

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU)

Amaya Pérez Ocón, Concha Goñi Orayen. UCI Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra.

Ultima revisión: marzo 2013.

I. CONCEPTO:

Microangiopatía trombótica (MAT) de predominio renal que da lugar a la triada clásica anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia por formación de microtrombos e insuficiencia renal aguda (IRA).

II. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA:

a) STEC-SHU: Inducido bacterias productoras de shiga toxinas o shiga-like (Stx)

-Shigella dysenteriae (shiga toxinas)

-Escherichia coli (tonas shiga-like): Primera causa de SHU en niños.

b) SHU secundario a:

-Infección invasiva por Streptococcus pneumoniae (pnSHU)

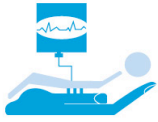
-5% de SHU, pero 40-50% de casos NO STEC-SHU

-Aparece en un 0,5% de los casos de infección neumocócica invasiva,

siendo el pico de incidencia de 1 año.

-Otras infecciones: VIH (raro en niños), H1N1 (por sí mismo o por favorecer el desarrollo de una infección neumocócica invasiva)...

-Fármacos: Citotóxicos (Mitomicina C, Bleomicina, Cisplatino...), inmunosupresores (Ciclosporina, Tacrólimus..., mejoría tras reducción de dosis), anticonceptivos orales, quinina (SHU brusco en pacientes sensibilizados, posibles autoanticuerpos).



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

-Enfermedades sistémicas y otras:

-LES, Síndrome antifosfolípido (autoanticuerpos contra ADAMTS13)

-Defectos del metabolismo de la cobalamina: Enfermedad metabólica de herencia autosómica recesiva, que cursa con hiperhomocisteinemia y disminución de los niveles de metionina, así como aciduria metilmalónica (corrección de la aciduria con la administración de hidroxicobalamina). El 25% de los casos presentan SHU, que suele debutar antes de los tres meses de vida, pero más allá del periodo neonatal.

-Glomerulopatías: Síndrome nefrótico atípico que evoluciona a SHU (algunos casos presentan mutaciones del factor H del complemento).

-Embarazo (síndrome HELLP)

-Hipertensión arterial maligna

c) aSHU (SHU atípico) (10% SHU):

-Trastornos de la regulación del complemento:

-Genético: Mutaciones en los genes que codifican para distintas proteínas que participan en la cascada del complemento, dando lugar a una disregulación de la cascada del complemento que genera un estado proinflamatorio, con lesión endotelial secundaria.

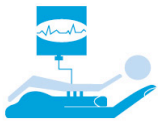
-Mutaciones factor H (25-30%): Rápida progresión a Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), alto riesgo de recurrencia tras trasplante (75-90%).

-Mutaciones MCP (5-10%): Evolución favorable en la mayoría de los casos, con recaídas frecuentes y baja tasa de recurrencia tras el trasplante.

-Mutaciones factor I (4-8%)

-Mutaciones C3 (2-8%): Posibles recurrencias.

-Mutaciones factor B (1-3%): ERET frecuente (70%).



-Mutaciones Trombomodulina (3-5%): Cofactor en la activación de la cascada anticoagulante de la proteína C, también inactiva el factor I.

-Adquirido (6-10%): aSHU secundario a autoanticuerpos frente al factor H. Son frecuentes las recaídas. Progresión a ERET en el 20-35% de los casos.

III. RECUERDO FISIOPATOLÓGICO: SHU INDUCIDO POR INFECCIÓN

a) Lesión endotelial:

a.1) Inducida por bacterias productoras de Stx:

Bacterias productoras:

-Escherichia coli: Serotipo más frecuente = O157:H7

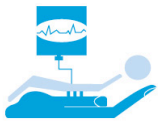
-Otros serotipos: O26, O111, O103, O145

-Shigella dysenteriae tipo 1

-Citrobacter freundii

Las bacterias productoras de Stx presentes en agua o alimentos contaminados llegan al intestino y se adhieren a la mucosa, alterando el epitelio y dando lugar a la diarrea característica de la fase prodrómica. Existen 2 tipos de toxinas shiga-like: Stx1 (idéntica a la shiga-toxina) y Stx2 (implicada en la mayoría de los SHU inducidos por STEC). Ambas están formadas por dos subunidades: A (responsable de la acción catalítica de la toxina) y B (encargada de la unión al receptor).

