}. Se recomienda un intercambio de 1,5 veces el volumen de plasma y reemplazarlo con plasma fresco congelado o crioprecipitado. Continuar hasta un adecuado control de la enfermedad:

- Plaquetas > 150.000/mm³.
- Cese de la hemólisis con normalización de LDH.
- Mejoría de la función renal.

Si la plasmaféresis inicial es efectiva, se realizarán 5 sesiones cada semana durante 2 semanas, seguidas por 3 sesiones por semana durante las siguientes 2 semanas. Una vez controlada la enfermedad, la frecuencia en el siguiente mes no está establecida y depende de factores individuales del paciente. En general, la plasmaféresis suele ser suspendida antes de la indicación para ello, por problemas técnicos, y aunque algunos evolucionan bien, otros progresan a fracaso renal terminal o recurren^{1,45}.

2. Infusión de plasma. Cuando la plasmaféresis no está disponible o no puede ser aplicada inmediatamente, se recomienda la administración de plasma fresco congelado. Con esto se administran los factores ausentes o anormales del complemento o fVW. Las ventajas es que no se requiere ningún equipo específico ni vía central. Generalmente se infunden 20-30 ml/kg de peso. La frecuencia de administración y la respuesta son similares a las de la plasmaféresis^{1,17}.

Los problemas de esta terapia son la sobrecarga de volumen y la hiperproteinemia, que se observa en la administración crónica del plasma.

Bloqueadores del complemento: eculizumab

El eculizumab es un anticuerpo recombinante humano anti-C5, que bloquea el paso de C5 a C5b y, por tanto, la generación del MCP (C5b-C9) (fig. 2)^{1,48}.

Es el primer tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (2011) y posteriormente por la Agencia Europea del Medicamento para adultos y niños con SHU atípico. La mayoría de las guías recomiendan su uso en plasmarresistentes definidos por persistente trombocitopenia y/o hemólisis, y/o no mejoría de la función renal tras 3-5 días de plasmaterapia diaria. Algunos autores lo consideran incluso como un fármaco de primera línea en caso de diagnóstico inequívoco de SHU atípico⁴⁸.

Los estudios realizados confirman que la administración de eculizumab es efectiva para el proceso de microangiopatía angiopática, aumentando las plaquetas, cesando la hemólisis y estabilizando la función renal^{1,48,49}.

Ha sido utilizado para prevenir y tratar las recurrencias postrasplante, siendo mejor estrategia utilizarlo de manera preventiva.

Se ha usado incluso en menores de un mes y en pacientes con D⁺ SHU con afectación neurológica importante con buenos resultados^{49,50}.

El coste del fármaco obliga a definir claramente sus indicaciones. La dosis en niños debe ser ajustada según el peso, aunque hay poca experiencia, la recomendación es dosificar según bloqueo del complemento (CH50). Dada la inhibición del complemento, así como la alteración de la función de neutrófilos y monocitos que produce el fármaco, estos pacientes son susceptibles a infecciones por bacterias encapsuladas, por lo que deben ser vacunados frente a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*.

Trasplante renal

Los pacientes con permanente fallo renal debido a D⁺ SHU tienen riesgo de recurrencias bajo y se puede realizar el trasplante renal como otras enfermedades renales.

El trasplante renal en pacientes con SHU atípico es más dificultoso por el alto riesgo de recurrencias y rechazo, muy dependiente del tipo de alteración que presente (tabla 2). El trasplante hepático aislado o hepático-renal puede ser curativo, sobre todo en alteraciones del factor H. La mayoría de los autores recomiendan la plasmaterapia o el uso de fármacos bloqueadores, como el eculizumab, para la prevención de las complicaciones¹.

