

Avances en el conocimiento de la patogénesis del síndrome hemolítico urémico

Breakthrough in the knowledge on pathogenesis
of haemolytic uremic syndrome

Vivian Rosario Mena Miranda¹ <https://orcid.org/0000-0002-5366-8018>

Leyris Puig Souza^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-9661-1740>

¹ Hospital Pediátrico Docente de Centro Habana. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: leyris.puy@nauta.cu

RESUMEN

El objetivo propuesto es reordenar los conocimientos sobre el síndrome hemolítico urémico en los pediatras, que se enfrentan al manejo de pacientes con esta enfermedad en los servicios de urgencia, hospitalización y unidades de cuidado intensivo. Actualmente se considera una enfermedad rara o emergente. El 90 % de los casos es causado, fundamentalmente, por una infección entérica con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. La infección en humanos está provocada por el consumo de carne contaminada poco cocida, leche no pasteurizada o productos lácteos, agua, fruta y vegetales. El período de incubación, después de la ingestión de estos productos, es de 1 a 10 días. El diagnóstico del síndrome se basa en la presencia de pródromo diarreico asociado a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo, elementos que caracterizan la enfermedad. La trombocitopenia puede ser transitoria y no detectada en los exámenes de laboratorio. Un recuento de plaquetas > 150 000 pudiera ser un marcador indirecto de resolución del proceso microangiopático. Clínicamente suele iniciarse con dolor abdominal, diarrea y desarrollo entre los 4-10 días de fracaso renal agudo. El tratamiento actual de los pacientes con el síndrome es de sostén, aunque se está usando el anticuerpo monoclonal

recombinante Eculizumab, también, las terapias de recambio plasmático como tratamiento de primera línea tan pronto como se realice el diagnóstico. El síndrome urémico hemolítico es una de las causas principales de falla renal aguda en niños. Su diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno son la clave para prevenir las complicaciones de esta entidad.

Palabras clave: síndrome hemolítico urémico; Eculizumab.

ABSTRACT

The proposed objective is to reorder the knowledge on haemolytic uremic syndrome's management in pediatricians that have to face the care of patients suffering this disease in emergency services, hospitalization and intensive care units. Nowadays, it is considered a rare or emerging disease. In 90 % of the cases, it is caused mainly by an enteric infection with *Escherichia coli* which produces Shiga toxine. The infection in humans is provoked by consumption of raw contaminated meat, non-pasteurized milk or dairy products, water, fruits or vegetables. Incubation period after ingestion is of 1 to 10 days. The syndrome's diagnostic is based in the presence of diarrheic prodrome associated to microangiopathic hemolytic anemia; thrombocytopenia and acute renal damage which are elements that characterize the disease. Thrombocytopenia can be transitory and not detected in laboratory tests. Platelets count > 150 000 could be an indirect marker of resolution in the microangiopathic process. Clinically speaking, it normally starts with abdominal pain, diarrhea and evolution in 4 to 10 days of acute renal damage. The current treatment for patients with the syndrome is supportive treatment although it is also used the recombinant monoclonal antibody called Eculizumab; and also plasma recharge therapies as a front line treatment as soon as the diagnostic has been made. Hemolytic uremic syndrome is one of the main causes of acute renal failure in children. Its diagnostic and early and timely treatment are the key to prevent complications of this entity.

Keywords: hemolytic uremic syndrome; Eculizumab.

Recibido: 16/01/2019

Aceptado: 15/05/2019

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una de las causas principales de falla renal aguda en niños; se considera una enfermedad rara y emergente. El SUH como entidad clínica, a pesar que el mecanismo fisiopatológico está perfectamente identificado así como su compromiso vascular y sistémico, se plantea que tiene todavía tres problemas no resueltos: cómo prevenirlo, como evitar el daño renal y su progresión a la enfermedad renal crónica (ERC).^(1,2)

Fue descrito por primera vez en 1950 por dos estudiantes de medicina que trabajaban con el Dr. *Carlos Giantonio* en el Hospital Italiano de Buenos Aires, al observar a tres niños con diarrea con sangre, edema y convulsión. Posteriormente, en 1955, *Gasser* y otros realizaron un reporte clínico de cinco niños con características similares que murieron con necrosis renal (Bello- Marquez, 2016). A partir de entonces, se conoce como un desorden oclusivo microvascular que pertenece al espectro clínico de las microangiopatías trombóticas (MAT), caracterizado por una tríada consistente de anemia hemolítica microangiopática no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Es una entidad grave que amenaza la vida, con alto riesgo de morbilidad y mortalidad o secuelas permanentes y es el abordaje y diagnóstico oportuno la clave principal del éxito.⁽³⁾