La producción de grandes cantidades de Stx es la responsable de la lesión endotelial. Una vez en plasma se unen a los PMN a través de los receptores presentes en estos, siendo rápidamente transferidos a las células endoteliales, por las que presentan mayor afinidad (este rápido aclaramiento justifica que con frecuencia no se detecten toxinas en plasma, únicamente en heces). La unión a las células diana a través de los receptores Gb3 y Gb4 da lugar a la inhibición de la síntesis protéica mediante la actividad N-glicosi-



dasa de la subunidad A de la toxina y como resultado final la muerte celular (la expresión de Gb3 en superficie aumenta por efecto del TNF-alfa, aumentando la toxicidad). La Stx tiene especial afinidad, no solo por las células endoteliales de la microcirculación renal, sino también por las células de los túbulos proximal y distal a nivel renal (la lesión renal se debe tanto al proceso microangiopático como a una lesión del parénquima renal), mucosa gastrointestinal y, en menor medida, microcirculación del SNC, dando lugar a las manifestaciones clínicas características.

En la lesión endotelial también participan las endotoxinas (LPS), que inducen la liberación de sustancias tóxicas y mediadores de la inflamación por polimorfonucleares (PMN) (TNF-alfa, IL-1) y además tiene un efecto sinérgico con las Stx, induciendo apoptosis celular a concentraciones mínimas de Stx.

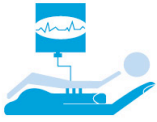
Y finalmente, se produce una alteración del FvW así como de su fraccionamiento por inhibición de la ADAMTS13, con aumento secundario de la agregación plaquetaria.

Recientemente se ha demostrado que hasta un 25% de casos de STEC-SHU presentan mutaciones en los genes que codifican para proteínas del complemento, pudiendo existir cierto grado de solapamiento entre los distintos tipos de SHU.

a.2) Inducida por la actividad neuraminidasa del Streptococcus pneumoniae:

El antígeno de Thomsen-Friedenreich (antígeno T), presente en hematíes y endotelio glomerular, se encuentra habitualmente cubierto por ácido siálico (ácido N-acetil neuramínico). Uno de los factores de virulencia del neumococo, la actividad neuraminidasa, elimina el ácido siálico de las membranas celulares, dejando expuesto el antígeno T. La unión de los anticuerpos naturales al antígeno T da lugar a agregación plaquetaria y lesión endotelial.

La presencia de estos anticuerpos frente al antígeno T explica el Coombs positivo



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

en los casos de SHU por neumococo.

a.3) SHU atípico:

Microangiopatía trombótica secundaria a una disregulación de la vía alternativa del complemento sobre la superficie celular. La presencia de mutaciones en las proteínas participantes, tanto por aumento de su función activadora como por disminución de su actividad reguladora, termina dando lugar a lesión endotelial y trombosis.

La activación del sistema del complemento da lugar a la formación de complejos con actividad C3-convertasa, que fragmenta C3 en C3a (anafilotoxina) y C3b, con actividad C5-convertasa, participando en la creación del complejo de ataque a la membrana (MAC). En condiciones normales, una serie de factores reguladores mantienen bajo control los niveles de C3b (factor H, factor I, MCP).

b) Consecuencias de la lesión endotelial:

Las células endoteliales lesionadas por efecto de la toxina/neuraminidasa, ven cómo aumenta la lesión mediante la unión de PMN a su membrana (y posiblemente liberación de proteasas). El paso siguiente es la liberación de factores de la coagulación y fibrinólisis, generando la microangiopatía trombótica e isquemia de órganos diana.

IV. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

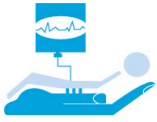
a) Fase prodrómica:

-SHU inducido por infección: SHU-D+

-Más frecuente en verano

-Factores de riesgo:

-Infección por STEC O157:H7 (15%), Shigella dysenteriae...



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

-Edad < 5 años

-Administración de fármacos inhibidores de la motilidad intestinal

-Administración de antibióticos

-Deshidratación

-Periodo de incubación: 3-8 días

-GEA con diarrea de inicio brusco, sanguinolenta (70%), dolor abdominal, náuseas, vómitos... y a veces fiebre (30%).

