

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una enfermedad endémica en nuestro país con aproximadamente 400 a 500 casos nuevos cada año. La frecuencia de aparición es mayor durante los meses cálidos, aunque se presentan durante todo el año. Afecta principalmente a niños menores de 5 años, aunque también puede afectar a adultos.

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una enfermedad grave, desorden multisistémico, caracterizado por presentar insuficiencia renal aguda IRA, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia grave, con microangiopatía de selectiva localización renal, manifestaciones de lesión isquémica en otros órganos como sistema nervioso central, retina, miocardio, páncreas e intestino.

La causa más común del SUH es una infección bacteriana, especialmente por una cepa particular de la bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) llamada *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC). Esta bacteria puede ingresar al cuerpo a través de alimentos contaminados, agua contaminada o contacto directo con animales infectados. La toxina Shiga producida por la bacteria puede causar daño a las células que recubren los vasos sanguíneos en los riñones y en otros órganos, lo que lleva a los síntomas característicos del SUH.

CLASIFICACIÓN

1-Típico: También llamado SUH diarrea positivo (SUH d+) describe la forma más frecuente de SUH en niños (el 90% de los casos) en menores de 5 años representa el 40 % de estos. Es debido al daño provocado por la toxina de Shiga (TxS) 1,2 y sus variantes, producida por la bacteria *Escherichia Coli*, principalmente la cepa O157:H7 o *Shigella*. Es la primera causa de insuficiencia renal aguda en edad pediátrica y la segunda de insuficiencia renal crónica; además es responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes

2- SUH atípico (SUHa) ha sido utilizada para describir cualquier SUH no debido a TxS. Este un grupo heterogéneo de desórdenes responsable del 10% de los casos en niños

*Incluyen:

- SUH atípico primario, asociado a anomalías del complemento: Esta enfermedad es consecuencia de una desregulación de la vía alterna en el sistema del complemento
- SUH atípico secundario, relacionado con infecciones por *Streptococo pneumoniae*, por el virus de la inmunodeficiencia humana, y por virus N1H1. Otros agentes, descritos en pacientes con trasplantes post trasplante, son el citomegalovirus (CMV) 44 y el virus parvo B19 y con mucho menor frecuencia se lo describe asociado con drogas inmunosupresora
- SUH atípico secundario en las que no hay participación del complemento, como en el asociado a mutaciones en el gen MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria) que da lugar a SHU asociado a hipertensión pulmonar, o mutaciones en el gen DGKe (diacylglicerol kinasa epsilon), que ocasiona SHU muy precoces, generalmente en < 1 año y deficiencia de la proteasa de clivaje del factor de Von Willebrand

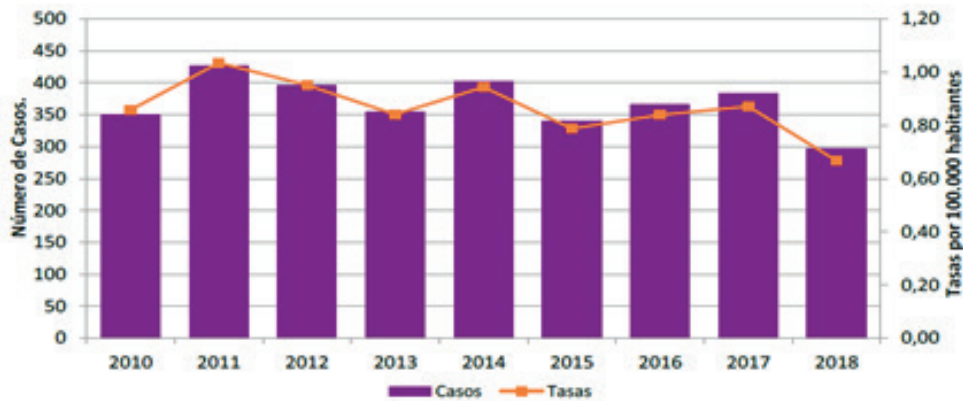
EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente nuestro país presenta el registro más alto de S.U.H en todo el mundo con aproximadamente 420 casos nuevos declarados anualmente y una incidencia de 12,2/100.000 niños menores de 5 años de edad y con una tasa de incidencia anual promedio de 1 caso cada 100.000 habitantes. Es una enfermedad endémica con un aumento estacional de casos en primavera y verano. Afecta

principalmente a niños entre los 6 meses y los 5 años de edad; generalmente los pacientes son niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales.