El objetivo que nos hemos propuesto con la presentación de este trabajo es reordenar los conocimientos sobre el síndrome hemolítico urémico en los pediatras, que se enfrentan al manejo de pacientes con esta enfermedad en los servicios de urgencia, hospitalización y unidades de cuidado intensivo.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO TÍPICO

En Argentina, el SHU típico, presenta una incidencia entre 7 y 10 veces superior a la de otras zonas de máximo riesgo. La incidencia anual de la enfermedad en Estados Unidos y en el oeste de Europa es de 2-3 casos por cada 100 000 niños de menos de 5 años de edad. Los países con mayor incidencia no superan los 3 niños por cada 100 000. Otros países que presentan una relativa frecuencia son Sudáfrica, Países Bajos, País de Gales, Francia y Australia.⁽⁴⁾

En Chile según los datos de *Zambrano y Prado*, la incidencia de SHU es de aproximadamente 3, 2 / 100 000 de pacientes menores de 4 años.⁽⁵⁾

El 90 % de los casos son causados por una infección entérica por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC: *Shiga Toxin Escherichia Coli*) u otros gérmenes productores de verotoxina (*Shigella dysenteriae*, VTEC), que dan lugar a lo que se conoce como SHU típico o STEC (VTEC)-SHU.^(3,6) La *E. coli* O157:H7 se detecta en el intestino y en las heces. La infección en humanos está provocada por el consumo de carne contaminada poco cocida, leche no pasteurizada o productos lácteos, agua, fruta y vegetales. Es una enfermedad poco frecuente en neonatos y en niños de etnia negra.⁽⁷⁾

El diagnóstico de SUH D+ se basa en la presencia de pródromo diarreico asociado a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo, aunque en raras ocasiones la trombocitopenia puede ser transitoria, por lo tanto, no ser detectada en los exámenes de laboratorio.⁽⁸⁾ El término D+ ha perdido validez debido a que el SHU atípico es desencadenado también por episodios diarreicos de etiologías distintas en el 25-30 % de los casos.⁽³⁾ En el SUH D+ la normalización del recuento de plaquetas comúnmente precede a la recuperación de la función renal; el momento de alcanzar un recuento > 150 000 fue propuesto como un marcador indirecto de resolución del proceso microangiopático.^(9,10)

Clínicamente suele iniciarse con dolor abdominal y diarrea y desarrollo a los 4-10 días de fracaso renal agudo. El pronóstico suele ser bueno: la mortalidad es < 5 % y se obtiene la recuperación clínica completa en el 80 % de los pacientes.⁽¹¹⁾

La shigatoxina producida por *E. coli* fue descrita inicialmente como una verotoxina que ocasionaba disentería desde hace 30 años. Actualmente, se sabe que la *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) es un subgrupo de la *E. coli* productora de shigatoxina (STEC) y es el serotipo O157:H7 el principal causante, aunque se han documentado otros serotipos en diferentes epidemias alrededor del mundo, como O104:H4, O26:H11, O145: H28, O103:H2 y O111:H8.⁽¹²⁾

Después de la ingestión del agua o alimentos contaminados, el período de incubación es de 1 a 10 días, tiempo en el cual la Stx es liberada en el tracto gastrointestinal, donde altera al enterocito por la liberación de IL-8 y otras citocinas proinflamatorias que atraen neutrófilos y macrófagos al sitio de infección y, causan diarrea sanguinolenta profusa característica de este síndrome.

Esta STEC^(3,13) se caracteriza por expresar dos tipos de proteínas (Stx1 y Stx2) y sus variantes, las cuales están compuestas por una subunidad A con actividad N-glicosidasa y cinco subunidades B que se encargan de unirla a su receptor de superficie, llamado globotriaosilceramida (Gb3). Se conoce que ambas Stx son idénticas en su secuencia en 60 %, aunque la Stx1 tiene mayor afinidad por el receptor y la Stx2 es epidemiológicamente más virulenta y relevante. Adicionalmente, posee el gen *eae*, que le confiere la capacidad de adherirse a la mucosa intestinal.