-SHU inducido por infección: SHU-D-

-Infección no GEA por STEC (ej: ITU), infección invasiva por *S. pneumoniae*

-Periodo de incubación pnSHU: 3-13 días

-aSHU: Infección en los días previos (respiratoria, GEA...) en el 50% de los casos.

Ocasionalmente, el aSHU puede ir precedido de diarrea, generalmente no sanguinolenta.

b) Fase de estado:

-Triada característica:

-Anemia hemolítica microangiopática, moderada-severa

-Trombopenia trombótica, por atrapamiento (no son frecuentes petequias, púrpura ni coagulopatía).

-IRA secundaria tanto a la microangiopatía trombótica (de predominio renal) como a la lesión parenquimatosa® HTA, oligoanuria, hematuria y edemas.

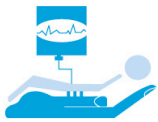
-Otros síntomas:

SNC (33% en STEC-SHU, 48% en aSHU): Irritabilidad, somnolencia, confusión, convulsiones, accidentes cerebrovasculares, hemiparesia, coma...

Pancreatitis: DM insulino dependiente, insuficiencia pancreática...

Miocarditis, pericarditis, rabdomiolísis...

Colitis transmural: Perforación intestinal



V. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

a) Diagnóstico de SHU:

-Anemia hemolítica microangiopática:

-Anemia regenerativa (reticulocitosis variable y esquistocitosis > 1%)

-Haptoglobina ↓ + Hiperbilirrubinemia de predominio indirecto +LDH ↑

-Coombs variable: STEC-SHU® Negativo; pnSHU® Positivo

-Trombocitopenia trombótica:

-Trombopenia (generalmente < 60.000/mm³)

-Coagulación normal

-Insuficiencia renal

-Hematuria + Proteinuria

-Oligoanuria® Uremia

-Hipertensión arterial (HTA) (25% STEC-SHU, secundaria tanto a hipervolemia como a activación del sistema renina-angiotensina que, además, puede perpetuar la microangiopatía trombótica).

b) Diagnóstico etiológico:

-STEC-SHU: Coprocultivo, hemocultivo, urocultivo...

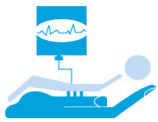
-Si se aísla E. coli, investigar STEC (agar sorbitol MacConkey).

-Stx en heces

-SHU secundario:

-Infección por Neumococo: Cultivos, Coombs...

<i>PnSHU definitivo</i>	<i>pnSHU probable</i>	<i>pnSHU posible</i>
<i>Evidencia de SHU</i>		
<i>Evidencia de infección neumocócica invasiva o cultivo de esputo en presencia de neumonía</i>		<i>Paciente tóxico con neumonía, meningitis o</i>



	<i>evidencia de otra infección invasiva sin microorganismo identificado.</i>
<i>No evidencia de CID</i>	
	<i>Evidencia de Coombs positivo o de activación del antígeno de Thomsen-Friedenreich</i>

-Otras infecciones: VIH, H1N1...

-Enf. sistémicas:

-ANA, anticoagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidos...

-Aminoácidos en plasma y orina, ácidos orgánicos en orina...

-SHU atípico: Es un diagnóstico de exclusión, que requiere descartar otros tipos de SHU así como PTT. Las determinaciones deben realizarse antes de iniciar plasmaféresis o Eculizumab.

-Actividad ADAMTS13 en plasma: Diagnóstico diferencial con PPT.

-Actividad ADAMTS13 normal = 40-124%

-Actividad ADAMTS13 disminuida = 5-40%=> aSHU, MAT secundaria

-Actividad ADAMTS13 drásticamente disminuida < 5% => PTT

*Muestra: 2 tubos de plasma en citrato (congelados) + 1 tubo EDTA
Enviar al Hospital Clínico San Carlos (Dr. Félix de la Fuente) (hablar con el representante de Eculizumab para organizar el traslado.*

-C3, C4, FH, FI, FB

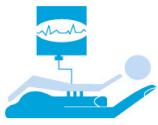
-Autoanticuerpos anti FH

-Expresión MCP de superficie en leucocitos

-Estudio de mutaciones: FH, FI, MCP, C3, FB ± THBD

c) Valoración del grado de afectación renal:

La valoración del grado de IRA probablemente deba realizarse mediante la combinación de varios marcadores. Algunos de ellos ya forman parte de la práctica diaria (crea-



tinina, cistatina C), mientras que otros, de aumento particularmente precoz y por lo tanto especialmente útiles en el diagnóstico precoz de la IRA, aun precisan ser validados para poder generalizarse.