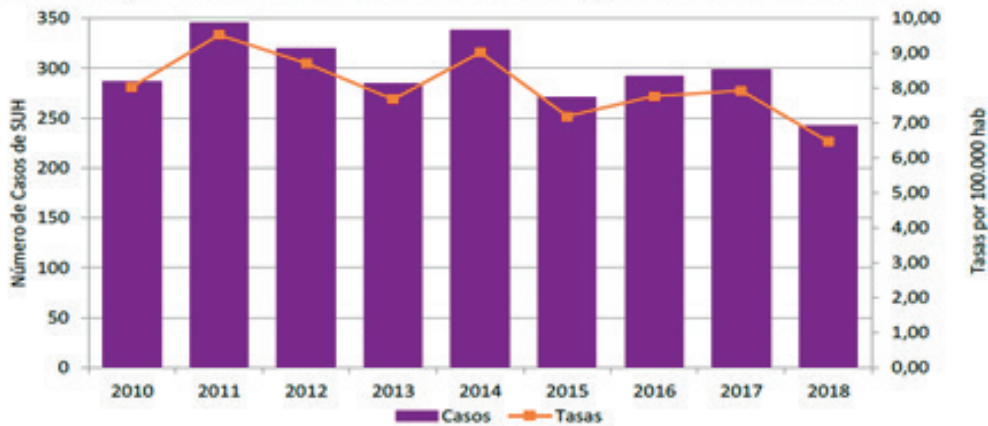
- Argentina: 300 a 400 casos por año
- Edad X: 25,8 meses (2 meses a 10 años)
- No existe diferencias entre sexos
- Mortalidad: 3 a 5 %
- Son el 20 al 30 % de los trasplantados renales pediátricos

Gráfico 1: Casos y tasas de SUH (cada 100.000 habitantes). Argentina. SE1 a SE52, años 2010-2018.



Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2-SIVILA-UCSUH) y SNVS2.0.

Gráfico 2: Casos y tasas notificados de SUH en menores de 5 años. Argentina. Años 2010-2018 hasta SE52.



Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2-SIVILA-UCSUH) y SNVS2.0.

CUADRO CLINICO DEL SUH

La infección por STEC incluye un período de 1 a 2 días de vómitos, diarrea sin sangre y dolor abdominal como síntomas iniciales, seguidos en general por diarrea sanguinolenta o colitis hemorrágica durante 4 a 6 días. Aunque en la mayoría de los casos la diarrea por STEC es autolimitada, aproximadamente 5 al 10% de los niños infectados evolucionan a SUH. El cuadro puede acompañarse también de fiebre, disminución de la cantidad de orina y decaimiento.

La clasificación actual distingue entre el SHU asociado a toxina Shiga y SHU atípico, siendo el diferente mecanismo de daño endotelial el responsable de la misma. Dentro del SHU atípico se engloban las formas primarias, secundarias y las debidas a enfermedades metabólicas. El daño de la célula endotelial, diana fundamental en esta enfermedad, se produce por acción directa de la toxina Shiga en el SHU que lleva su nombre, por el complejo de ataque de membrana en la mayoría de las formas atípicas primaria y secundarias, y por mecanismos relacionados con la enfermedad y no del todo esclarecidos en las enfermedades metabólicas. Se definió SUH típico como la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda luego de un episodio de diarrea con o sin sangre. El SHU se va a desarrollar tras producirse un daño en la célula endotelial, este daño va a dar lugar a una activación de las plaquetas con la consecuente agregación plaquetaria y formación de trombos en la microcirculación, son estos microtrombos los que van a causar obstrucción de la luz vascular y, por tanto, isquemia tisular.