Posteriormente, es traslocada a la circulación sistémica a través del epitelio intestinal e introducida en las células susceptibles al unirse al Gb3, encargado de dirigir la Stx al endotelio glomerular donde causa lesión vascular por medio de la inhibición de la síntesis proteica, daño endotelial, apoptosis, incremento de la respuesta inflamatoria y activación trombocítica. El grado de expresión de Gb3 en las células endoteliales de los diferentes lechos vasculares explica la gran variabilidad de la sensibilidad a la Stx.

En condiciones normales, el endotelio vascular está vasodilatado, es tromborresistente, antiadhesivo y con fenotipo antiinflamatorio, pero bajo el efecto de la Stx se producen

cambios en el patrón de expresión de mRNA en células endoteliales específicas que generan diferentes procesos fisiopatológicos que derivan en un estado protrombótico:

- Incremento de la proporción de inhibidor activador de plasminógeno 1 (PAI-1) a activador del plasminógeno tisular (tPA).
- Aumento del factor tisular derivado del endotelio.
- Sobrerregulación del factor derivado de células del estroma 1 (SDF-1) y su receptor, el CXCR4.
- Entorno vascular protrombogénico por ampliación en la generación de trombina, acumulación de fibrina y liberación rápida de multímeros del factor de Von Willebrand.
- Producción de importantes mediadores del tono vascular, como endotelina 1.
- Regulación positiva de moléculas de adhesión endotelial E-selectina, ICAM-1, VCAM-1 e inducción de quimiocinas, tales como IL8 y MCP1.
- Activación de la vía alterna del complemento con consumo de C3 y control inhibitorio negativo al unirse la Stx2 con factor.

SHU ATÍPICO

El SHU atípico (SHUa)⁽¹⁴⁾ debe sospecharse en pacientes menores de 6 meses, con más de un episodio, historia familiar de SHU, niveles de C3 bajos y recurrencias postrasplante renal. A diferencia del STEC-SHU, que suele ser un evento único, el SHUa es una entidad crónica debido al origen genético de la enfermedad, con mal pronóstico. Tras un primer episodio de SHUa, la mortalidad es del 10-15 % y hasta 50 % de los pacientes no recuperan la función renal.

Se plantea que los fenómenos de MAT presentes son consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares. Esta alteración puede producirse por mutaciones o polimorfismos que disminuyen la actividad de proteínas reguladoras del complemento o que aumenten la función de proteínas activadoras. En ambos casos, la activación del sistema del complemento (inducida por diversos factores desencadenantes) no se controla adecuadamente y provoca daño endotelial y trombogénesis.

El sistema del complemento, formado por numerosas proteínas plasmáticas circulantes y asociadas a membranas celulares, es esencial en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunes, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos. Su activación por cualquiera de las vías existentes (clásica, de las lectinas y alternativa) conlleva la formación de complejos multiproteicos con actividad C3-convertasa que escinden la proteína C3 y generan C3b. Esta molécula puede unirse covalentemente a las superficies responsables de la activación del complemento y facilitar su fagocitosis por polimorfonucleares y macrófagos e iniciar el ensamblaje del complejo de ataque a la

membrana que conduce a la lisis celular. Además, el C3b amplifica exponencialmente la activación del complemento y promueve la formación de más C3-convertasas.

Estudios diversos han establecido que 40-60 % de los pacientes con SHU a son portadores de mutaciones en genes del complemento (gen del factor H del complemento [CFH], gen de la proteína cofactor de membrana [MCP], gen del factor I del complemento [CFI], gen de la trombomodulina [THBD], gen del factor B del complemento [CFB] y gen del C3 [C3]) que se relacionan con la desregulación de la vía alternativa. El FH actúa en plasma controlando la homeostasis del complemento y sobre superficies celulares evitando el daño a componentes propios. Las mutaciones en FH asociadas con SHUa se agrupan en la región C-terminal, y disminuyen la protección de las superficies celulares al daño accidental producido por la activación del complemento, pero no afectan la regulación del complemento en plasma.