-Marcadores de IRA en plasma:

-Creatinina

-Cistatina C: Inhibidor de la proteasa de cistatina sintetizada y liberada a la sangre a un ritmo constante, que se filtra en el glomérulo, es completamente reabsorbida en el túbulo proximal y no secretada. Sus niveles no se modifican en función de la edad, sexo, raza, masa muscular... y es un mejor predictor de la función glomerular que la creatinina en pacientes con nefropatía. Alcanza el pico a las 12 horas del insulto

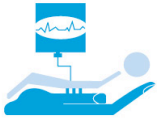
-NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin): Proteína unida a la gelatinasa de los neutrófilos, habitualmente poco expresada en diversos tejidos (riñón, pulmón, estómago, colon), cuya expresión es inducida por la lesión epitelial. Marcador de IRA más precoz que la creatinina, tanto en plasma como en orina, que ha demostrado su capacidad para predecir la severidad de la IRA y la necesidad de diálisis en SHU. Los valores de NGAL pueden no ser fiables en caso de nefropatía previa o infecciones (de orina o sistémicas). Aumenta a partir de las 2 horas y alcanza el pico a las 6 horas.

-Marcadores de IRA en orina:

-NGAL

-IL-18: Citocina proinflamatoria inducida en el túbulo proximal en IRA. Marcador de IRA que no se altera en ITU, nefropatía, síndrome nefrítico o IRA prerrenal. Niveles de IL-18 > 100pgr/mg predicen el desarrollo de IRA 24 horas antes que la creatinina (en adultos). Pico a las 12 horas del insulto.

-KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1): Proteína transmembrana expresada en células desdiferenciadas del túbulo proximal tras lesión isquémica o tóxica. Marcador de



IRA secundaria a isquemia, que no se altera en caso de IRA prerrenal, IRC e IRA secundaria a contraste.

d) Diagnóstico de la afectación extrarrenal:

-SNC: TAC/RMN si síntomas neurológicos

Los síntomas neurológicos aparecen en casos de importante compromiso renal, pudiendo afectar casi a cualquier estructura, sin que sea posible establecer un pronóstico neurológico en función de la imagen de RMN.

-Pancreatitis: Amilasa, lipasa... Glucemia (DM insulino dependiente)

-Miocarditis, pericarditis: Troponina-T, CK-MB, ECO, ECG...

-Rabdomiolísis: CK

VI. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

-Gastroenteritis aguda: Dolor abdominal leve, abdomen blando, no presencia de alteraciones hematológicas...

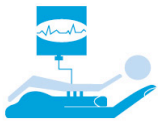
-Sepsis: Anemia, trombopenia, IRA... pero coagulopatía en un contexto de FMO.

-Púrpura Trombótica Trombopénica (PTT): Predominio de la afectación neurológica sobre la renal.

-Déficit de proteasa del factor de von Willebrand (FvW) (ADAMTS13):

-Genético: Mutación en el gen que codifica para ADAMTS13, proteasa encargada de fraccionar los multímeros de FvW liberados al plasma por las células endoteliales. Estos multímeros favorecen la agregación plaquetaria y la lesión endotelial. Los niveles de ADAMTS13 pueden estar disminuidos en algunas patologías (hepatopatías, neoplasias, metabólicas, inflamatorias) o situaciones (embarazo, neonatos) pero nunca tanto como en el déficit genético (<5%).

-Adquirido: Presencia de autoanticuerpos frente a ADAMTS13. Más frecuente en adultos. La mayoría de los casos pediátricos se presentan como anemia



hemolítica y trombopenia al nacimiento, apareciendo la afectación renal más adelante.