En la práctica clínica diaria el diagnóstico en niños se realiza en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio: pródromo de gastroenteritis (diarrea sanguinolenta en los dos tercios de los casos, como consecuencia del daño local en los vasos del colon producido por la TxS liberada), seguido por la triada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo, de instalación brusca en un paciente previamente sano. Es poco frecuente que se de en menores de 6 meses y niños mayores, la edad pico de presentación es entre 1 y 5 años.

La palidez y oliguria preceden el comienzo clínico y es común ver que los pacientes se muestren deshidratados e hipovolémicos, y otros hipervolémicos. La hipertensión de inicio no es frecuente. El compromiso intestinal por la TxS puede manifestarse como prolapso rectal, invaginación, peritonitis, colitis y hemorragia e infarto de todas las capas del intestino.

Este síndrome puede también afectar el sistema nervioso central hasta en el 20% de los casos, el páncreas (hasta el 10%), el hígado y el miocardio. Existe alguna evidencia de que el compromiso neurológico severo (convulsiones, coma, accidente cerebro vascular, hemiparesia y ceguera cortical) es una complicación extrarrenal que se asocia con severidad de la enfermedad renal.

En los últimos años, el diagnóstico precoz de la enfermedad por mayor conocimiento en el ámbito pediátrico de la misma y el mejor manejo de la insuficiencia renal aguda y de la anemia, disminuyó la letalidad durante el período agudo, siendo en la actualidad del 2 al 4%.

SINTOMAS

Cada niño puede experimentarlos de forma diferente, pero los más comunes son:

- Dolor abdominal
- Diarrea acuosa o con sangre
- Vómitos
- Fiebre

En algunos casos pueden desarrollarse problemas severos en el intestino y el colon. En estos casos, incluso cuando los síntomas digestivos hayan desaparecido, el niño todavía puede manifestar los siguientes síntomas:

- Irritabilidad
- Fatiga

- Pequeños moretones inexplicables visibles en el revestimiento de la cavidad bucal
- Palidez
- Deshidratación
- Presión arterial alta
- Hinchazón de manos y pies
- Acumulación de fluido en los tejidos generalizada (edema)

DIAGNÓSTICO

Además del examen físico y la historia clínica completa, los procedimientos para diagnosticar el síndrome urémico hemolítico pueden incluir lo siguiente:

- Exámenes de sangre: Para determinar el recuento de células sanguíneas, el nivel de electrolitos y la función renal.
- Exámenes de orina: Para detectar la presencia de sangre y proteínas.
- Análisis de las heces: Para detectar la presencia de sangre.
- Radiografía abdominal

En relación con la afectación renal, entre el 30-40% de los pacientes requerirán terapia renal sustitutiva durante una mediana de 10 días. Hasta un 20-25% de los pacientes va a mantener daño renal permanente (hipertensión arterial, proteinuria o disminución del filtrado glomerular) después de la recuperación del SHU asociado a Stx.

En cuanto a la afectación neurológica, es la complicación aguda más grave del SHU asociado a Stx ya que por un lado puede ser la causa del fallecimiento del paciente y por otro puede dejar secuelas neurológicas muy importantes. Ocurre en el 20-25% de los casos. Las manifestaciones neurológicas pueden ser muy variables, desde alteraciones neurológicas como letargo, cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, hasta apnea central, hemiparesia, ceguera cortical o coma. Estas manifestaciones pueden estar causadas por el efecto directo de la Stx sobre el endotelio vascular cerebral, pero también por el efecto de la hipertensión arterial o las alteraciones iónicas derivadas de la afectación renal. La mayoría de los casos con afectación neurológica asocian también afectación renal severa con necesidad de diálisis, lo que demuestra que se trata de una afectación sistémica muy grave.