La penetrancia del SHUa en los portadores de mutaciones en alguno de los genes del complemento es del 50 % aproximadamente y es habitual que en familias con mutaciones identificadas solo algunos de los portadores desarrollen SHUa y que la presentación clínica sea variable. Existe también una gran heterogeneidad clínica entre pacientes no emparentados portadores de la misma mutación. Todo ello sugiere que deben de existir factores adicionales (genéticos y ambientales) que modulan el desarrollo y evolución de la enfermedad. La búsqueda de mutaciones del complemento en pacientes con SHUa y la realización de estudios de asociación casos-controles utilizando polimorfismos genéticos en genes candidatos o marcadores genéticos distribuidos a lo largo del genoma humano han identificado que algunas variantes (polimorfismos) de los genes CFH y MCP modulan la penetrancia y la gravedad de la enfermedad.

La teoría de los “múltiples hits” consiste en que se combinan diferentes factores de riesgo, genéticos y ambientales. No es raro que los pacientes sean portadores de más de una mutación en genes del complemento, o que combinen mutaciones con polimorfismos de riesgo. Además, son necesarios también factores ambientales que contribuyan a poner de manifiesto la predisposición genética que aportan las mutaciones o los polimorfismos. La concurrencia de una mutación con otras mutaciones, con polimorfismos de riesgo, con autoanticuerpos o con factores ambientales desencadenantes, explica la penetrancia incompleta del SHUa, así como las diferencias en su presentación y evolución, entre portadores de mutaciones en genes del complemento.

La etiología del SHUa se clasifican en primarias y secundarias.⁽¹²⁾

Las primarias corresponden a las mutaciones del Factor H(CFH) y proteínas relacionadas (CFHR) de la Proteína Cofactor de Membrana (MCP), C3, Factor, (CFI) Factor B (CFB), Trombomodulina (THBD) y Anticuerpos contra. CFH.

Las secundarias y condiciones amplificadoras del complemento corresponden a infecciones (virales, bacterianas y parásitos), vacunas, neoplasias, pancreatitis, embarazo, puerperio,

enfermedades autoinmunes, trasplante de órganos sólidos y hematopoyéticos, isquemia cerebral e isquemia-reperfusión

Síndrome hemolítico-urémico por neumococo⁽¹⁵⁾

Este cuadro clínico se caracteriza por ser generalmente grave, diseminado, asociado con meningitis y neumonía complicada con empiema. La mortalidad es del 30-50 %, mayor que los casos relacionados con STEC, y los pacientes que se recuperan comúnmente desarrollan falla renal por necrosis cortical.

Características clínicas y de laboratorio del síndrome hemolítico-urémico atípico^(16,17,18,19)

Los datos referentes a la presentación clínica del SHUa son limitados debido al número de pacientes. Esta enfermedad afecta a niños y adultos, con casos reportados desde el período neonatal. La distribución hombre: mujer es equitativa en la infancia, pero tiende a predominar en las mujeres en la vida adulta.

Una historia clínica completa es fundamental, pues los síntomas son inespecíficos: palidez, hiporexia, vómito, fatiga, somnolencia, compromiso de volúmenes urinarios y edemas. Los pacientes pueden presentar hipertensión marcada e inclusive encefalopatía posterior reversible e insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico del SHUa

Identificación de la microangiopatía trombótica (MAT)

El primer paso comienza con la sospecha clínica ante la presentación o antecedentes previos de la MAT, que puede estar definida por parámetros hematológicos, con pruebas diagnósticas que confirmen el consumo plaquetario expresado por trombocitopenia (plaquetas $<150 \times 10^9/L$) o la disminución en los recuentos plaquetarios (definida como una disminución >25 %). Además, de la activación plaquetaria, se registra evidencia de hemólisis. Se puede identificar la hemólisis por una elevación de la lactato deshidrogenasa LDH por encima del límite normal secundario a la fragmentación de glóbulos rojos, la presencia de esquistocitos, valores de hemoglobina bajos o niveles de haptoglobina indetectables. Solicitar como estudios iniciales: CH50, C3, C4 y niveles séricos de trombomodulina.

La mayoría de los pacientes con SHUa cursan con una tríada compuesta por:

1. Hemólisis microangiopática.
2. Alteración plaquetaria.
3. Daño de órgano blanco:
 - a) Hematológico. La anemia hemolítica ocurre en todos los pacientes con SHU. Se caracteriza por:
 - Hemoglobina menor de 8 g/dL.
 - Test de Coombs directo negativo salvo en las formas asociadas a neumococo (90 %).
 - Frotis de sangre periférico con esquitocitos (> 10 %).