-Glomerulonefritis Aguda Postinfecciosa (GNAPI): IRA con HTA y oligoanuria, pero sin anemia ni trombopenia.

VII. TRATAMIENTO:

El tratamiento actual del SHU es fundamentalmente de soporte, ya que no existe tratamiento etiológico y se trata de un trastorno autolimitado.

La evolución del SHU depende en parte del manejo de líquidos realizado en las primeras horas, así como del reconocimiento precoz de las complicaciones, por lo que se recomienda el traslado de pacientes con infecciones por STEC, particularmente O157:H7 y otras cepas inductoras de SHU a un centro experimentado.

a) Tratamiento de soporte general:

a.1) Analgesia:

-Evitar AINES e inhibidores de la motilidad intestinal → Aumentan riesgo de SHU

-Se pueden utilizar Paracetamol y morfínicos (ajuste según Filtrado Glomerular (FG)).

a.2) Fluidoterapia:

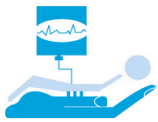
Se debe realizar un manejo cuidadoso del balance hídrico, permaneciendo atentos al desarrollo de IRA y diagnóstico precoz de la misma, evitando sobrecarga de volumen.

a.3) Tratamiento antiinflamatorio: Corticoides:

Los pulsos de Metilprednisolona no han demostrado disminuir la duración de la diálisis ni la frecuencia de convulsiones.

a.4) Soporte hematológico:

-Anemia: Control estrecho del hematocrito (una vez instaurado el SHU, puede producirse una hemólisis intensa en menos de 24 horas).



-Transfusión de concentrado de hematíes si descenso rápido o Hb < 7 gr/dL.

-Eritropoyetina (EPO): La administración de EPO en la primera semana tras el inicio del SHU puede disminuir la intensidad de la anemia y la necesidad de transfusiones y, además, a dosis altas, in Vitro, disminuye la apoptosis de las células renales.

-Trombopenia: Control estrecho del plaquetocrito.

-Limitar las transfusiones de plaquetas a situaciones de hemorragia activa y antes de realizar procedimientos sin plaquetas < 30.000/mm³. Valorar si < 10.000/mm³ (las transfusiones pueden contribuir al desarrollo de microtrombos, exacerbando la isquemia tisular, el receptor puede sensibilizarse, complicando un posible trasplante...).

-Profilaxis y tratamiento de trombosis: Ninguno de los tratamientos ha demostrado un beneficio y se asocian con un mayor riesgo de hemorragia (antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos...)

a.5) Soporte renal:

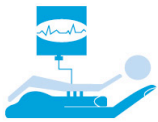
-Tratamiento antihipertensivo:

-En la fase inicial, son de elección los antagonistas del calcio (Nicardipino) y los antihipertensivos centrales (Clonidina). En la variante HELLP también se recomiendan beta-bloqueantes (Labetalol) y vasodilatadores directos (Hidralazina).

-En un segundo tiempo, se iniciará tratamiento con IECAs y/o ARA II.

-Diuréticos: Los diuréticos de asa, que pueden ayudar a mantener un balance hídrico, no han demostrado evitar la progresión del fallo renal ni aumentar supervivencia.

-Depuración extrarrenal: La mayor parte de los pacientes desarrollan algún grado de IRA, siendo necesario realizar diálisis en el 40-60% de los casos de STEC-SHU y el 60-85% de los casos de pnSHU. El inicio previo a la instauración del SHU o precoz no ha demostrado ser beneficioso. Algunos autores, incluso, recomiendan retrasar el inicio de la diálisis hasta 72 horas tras el inicio del cuadro, ya que algunos casos pueden empezar



a remitir a partir de entonces.

-En general, estará indicada, como en otras IRA, en caso de:

-Alteraciones electrolíticas o acidosis graves

-Uremia > 200 mg/dL o sintomática

-Sobrecarga de volemia que no responde a diuréticos

-Técnica: No hay una técnica de elección, pero sí algunas recomendaciones.

-Niños pequeños: Se suele realizar diálisis peritoneal.

-Inestabilidad hemodinámica: Considerar HDFVVC.

-SHU atípico: Se recomienda hemodiálisis.