ETIOLOGÍA

El SHU es una enfermedad transmitida por los alimentos y causada por una cepa de la bacteria *Escherichia coli*, que suele estar presente en la materia fecal de animales y personas. Generalmente se presenta en primavera y verano, dado que en esta época se da una mayor proliferación de esta bacteria puede ocasionar brotes epidémicos.

La *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga (STEC) es el agente etiológico más comúnmente asociado a SHU. Estas se transmiten al hombre a través de alimentos y aguas contaminadas, también al contacto directo con personas y animales portadores (vía fecal-oral).

Las fuentes asociadas principalmente al SHU son alimentos con carne picada insuficientemente cocida, jugos de manzana o productos lácteos no pasteurizados, vegetales crudos, salame y morcilla. Como así, concurrir a natatorios poco clorados, bañarse en aguas contaminadas, realizar visitas a granjas y zoológicos, acampar en áreas de pastura de ganado y la asistencia a jardines maternos donde acuden niños con diarrea.

Otras causas asociadas al SHU pueden incluir infecciones por bacterias neumocócicas, virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) e influenza, uso de ciertos medicamentos (tratamiento de cáncer e inhibidores del sistema inmune en trasplantados), predisposición genética, etc. aunque estas son menos frecuentes.

TRATAMIENTO

No hay tratamiento específico para la enfermedad. Se tratan los síntomas y el compromiso de los órganos afectados. Si llega a producirse una insuficiencia renal aguda, se indica diálisis.

1. Todo paciente con sospecha de SUH típico o atípico tiene criterio de internación.
2. Aporte hídrico: Valorar el estado de hidratación del paciente al ingreso mediante examen físico y control de signos vitales: peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
3. Manejo de electrolitos: fósforo, potasio, calcio y sodio
4. Manejo de la acidosis
5. Corrección de la anemia
6. Trombocitopenia: La transfusión profiláctica de plaquetas no está indicada
7. Nutrición: Fijar una meta calórica, administrar un aporte proteico, administrar un aporte proteico, utilizar de preferencia la VO, de ser necesario utilizar SNG.
8. Manejo de la hipertensión arterial: La elección del tratamiento depende del grado de hipertensión, la clínica acompañante y la respuesta a diuréticos. Se sugiere la indicación de bloqueantes cálcicos como tratamiento inicial. No utilizar inhibidores de enzima de conversión (enalapril) dado el riesgo de reducción de la perfusión renal y agravamiento de la IRA
9. Tratamiento de reemplazo de la función renal: La elección de la terapia dialítica de reemplazo depende de la clínica y localización del paciente y de la disponibilidad y/o experiencia dialítica.

Las indicaciones de diálisis son:

- Signos de uremia
 - Sobrecarga de volumen con manifestaciones clínicas
 - Acidosis metabólica grave ($\text{pH} \leq 7.20$)
 - Anomalías hidroelectrolíticas:
 - Necesidad de aporte nutricional en un niño con oligoanuria.
 - Aumento progresivo de los niveles de urea ($>160\text{-}200$ mg/dl)
10. Medidas generales
 - Ante un caso de SUH efectuar la notificación obligatoria, inmediata e individualizada al Ministerio de Salud.
 - Se recomienda la internación del paciente con SUH en aislamiento para evitar la diseminación de la ECEH.
 - Se sugiere no indicar medicación anti peristáltica o anticolinérgica dado que aumenta el riesgo de complicaciones sistémicas
 - La utilización de antibióticos (ATB) no tiene acción protectora para el desarrollo de SUH ni altera el curso de la diarrea aguda, por lo que se recomienda no indicar ATB en niños < 10 años.

TRATAMIENTO EN SUH ATÍPICO (SUHa)

SUH ATÍPICO SECUNDARIO: En pacientes con SUH atípico por sepsis a neumococo se recomienda evitar la utilización de plasma, plasmaféresis o GR no lavados que pueden agravar la hemólisis.