La hemólisis produce elevación de la bilirrubina indirecta y disminución de haptoglobina. La LDH está muy elevada. Las plaquetas están por debajo de 40 000/mm. No suele haber 00púrpura ni sangrado evidente. No hay correlación entre la plaquetopenia y la anemia con la afectación renal.

- b) 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 microscópica. La oligoanuria ocurre en 50-60 % de los pacientes, con una duración media de una semana. Requieren diálisis durante 10 días, 60 % de los pacientes,
 - c) Sistema nervioso central (SNC). La afectación del SNC puede deberse a isquemia cerebral por microtrombos por efecto de la HTA, o por hiponatremia. Más frecuente en el D-SHU, aunque pueden aparecer hasta en 20 % de las asociadas a diarrea. Cerca de la mitad de los pacientes con SHU+D presentan manifestaciones neurológicas agudas, tales como cefalea, compromiso cualitativo y cuantitativo de conciencia, alteraciones del lenguaje, trastornos del movimiento, debilidad y crisis epilépticas, las que habitualmente son secundarias al edema cerebral provocado por la hiponatremia asociada. Aunque en la población pediátrica el compromiso agudo del SNC es descrito como transitorio y reversible.
 - d) Gastrointestinal. Presenta 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 en el asociado a diarreas. Se puede afectar cualquier área desde el esófago al recto. Las complicaciones incluyen perforación con necrosis intestinal, prolapso rectal y peritonitis.
 - e) Cardiovascular. Puede producirse insuficiencia cardíaca por isquemia miocárdica. La HTA es frecuente. Ambas complicaciones se agravan por la sobrecarga de volumen.
 - f) 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 10 % de los pacientes desarrolla intolerancia a la glucosa.

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

El estudio de factores del complemento y anticuerpos, se debe realizar previo a la plasmaféresis. El 36 % de los casos de SHUa tienen C₃ bajo.

Factores de mal pronóstico renal⁽²⁰⁾

Se han propuesto algunos factores como predictores del pronóstico renal luego del episodio agudo de SUH; sin embargo, varios aún están en estudio para determinar su asociación con el pronóstico:

- Oliguria. Se ha registrado un peor pronóstico en pacientes con más de 4 días de oliguria, algunos estudios muestran una mayor frecuencia de secuelas luego de los 8 a 10 días de oliguria.
- La necesidad de diálisis mayor de 4 semanas o de hospitalización mayor de 3 semanas han sido propuestas como factores asociados a secuelas renales, aunque hay pacientes en los que se notifica menor tiempo para una mala evolución.
- Hipertensión es un factor asociado a mal pronóstico.
- Proteinuria y la microalbuminuria.
- Otros factores de pronóstico asociados como leucocitosis mayor de 20 000/mm y síntomas neurológicos como convulsiones, disminución del nivel de conciencia y accidente cerebro vascular

Tratamiento^(12,21)

El enfoque inicial, manejo adecuado y oportuno de estos pacientes son la clave del éxito para lograr supervivencia con las menores secuelas posibles a largo plazo. No existe una terapia específica para el SHU-STE_C, por lo tanto, las medidas de soporte vital, abordaje clínico y diagnóstico realizado de forma precoz son fundamentales para disminuir las probabilidades de morbilidad y mortalidad. En el caso de SHUa, se ha incrementado la evidencia del uso de Eculizumab, que se comentará más adelante, independientemente de la etiología,

El tratamiento de soporte incluye:

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.

En pacientes con deshidratación grave ($\geq 10\%$) o shock hipovolémico, expandir con solución fisiológica a 20 mL/kg en 5-20 minutos a fin de reconstituir el volumen intravascular.

Repetir la expansión ante la falta de mejoría si fuese necesario. Con la mejoría disminuir goteo a 10 mL/kg hasta normohidratar.

En pacientes con deshidratación leve a moderada reponer déficit de fluidos con solución salina a 10 mL/kg hasta la normohidratación.