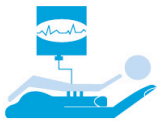
-Se recomienda anticoagulación regional con citrato frente a heparinización sistémica.

b) Tratamiento específico según el tipo de SHU:

1) STEC-SHU:

1.1. Antibióticos: La administración de antibióticos durante la fase prodrómica, independientemente del antibiótico utilizado, aumenta el riesgo de desarrollar SHU, según diversos estudios. Este hecho se atribuye a la liberación de toxinas secundariamente a la lisis del fago. Sin embargo, se presume que la persistencia de bacterias viables, liberando continuamente toxinas al torrente sanguíneo, podría por su parte aumentar la gravedad de los síntomas. Por este motivo, en un reciente brote de E. coli O104, se recomendó la administración de antibióticos en algunas circunstancias (infección intestinal invasiva, tratamiento con Eculizumab o colonización persistente), observando una disminución de la morbilidad, convulsiones... en los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico.

-Recomendaciones:



-No iniciar tratamiento antibiótico durante la fase prodrómica.

-Si ya se ha iniciado el tratamiento, no suspender hasta completar.

-Valorar tratamiento antibiótico durante el SHU, especialmente en algunos casos (infección severa, colonización persistente, tratamiento con Eculizumab).

1.2. Fluidoterapia: La rehidratación agresiva con fluidos isotónicos durante la fase de diarrea (en los primeros 4 días desde el inicio) atenúa el desarrollo de fallo renal.

1.3. Corticoides: Las complicaciones neurológicas son la principal causa de muerte durante la fase aguda. A pesar de no haber demostrado mejorar el pronóstico, se puede valorar su utilización en caso de afectación neurológica importante (0,5-1 mg/kg/d).

1.4. Terapia plasmática: Aunque tampoco existe evidencia suficiente, se ha utilizado en casos aislados de STEC-SHU con importante afectación neurológica.

1.5. Eculizumab: Se han descrito casos aislados de utilización de Eculizumab en STEC-SHU, con buena respuesta, pero faltan estudios para determinar qué pacientes podrían beneficiarse, así como el efecto que podría tener el tratamiento sobre la erradica-ción de la cepa.

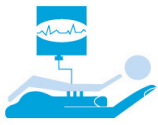
2) pnSHU:

2.1. Antibióticos: Se recomienda tratamiento inicial con Vancomicina + Cefalosporina de tercera generación, reduciendo espectro antimicrobiano tras la llegada de cultivo y anti-biograma.

2.2. Soporte hematológico: En teoría, el plasma contiene anticuerpos naturales con-tra el antígeno T, por lo que en caso de pnSHU deberían lavarse tanto hematíes como plaquetas, previamente a su administración.

2.3. Inmunoglobulinas (IGIV):

-Podrían tener un papel en SHU atípicos, con afectación neurológica.



-La administración precoz de IGIV con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes de neuraminidasa podría ser una opción.

2.4. Terapia plasmática: En teoría, eliminaría los anticuerpos anti-TF y aportaría el factor deficiente. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para su recomendación e incluso podría ser perjudicial, por la posibilidad de administrar nuevos anticuerpos frente al antígeno T, exacerbando el proceso trombótico.

3) aSHU:

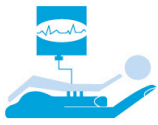
3.1. Eculizumab: Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor C5 de la vía alternativa del complemento, impidiendo su escisión en C5a y C5b, necesaria para la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC) y, por lo tanto, disminuyendo la actividad del complemento sobre la superficie endotelial.

La eficacia demostrada en el tratamiento del aSHU en los estudios realizados desde su aparición, ha llevado a su aprobación por parte de las agencias americana, europea y española del medicamento y a su inclusión en los últimos consensos como tratamiento de primera línea del aSHU. La respuesta observada era favorable en todos los tipos de aSHU, sin importar la mutación de base.

La recomendación de Eculizumab como tratamiento de primera línea es, si cabe, más fuerte en pacientes pediátricos, dada la dificultad que presentan para obtener accesos venosos de suficiente calibre.