SUH ATÍPICO PRIMARIO: Sospecharlo siempre en neonatos y niños < 6 meses con signos clínicos y de laboratorio de SUH (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y deterioro de función renal) y ausencia de pródromo gastrointestinal.

TRATAMIENTO DEL SUHa

1. Tratamiento de soporte: En todo paciente con SUHa realizar la derivación a un centro de tratamiento que cuente con Unidad de Nefrología Pediátrica y UCI. El tratamiento con plasma se considera como primera opción terapéutica.

2. Tratamiento con inhibidores del complemento: En Argentina el uso de inhibidores del complemento (eculizumab, SOLIRIS®) se considera una tecnología sanitaria emergente para el tratamiento del SUHa primario. Previo al tratamiento con eculizumab es obligatoria la vacunación contra meningococo. La utilización de eculizumab en pacientes con SUHa primario podría ser efectiva para prevenir complicaciones o mejorar el pronóstico a largo plazo, pero dado su alto costo su prescripción debe ser cuidadosamente evaluada.

PREVENCIÓN

Recomendaciones:

- Lavarse las manos antes y después de preparar alimentos y a menudo durante la preparación.
- Proteger los alimentos y las áreas de la cocina de insectos, mascotas y otros animales.
- Lavarse las manos después de ir al baño.
- Lavar y desinfectar todas las superficies.
- Ante la duda de que el agua no sea potable, agregar dos gotas de lavandina por cada litro de agua o hervir 5 minutos antes de usarla.
- Para la preparación de mamaderas, utilizar agua potable. Entre cada uso se deben esterilizar (para ello colocarlas en una olla grande con agua hirviendo (100° C) y dejarlas 10 minutos. El agua debe cubrir las mamaderas y luego dejarlas enfriar dentro de la olla).
- Separar siempre los alimentos crudos de los cocidos y de los listos para consumir.
- Usar equipos y utensilios diferentes, como cuchillas o tablas de cortar, para manipular carnes y otros alimentos crudos.
- Si se usan los mismos asegúrese de lavarlos bien con detergente entre usos.
- Conservar los alimentos en recipientes separados para evitar el contacto entre crudos y cocidos.
- Mantener los alimentos a temperaturas seguras, respetando las indicaciones del envase.
- No guardar las comidas preparadas por mucho tiempo, ni siquiera en la heladera.
- No dejar alimentos cocidos a temperatura ambiente por más de dos horas.
- Utilizar agua potable para su lavado.
- El lavado rápido y superficial de las frutas y hortalizas no es suficiente. Lavarlas minuciosamente, especialmente si se consumen crudas.
- No utilizar alimentos después de la fecha de vencimiento.
- Cocinar completamente los alimentos, especialmente carnes, pollos, huevos y pescados.
- Hervir los alimentos como sopas y guisos para asegurarse que ellos alcanzaron 70° C.
- Para carnes rojas y pollos, cuidar que no queden partes rojas en su interior.
- Cuidar en casa y exigir en los locales de comida que las hamburguesas estén bien cocidas.

Bibliografía

-Síndrome Uremico Hemolitico- Ficha técnica 8 ANMAT

-Síndrome Uremico hemolítico-Revista de nefrología, diálisis y trasplante. Rev. nefrol. dial. transpl. vol.34 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires. 2014

-Síndrome Urémico Hemolítico- Mayo Clinic

-<https://www.argentina.gob.ar/salud/verano/prevenciondelsuh>

-https://www.garrahan.edu.ar/pluginfile.php/1233/mod_page/content/19/Prevenci%C3%B3n%20del%20Síndrome%20Ur%C3%A9mico%20Hemol%C3%ADtico.pdf

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP-2014-Manejo-del-SUH.pdf&ved=2ahUKEwjYyd3pu7j-AhXskpUCHTI9DwUQFnoECC4QAQ&usg=AOvVaw3QOLWQVqIAi-0bEO9EvDdd