Ante la presencia de hipertensión arterial o sobrecarga de volumen indicar restricción hídrica. En el paciente normohidratado con tolerancia a la vía oral comenzar aporte enteral. En pacientes con pérdidas concurrentes, signos de hipovolemia o oliguria en la fase prodrómica del SUH, el aporte precoz de agua y electrolitos por vía endovenosa puede tener efecto nefroprotector mediante la disminución de la frecuencia de fallo renal oligoanúrico, siendo menos efectiva para evitar la necesidad de diálisis durante la enfermedad ya establecida.

Revalorar en forma permanente la respuesta a la infusión de fluidos con examen físico, signos vitales y diuresis.

3. Manejo de electrolitos:

- a. Sodio. Es frecuente la hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/L}$). En el estadio inicial del SUH suele ser real por pérdidas digestivas y se corrige con aporte de Na^+ . Al instalarse el daño parenquimatoso es de causa dilucional y se indica restricción hidrosalina.
- b. Potasio. La hiperkalemia ($\text{K}^+ \text{ sérico} > 5,5 \text{ mEq/L}$) es frecuente y la urgencia de su tratamiento depende del nivel sérico, la velocidad de ascenso y las alteraciones en el electrocardiograma. En pacientes con deterioro de la función renal indicar aporte restringido de K^+ . Ante hallazgos electrocardiográficos (ECG) el manejo es similar a otras causas de injuria renal aguda.
- c. Fósforo. En niños con SUH e insuficiencia renal aguda (IRA) la hiperfosfatemia es frecuente. El valor de fósforo sérico a alcanzar es de 4 a 6 mg/dL en niños de 1 a 12 años y de 3,5 a 5,5 mg/dL en adolescentes. Se recomienda restricción del fósforo en la dieta (restricción proteica) e indicación de quelantes del fósforo vía oral: carbonato de calcio VO a 8 g/1,73 m² de superficie corporal. Evitar la administración de compuestos con aluminio y antiácidos que contengan Mg o citrato.
- d. Calcio: La hipocalcemia es frecuente en la IRA. Si la hipocalcemia es sintomática o se requiere corrección con bicarbonato EV para tratar la hiperkalemia, se recomienda administrar gluconato de calcio al 10% (90 mg de Ca^+ elemental cada 10 mL EV) a 1 mL/kg (dosis máxima: 1-2 g) en 30 a 60 minutos con monitoreo ECG.

4. Manejo de la acidosis: la acidosis metabólica es también frecuente. El objetivo del tratamiento es mantener un bicarbonato sérico de 22-24 mEq/L y un pH >7,20.

5. Corrección de la anemia: en pacientes con hemoglobina (Hb) entre 7-10 g/dL puede considerarse el uso de concentrado de glóbulos rojos (CGR) cuando hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad de satisfacer la demanda tisular de oxígeno.

Si el paciente requiriese diálisis, indicar la transfusión durante la diálisis para minimizar riesgo de hipervolemia e hiperkalemia.

6. Trombocitopenia: la transfusión profiláctica de plaquetas no está indicada. a excepción de pacientes con hemorragia de sistema nervioso central, o gastrointestinal activa o plaquetopenia $\leq 50\ 000/\text{mm}^3$ que requiera procedimiento invasivo.

7. Nutrición: fijar una meta calórica no $< 120\ \text{cal}/\text{kg}$ en lactantes y de 1 300-1 600 cal/día en niños mayores.

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 dado el riesgo de reducción de la perfusión renal y agravamiento de la IRA.

9. Tratamiento de reemplazo de la función renal: las indicaciones de diálisis son:

a. Signos de uremia: alteración del sensorio independientemente de la concentración de urea o creatinina en sangre.

b. Sobrecarga de volumen con manifestaciones clínicas: edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial severa que no responden al tratamiento médico.

c. Acidosis metabólica grave ($\text{pH} \leq 7,20$) con o sin sobrecarga de volumen.

d. Anomalías hidroelectrolíticas: hiperkalemia ($\text{K} > 7\ \text{mEq}/\text{L}$) o hipo/hipernatremia sin respuesta al tratamiento médico.

e. Necesidad de aporte nutricional en un niño con oligoanuria.

f. Aumento progresivo de las concentraciones de urea ($> 160\text{-}200\ \text{mg}/\text{dL}$) si la recuperación de la función renal no se espera. En lactantes considerar iniciar terapia de reemplazo con valores más bajos de urea y creatinina.