En la práctica:

- Realizar ajuste de dosis para mantener CH50 < 10%.
- En caso de respuesta favorable, mantener el tratamiento, aunque no está claro durante cuánto tiempo.
- Aumenta el riesgo de infección por Neisseria meningitidis, por lo que se recomien-



da vacunación previa al tratamiento, también para *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, así como tratamiento antibiótico empírico, dada la imposibilidad de prevenir la infección por *Neisseria meningitidis* B.

3.2. Terapia plasmática:

3.2.1. *Infusión plasmática:* No suele ser eficaz, excepto en algunos casos de déficit completo de FH, y está limitada por la situación de hipervolemia.

3.2.2. *Recambio plasmático:* Ha sido el tratamiento de elección del aSHU hasta la aparición del Eculizumab, basado en opiniones de expertos, y sigue siendo la primera opción de tratamiento mientras el anticuerpo monoclonal no está disponible. El recambio plasmático eliminaría los factores mutantes del complemento, así como factores pro-inflamatorios y trombogénicos participantes en el daño endotelial. El 50% de los casos responden al tratamiento, siendo variable el porcentaje de remisión parcial o completa en función del defecto genético.

-El tratamiento de mantenimiento puede prevenir las recaídas y atenuar el desarrollo de ERET durante unos años.

-Respuesta según la alteración genética subyacente:

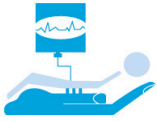
-Mutación MCP: No responde (no es una proteína circulante). El 90% de los episodios se resuelven con o sin terapia plasmática.

-Autoanticuerpos anti-FH: Buena respuesta, siendo posible un efecto rebote tras la suspensión del tratamiento, por lo que se recomienda asociar corticoides y/o inmunosupresores (Ciclofosfamida, Micofenolato mofetil, Rituximab).

-Recomendaciones prácticas:

-Inicio precoz (en las primeras 24 horas).

-Recambio plasmático de alto volumen: 60-75 ml/kg/sesión. Si no es posible, infundir PFC 10-20 ml/kg si la situación hemodinámica lo permite.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

-Frecuencia: Al inicio, 1 sesión/día durante 5 días. Una vez comprobada la mejoría (plaquetas $> 150.000/mm^3$, Hb estable, LDH normal), disminuir frecuencia a 5 días/sem durante 2 semanas y finalmente 3 veces/sem 2 semanas más.

-La función renal, aunque es deseable que mejore, no se puede considerar un criterio de modificación, ya que la lesión renal puede estar ya instaurada.

-La falta de respuesta en 3-5 días es indicación de retirada.

-Complicaciones:

-Hipotensión

-Hipocalcemia

-Trombosis del catéter

-Infección

-Reacción anafiláctica

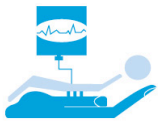
4) SHU SECUNDARIO:

En general, el tratamiento del SHU secundario se basa en el tratamiento de la causa y un tratamiento de soporte del SHU (fluidoterapia, hemoderivados, antihipertensivos...). No hay datos a favor de un tratamiento específico de este tipo de microangiopatía, aunque en caso de resistencia se deberían probar tratamientos como Eculizumab, terapia plasmática...

c) Tratamientos aún por desarrollar:

1) Prevención de la infección: El tratamiento actual no puede actuar sobre el mecanismo de producción de la lesión microvascular y la trombosis secundaria, por lo que es fundamental la prevención de las infecciones por STEC.

-Educación sobre medidas higiénicas para prevenir la transmisión.



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

-Vacunas:

-Vacuna frente a E. coli enterohemorrágica:

-Para administración a humanos: Dada la baja incidencia de la enfermedad, es poco probable que se generalice su administración.

-Para administración a ganado vacuno: Pendiente de demostrar el efecto de la vacunación del ganado sobre la incidencia de la enfermedad en humanos, pero parece prometedor.

-Vacuna frente a la toxina (Stx): No evitaría la infección ni la excreción de la bacteria, dando lugar a infección de nuevos sujetos, pero atenuaría la lesión orgánica.

-Vacuna antiadhesina: Vacuna basada en la conjugación del polisacárido O157 con la toxina de Pseudomona, cuyo objetivo es la lisis del inóculo en el intestino. Ha demostrado ser inmunogénica y segura, pero está en estudio.