Perspectivas de futuro

Los próximos años deben servir para aclarar las dudas sobre la implicación del complemento en el D⁺ SHU, avanzar en el desarrollo de nuevos agentes, como anticuerpos monoclonales o moléculas recombinantes que neutralicen la Stx o bloqueen el complemento, así como para definir las pautas y la duración, indicaciones tanto de plasmaterapia como con eculizumab, estableciendo las indicaciones del trasplante hepático y/o renal como curación definitiva de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metanálisis

■ Ensayo clínico controlado

- Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome, Presse Med. (2012);doi:10.1016/j.lpm.2011.11.013.
- Niaudet P. Clinical manifestations and diagnosis of Shiga toxin associated (typical) hemolytic uremic syndrome in children. En: Kim MS, editor. 2012 Uptodate on line
- Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. European Paediatric research Group for HUS. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. Kidney Int. 2006;70:423-31.
- Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA et al. Epidemic profile of shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany- Preliminary report. N Engl J Med 2011;365:1771-80.
- Bhimma R, Rollins AC, Coovadia HM, Adhikari M. Postdysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of shigella dysenteriae in Kwazulu/natal. Pediatr Nephrol. 1997;11:560.
- Waters AM, Kerecuk L, Luk D, Hag MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. J Pediatr 2007;151:140.
- Fabregas A, Moraga-Llop F, Nieto J, Figueras C, Soler P, Roqueta J. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. An Pediatr. 2008;68:269-72.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1035.
- Geerdink LM, Westra D, Van Wijk J, Dorrestein E, Lilien M, David JC, et al. Atypic hemolytic uremic syndrome in children: complement mutation and clinical characteristics. Pediatr Nephrol. 2012;27:1283.
- Born H, Peters A, Erttinger R. Inherited ADAMTS13 deficiency: unique presentation and treatment. Pediatr Blood Cancer. 2008;50:956-7.
- Van Hove JI, Van Damme-Lombaerts R, Grunewald S, Peters H, Van Damme B, Fryns JP, et al. Cobalamin disorder Cbl-C presenting with late-onset thrombotic microangiopathy. Am J Med Genet. 2002;111:195-201.
- Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang W, Pulz M, Kuczus T, Ammon A, et al. Escherichia coli harbouring Shiga toxin 2 gene variants: frequency and association with clinical symptoms. J Infect Dis. 2002;185:74-84.
- Keir L, Marks D, Jin J. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. Drug Des Devel Ther. 2012;6:195-208.
- Harpman D. Management of Shigatoxin-associated Escherichia coli-induced haemolytic uremic syndrome: randomized clinical trials are need. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:3669-74.
- Thurman JM, Marians R, Emlen W, Smith C, Akana H, Holers VM, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2009;4:1920-4.
- Hirt-Minkowsky P, Dickmann M, Schifferli J. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. Nephron Clin Pract. 2010;114:219-35.
- Loirat C, Fremeux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:60.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. Blood 2006;108:1267-79.
- Geary DF. Hemolytic uremic syndrome and streptococcus pneumoniae: improving our understanding. J Pediatr. 2007;151:113.
- Huang DTN, Chi H, Lee HC, Chiu NC, Huang FY. T-Antigen activation for prediction of Pneumococcus-induced hemolytic uremic syndrome and hemolytic anemia. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:608-10.

Bibliografía recomendada

Keir L, Marks D, Jin J. Shigatoxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. Drug Des Devel Ther. 2012;6:195-208.

Revisión de los mecanismos patogénicos del síndrome hemolítico urémico (SHU) asociado a toxina Shiga, con análisis de la posible relación del complemento en esta forma de SHU y presentando posibles terapéuticas para el futuro.

Loirat C, Fremeux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:60.

Completa revisión de la patogenia involucrada en el SHU atípico, con descripción de las diferentes mutaciones del complemento que pueden presentarse, datos referentes a pronóstico según estas alteraciones y diferentes opciones terapéuticas para el control de la enfermedad.

Bibliografía recomendada

Hirt-Minkowsky P, Dickenmann M, Schifferli J. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. Nephron Clin Pract. 2010;114:219-35.

Actualización de los mecanismos patogénicos involucrados en el SHU atípico, con explicación detallada de la vía alternativa del complemento y sus diferentes factores reguladores.

Brandt J, Craig Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. Pediatrics. 2002;110:371-6.