10. Plasmaferesis:

Las terapias de plasma son útiles cuando el defecto se debe a un factor circulante, pero no habrá respuesta si la alteración se encuentra en la membrana plasmática. No está claro si la plasmaféresis es más efectiva que la infusión de plasma aislada.

Para SHUa se recomienda plasmaféresis diarias (al menos 5 días) con intercambio de 1-2 volemias en adultos y 100 mL/kg en infantes. La reposición se debe realizar con plasma fresco congelado (PFC), ya que es terapéutico en la purpura trombocitopénica

trombótica (PTT) y SHUa. Cuando no existe disponibilidad de plasmaféresis, se sugiere plasma fresco 10-20 mL/kg. La respuesta se evalúa a la quinta sesión, específicamente estabilización o mejoría en recuentos hematológicos y grado de daño orgánico. Resistencia a plasmaféresis se define como la imposibilidad de mejorar los recuentos plaquetarios, o en reducir niveles de LDH, o disminuir la creatinina sérica al menos en 25 %. Cuando existe respuesta (mejoría en los recuentos plaquetarios y ausencia de progresión en el daño orgánico) se debe mantener plasmaféresis diarias hasta la normalización de recuentos plaquetarios y LDH. Si la plasmaféresis no entrega beneficios debe ser discontinuada.

En pacientes con SUH atípico por sepsis a neumococo, se recomienda evitar la utilización de plasma, plasmaféresis o globulos rojos que pueden agravar la hemolisis

En el SHU asociado a verotoxinas la utilización de antibióticos (ATB) no tiene acción protectora ni altera el curso de la diarrea aguda, por lo que se recomienda no indicar antibióticos en niños menores de 10 años ante la sospecha de ECEH o SUH y suspenderlos si se utilizaron previamente a los resultados microbiológicos.

Se recomienda eculizumab como tratamiento de primera línea en SHUa. Comenzar dentro de 24-48 h posteriores al ingreso del paciente, si no, iniciar plasmaterapia (idealmente plasmaféresis) y cambiar lo más inmediato posible a eculizumab.

Es importante tener en cuenta que todos los pacientes que reciban eculizumab deben vacunarse contra *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B, debido al importante papel que ejerce el complemento contra gérmenes encapsulados.

El riesgo de infección por *Neisseria meningitidis* en tratamiento con eculizumab es 4 casos por 1 000 pacientes/año. Debe administrarse quimioprofilaxis cuando no se realiza vacunación o durante períodos de ventana (amoxicilina o ciprofloxacino) Suspender quimioprofilaxis 60 días después de finalizado el tratamiento con eculizumab.

La mejoría renal depende de la precocidad del tratamiento y será nula cuando se instaura en fase crónica-estable (daño renal ya está establecido) y significativa cuando se inicia en fase aguda-activa (daño renal reversible). La mejoría de la función renal en fase aguda puede ser completa si la terapia se inicia en las primeras horas ⁽²²⁾

CONSIDERACIONES FINALES

El síndrome urémico hemolítico (típico o atípico) es una de las causas principales de falla renal aguda en niños. Se caracteriza por una tríada consistente de anemia hemolítica

microangiopática no autoinmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Su diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno son la clave para prevenir las complicaciones de esta entidad.