2) Fármacos frente al efecto de la toxina:

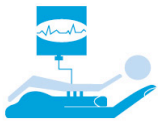
-Agonistas del receptor de Stx (Gb3) (Synsorb Pk): Agente sintético que se une al receptor de la Stx, impidiendo su acción. No ha demostrado disminuir la necesidad de diálisis, la duración de la misma ni la mortalidad asociada.

-Anticuerpos monoclonales neutralizadores de la toxina (STmAb): Anticuerpos frente a la subunidad A de la Stx2 (la toxina mantiene su capacidad de unión pero deja de ser tóxica). No testado en humanos.

-Inhibidores intracelulares de las toxinas (STmAb): La administración 48-72 horas después de la inoculación de STEC productora de Stx2 disminuye el desarrollo de SHU en ratones y cerdos.

3) Fármacos controladores de la cascada molecular patogénica:

-Inhibidores de la SAPK (proteína kinasa activada por el estrés, responsable de la inhibición de la síntesis proteica y, por lo tanto, de la apoptosis) (P38):



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

-Disminuye los niveles de IL-1b y TNF-alfa

-Disminuye la MAT y mejora la evolución renal en ratas.

-Fármacos antitrombóticos:

-Lepiradina: Previene el desarrollo de lesión renal en animales.

VIII. EVOLUCIÓN ESPERADA:

a) STEC-SHU:

La mortalidad actual se encuentra entre 1-4% y tiene lugar durante la fase aguda, en la mayoría de los casos. La afectación neurológica es la primera causa de muerte, seguida por insuficiencia cardíaca, hemorragia pulmonar, hiperpotasemia, perforación intestinal...

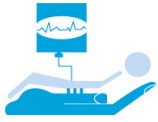
Una duración de la anuria mayor de 10 días se relaciona con un peor pronóstico desde el punto de vista renal, existiendo afectación renal, por lo general leve, en el 51% de los supervivientes. En caso de precisar diálisis durante más de 4 semanas, no es esperable la recuperación de la función renal. A pesar de la recuperación del aclaramiento de creatinina, la persistencia de proteinuria se relaciona con un riesgo aumentado de progresar a ERET entre 5 y 20 años después. No es frecuente la necesidad de trasplante renal.

Los pacientes con SHU presentan un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones digestivas (colecistitis, pancreatitis, estenosis colónicas...), diabetes mellitus...

La afectación neurológica se relaciona con enfermedad renal grave, siendo causa de muerte en el 17% de los casos y de secuelas graves en el 23%.

b) pnSHU:

Los casos inducidos por neumococo, que cursan en un contexto de infección sistémica severa, se relacionan con una mayor mortalidad (30-50%) así como con un mayor



SECIP

SOCIEDAD Y FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS

índice de complicaciones, tanto renales como extrarrenales.

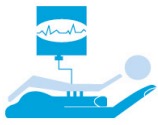
c) aSHU:

La mortalidad es del 2-10%.

El 30% progresa a ERET en el primer episodio y el 50% presenta recaídas, especialmente frecuentes en los casos de MCP-SHU, aunque con mejor conservación de la función renal a los 5 años.

El déficit de factor H es el que presenta un peor pronóstico (60-70% de mortalidad o progreso a ERET en el primer año), aunque es similar el de los déficits de C3 y factor B.

El 30% de los casos de anticuerpos anti factor H progresan a ERET a los 3 años del episodio, mejorando el pronóstico con un tratamiento precoz.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- 1) Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney International* 2001; 60:831-846.
- 2) Chirag RP, MD, PhD, Devarajan P, MD. New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(Suppl):S159-S165.
- 3) Scheiring J, Andreolli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23:1749-60.
- 4) Bitzan M. Treatment options for HUS secondary to *Escherichia coli* O157:H7. *Kidney International* 2009; 75(Suppl 112):S62-S66.
- 5) Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; 169:7-13.
- 6) Loirat Ch, Saland J and Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012; 41:e115-e135.
- 7) Campistol JM, Arias M, Ariceta G, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia* 2013;33(1):27-45
- 8) Nester CM. Multifaceted hemolytic uremic syndrome in pediatrics. *Blood Purif* 2013; 35:86-92.
- 9) Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS and Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:203-208.
- 10) Joseph C and Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25:209-215.