Revisión de 12 casos de SHU asociado a neumococo comparando el pronóstico con los casos asociados a diarrea.

Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012;8:643-57.

Revisión sobre el mecanismo de actuación del eculizumab en el SHU atípico. Asimismo presenta algoritmos diagnóstico-terapéuticos para el tratamiento del SHU atípico y la experiencia de este fármaco en el paciente trasplantado renal.

21. Slutsker L, Ries AA, Grene KD. Escherichia coli O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med.* 1997;126:505.
22. Sheering J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1749-60.
23. Wood R, Donghy M, Dundas S. Monitoring patients in the community with suspected Escherichia coli O157:H7 infection during a large outbreak in Scotland in 1996. *Epidemiol Infect.* 2001;127:413-20.
24. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome, pathogenesis, treatment and outcome. *Curr Opin Pediatr.* 2005;17:200-4.
25. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay E, Harambat J. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1218.
26. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo O, Ruscasso J, Spizzirri A. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:229-33.
27. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, haemolytic uraemic syndrome and thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60:831-46.
28. Kavanagh J, Richards A, Frémeaux-Bacchi V, Noris M, Goodship THJ, Remuzzi G, et al. Screenig for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin Am Soc Nephrol.* 2007;2:591-6.
29. Loos S, Ahlenstiel T, Kranz B, Staude H, Pape L, Hartel C, et al. An outbreak of shiga-toxin producing *E. coli* O104:H4 hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) in Germany: presentation and Short-term outcome in Children. *Clin Infect Dis.* 2012;55:753.
30. 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;23:1303.
31. Garg AX, Salvadori M, Okell JM, Thiessen-Philbrook HR, Suri RS, Filler G, et al. Albuminuria and estimated GFR 5 years after Escherichia coli O157 hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:435-44.
32. Nathanson S, Deschenes G. Prognosis of Streptococcus pneumoniae-induced hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-72.
33. Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1951-6.
34. Brandt J, Craig Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2002;110:371-6.
35. Loirat C, Noris M, Frémeaux V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:1957-72.
36. Sellier-Leclerc AL, Frémeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2392-400.
37. Hickey C, Beattie J, Cowieson J, Miyashita Y, Strife F, 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.
38. Akef A, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SI, Murray KF, Christie DL, et al. Relative nephroprotection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics.* 2005;115:e673-80.
39. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and hemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1073.
40. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1693.
41. Loirat C, Sonsino E, Hinglais N, Jais JP, Landais P, Fermandian J. Treatment of the childhood haemolytic uremic syndrome with plasma. A multicenter randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 1988;2:79-85.
42. Loirat C, Beaufrils F, Sonsino E, Schlegel N, Guesnu M, Pillion G, et al. Treatment of childhood hemolytic-uremic syndrome with urokinase. Cooperative controlled trial. *Arch Fr Pediatr.* 1984;41:15-9.
43. Abu-Ali GS, Oullette LM, Henderson ST, Lacher DW, Riordan JT, Whittam TS, et al. Increased adherence and expression of virulence genes in a lineage of Escherichia coli O157: H7 commonly associated with human infections. *Plos One.* 2010;5:e10167.
44. Sauter KA, Melton-Celsa AR, Larkin K, Troxell ML, O'Brien AD, Magun BE. Mouse model of hemolytic-uremic syndrome caused shiga toxin 2 (Stx2) and protection from lethal outcome by anti-Stx2 antibody. *Infect Immun.* 2008;76:4469-78.
45. Westra D, Wetzels JFM, Volokhina EB, Van den Heuvel LP, Van de Kar NCA. A new era in the diagnosis and treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. *Neth J Med.* 2012;70:121-9.
46. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline practice for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:687-96.
47. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol.* 2010;148:37-47.
48. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:643-57.
49. Ariceta G, Arrizabalaga B, Aguirre M, Morteruel E, Lopez-Trascasa M. Eculizumab in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome in infants. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:707-10.
50. Lapeyraque AL, Malina M, Frémeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe shiga-toxin associated HUS. *N Engl J Med.* 2011;364:2561.