Agradecimientos

A las doctoras *Yardelis Holeidys Pérez del Campo* y *Yamirka Montesino Felipe*, por su acertada contribución para el logro de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Loza Munarriz R. Síndrome Urémico-hemolítico. Problemas aún no resueltos. Rev Med Hered. 2015;26:69-70.
2. Cheung V, Trachtman H. Hemolytic uremic syndrome: toxins, vessels, and inflammation. Front Med (Lausanne). 2014;1:42. doi:10.3389/fmed.2014.00042 PMID: PMC4292208
3. Bello-Márquez DC. Síndrome hemolítico urémico. Curso continuo de actualización en pediatría CCAP. Sociedad colombiana de pediatría. 2016;14(4). Acceso: 20/12/2018. Disponible: <https://scp.com.co/wp-content/uploads/2016/02/14-4-5.pdf>
4. Giménez Llorta A, Camacho Díaza JA, Vila Cotsa J, Vila Santandreu A, Jordán García Y, Palomeque Ricob A, et al. Síndrome hemolítico-urémico. Revisión de 58 casos. An Pediatr. 2008;69(4):297-303.
5. Zambrano P, Delucchi A, Cavagnaro F, Hevia P, Rosati MP, Lagos E, et al. Síndrome hemolítico urémico en Chile: presentación clínica, evolución y factores pronósticos. Rev Med Chile. 2008;136:1240-6.
6. Valeria Prado J, Cavagnaro F. Hemolytic uremic syndrome associated to shigatoxin producing Escherichia coli in Chilean children: Clinical and epidemiological aspects. Rev Chilena Infectol, Access: 20/11/2018. Available at: <https://www.researchgate.net/journal/0716-1018>
7. Medline plus. Enciclopedia médica. Síndrome urémico hemolítico. EE. UU.: Biblioteca Nacional de Medicina; 2019. Acceso: 21/11/2018. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000510.htm>
8. Agencia Chilena para la Inocuidad y Calidad Alimentaria (ACHIPIA). Ficha de Peligros: No. 07/2017/Versión 01. STEC. ACHIPIA, Área Soporte al Análisis de Riesgo. 1. Escherichia coli productora de toxina Shiga (STEC). Chile: ACHIPIA; 2017. Acceso:

20/11/2018. Disponible en: <https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/Ficha-Peligro-07-STEC-v01.pdf>

9. Balestracci A, Toledo I, Battaglia LM, Lillo L, More, Cao G, Alvarado C. Síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea sin trombocitopenia. *Nefrología*. 2017;37(5):508-14. Acceso: 03/12/2019. Disponible: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v37n5/0211-6995-nefrologia-37-05-00508.pdf>

10. Abrey Recalde MJ. Interacción entre la respuesta trombótica y la respuesta inflamatoria en el Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) [tesis]. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires; 2016. Acceso: 2/11/2018. Disponible en: https://digital.bl.fcen.uba.ar/download/tesis/tesis_n6076_AbreyRecalde.pdf

11. Ardissino G, Dacco V, Testa S, Civitillo CF, Tel F, Possenti I, et al. Hemoconcentration: A major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:345-28.

12. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A Síndrome Hemolítico Uremico Atípico. *Rev Med Chile*. 2018;146:770-9.

13. Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic-uremic syndrome. *Pathol Biol (París)*. 2015;63(3):136-43.

14. Campistol JM, Arias M, Ariceta Blasco M, Espinosa L, Espinosa M. Actualización en Síndrome Hemolítico Atípico. Diagnóstico y Tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35(5):421-447. Acceso: 10/10/2018. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v35n5/revision.pdf>

15. Martoni-Fabregas, Moraga-Llop F, Nieto-Rey J, Nadal F, Soler –Palacin P, Roqueta–Más J. Enfermedad neumocócica invasiva y Síndrome Hemolítico Urémico. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68 (3):269-72.

16. Córdoba JP, Contreras KM, Larrarte C, Espitaleta Z, González LE, Ibarra M, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. *Rev Colomb Nefrol*. 2015;2(1):19-40.

17. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Jungraithmayr TC, Fremeaux-Bacchi, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Thromb Hemost*. 2014;40(4):444-64.

18. Monteverde ML. Síndrome urémico hemolítico. *Nefrol Diál Traspl*. 2014;34(1):27-41. Acceso: 10/05/2019. Disponible en: www.revistarenal.org.ar

19. Canpolat N. Hemolytic uremic syndrome. *Turk Pediatric Ars*. 2015;50:73-82.

20. Lulli-Cantoni JA, Miyahira J. Frecuencia de secuela renal pos evento agudo en síndrome urémico hemolítico. Rev Med Hered. 2015;26:51.

21. Monteverde ML. Manejo del Síndrome Urémico-Hemolítico. Buenos Aires. Argentina: Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan Pedro Garrahan"; 2014.

22. Tagle R, Rivera G, Walbaum B, Sepulveda RA. Síndrome hemolítico urémico atípico en el tratamiento con eculizumab. Casos clínicos. Rev Med Chile. 2018;146:254-9.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Declaración de responsabilidad autoral

Vivian Rosario Mena Miranda: Autor principal participó en la concepción de la idea, el análisis y procesamiento de la información y redacción del borrador y de la versión final para publicar.

Leryris Puig Souza: Revisión bibliográfica, redacción parcial del borrador y aprobación de la versión final para publicar.