

# Síndrome hemolítico urémico:

*un trabajo en equipo de Nefrología y UCIP*

Sesiones Clínicas Multicéntricas SPAOYEX

20 abril 2021

Vianor Pablo Silvero Enríquez.

*UCI Pediátrica y Neonatal.*

*Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz.*

*Hospital Materno-Infantil.*

SHU

A stylized, semi-transparent anatomical illustration of a kidney is shown in the background. The kidney is rendered in shades of red and pink, with internal structures like the renal cortex and medulla visible. Overlaid on the right side of the kidney is the text 'SHU' in a large, white, outlined font. The background of the entire slide is a gradient of blue and teal, with some abstract, glowing circular patterns.

# 1 Introducción

## Microangiopatías trombóticas (MAT)

Comparten manifestaciones **clínicas** y sustrato **anatomopatológico**, diferenciándose en su **etiología y fisiopatología**

**Anemia hemolítica** no inmune

Esquistocitos    ↑ LDH    ↓ Haptoglobina

**Plaquetopenia** (<150.000/mm<sup>3</sup>)

Afectación de **órgano diana**

Daño al **endotelio vascular** de arteriolas y capilares

Desprendimiento de células endoteliales

Obstrucción de los vasos por trombos plaquetarios

SHU

**Síndrome Hemolítico Urémico**

PTT

**Púrpura Trombocitopénica Trombótica**

SHU es la **principal causa de daño renal agudo** (intrínseco) en la infancia:  
1 de cada 100.000 niños/año, con un pico de incidencia en **<5 años**.

## 2 Clasificación

SHU D+ vs. SHU D-

30% de SHU atípico pueden presentarse con diarrea previa  
Cambio de clasificación (KDIGO):

**Fisiopatología**

# 2 Clasificación

## PTT

Déficit grave (<10%) de la actividad **ADAMTS-13**, una metaloproteasa que fragmentaría los multímeros del factor de von Willebrand, resultando en un estado protrombótico.

Excepcional en niños, más frecuente en adultos (primer caso descrito en niño de 16 años).

Mayor afectación **neurológica** que renal, a veces puede no estar presente.

Más trombopenia, pero con más tendencia trombótica que hemorrágica.

Síndrome Hemolítico Urémico

## STEC SHU

### Toxinas

*E. Coli* productor toxina Shiga:

**O157:H7**

(el más frecuente en Pediatría)

**O104:H4**

(brote Alemania 2011)

*Shigella Dysenteriae* tipo 1  
*Citrobacter freundii*

## SHU ATÍPICO (SHUa)

- **Infección por neumococo.**
- Infección VIH, H1N1, VEB, CMV, hepatitis...
- Tumores.
- Autoinmunes.
- Fármacos.
- Alteración metabolismo cobalamina C.

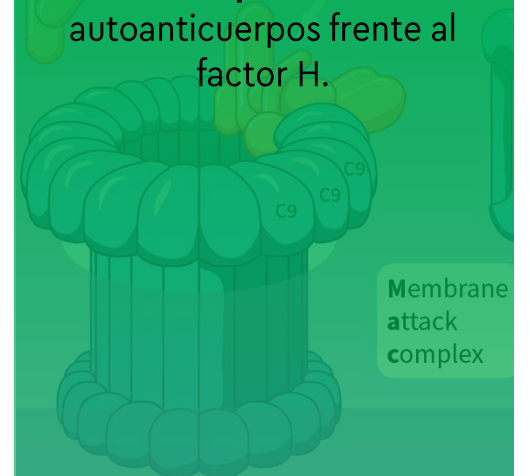
Trastornos en la **regulación de la vía alterna** del complemento. Sólo un 10%, pero de evolución más grave.

### Genético:

mutaciones en el factor H, MCP, factor I, C3 o factor B.

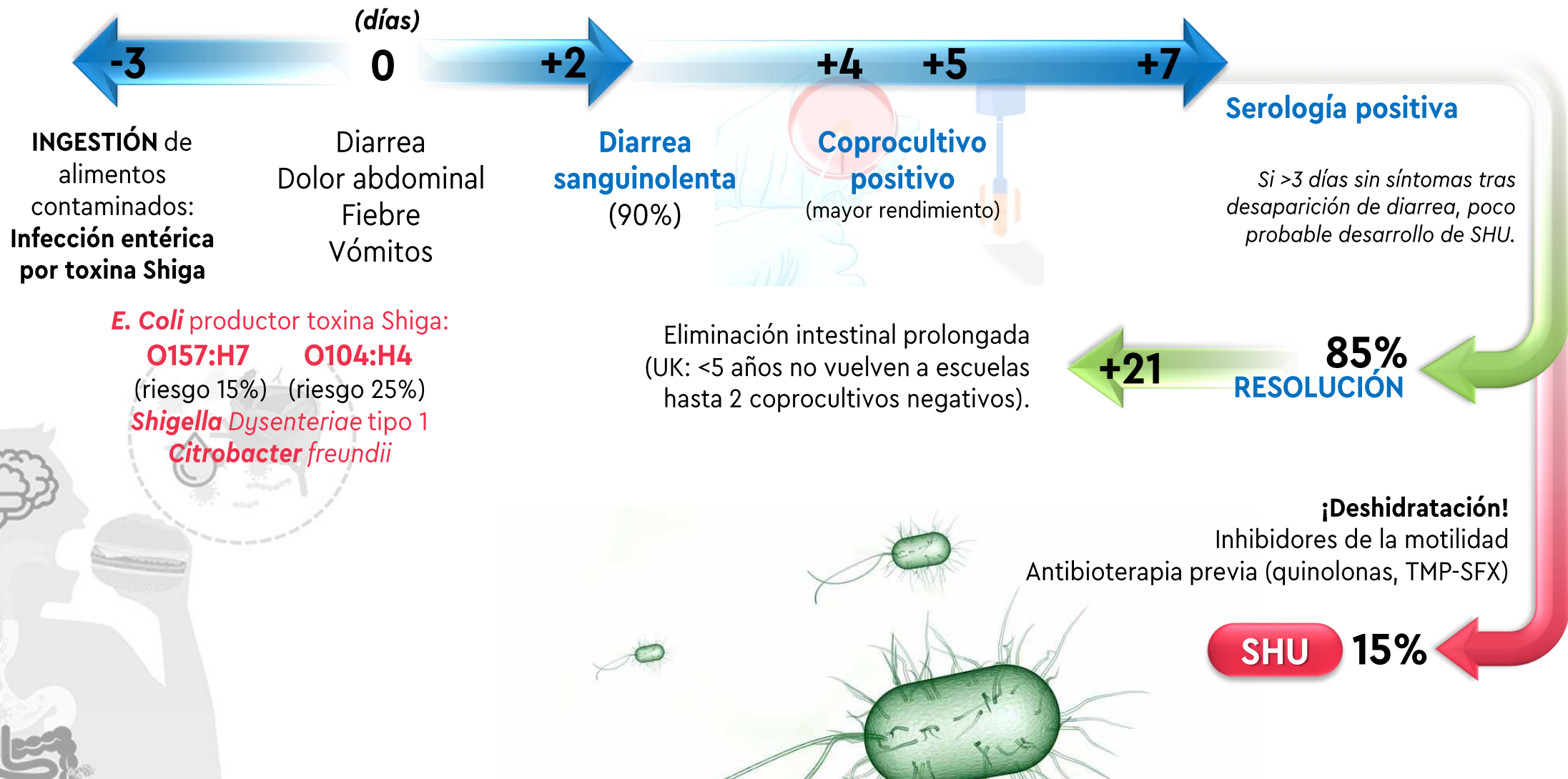
### Adquirido:

autoanticuerpos frente al factor H.

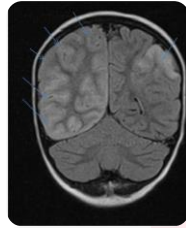


# 3 STEC-SHU

90% de los casos de SHU, especialmente en <5 años y con un pico de incidencia en verano.



# 3 STEC-SHU



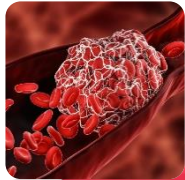
## NEUROLÓGICO

Encefalopatía, epilepsia, coma, hemiparesia, ceguera cortical. Contribuida por HTA e hiponatremia.



## ENDOCRINOLÓGICO

Intolerancia a los HdC  
Diabetes



## HEMATOLÓGICO

Anemia, trombopenia (pero más trombosis que hemorragia)...

## GASTROINTESTINAL

Necrosis, perforación, estenosis, pancreatitis, hepatitis...

Mortalidad **3-5%**, pero...morbilidad a largo plazo **30%**



## CARDIOVASCULAR

Isquemia, insuficiencia cardíaca y aumento enzimas cardíacas.

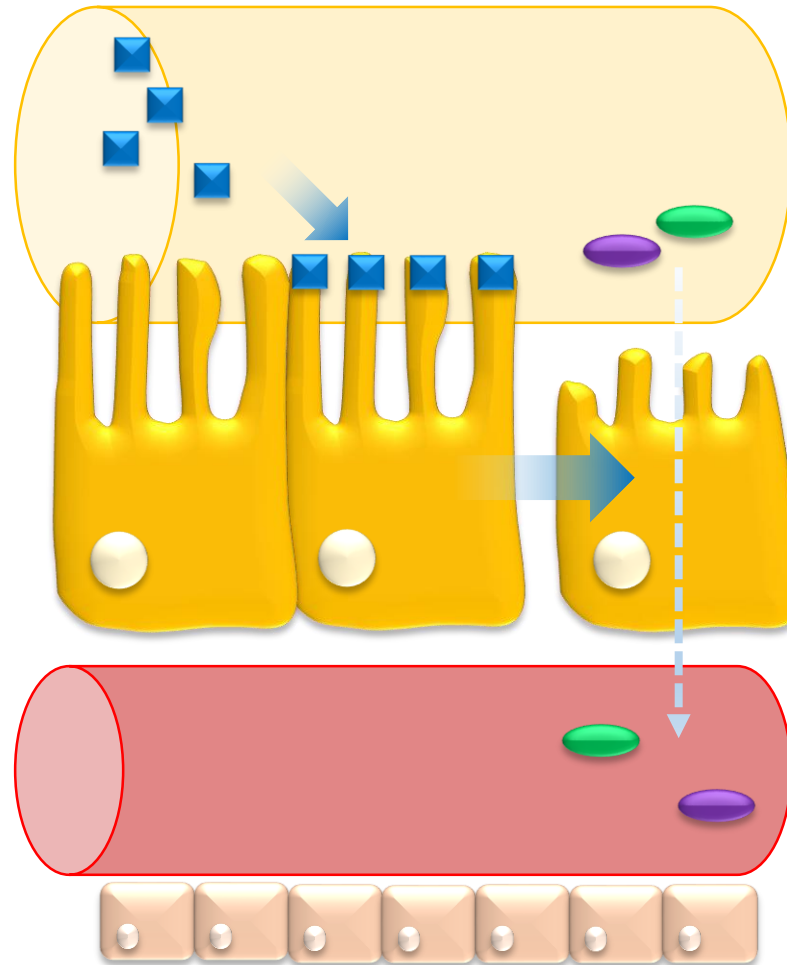
## RENAL

Descenso de filtrado, edemas, HTA, proteinuria, uremia, trastornos iónicos...

# 3 STEC-SHU · **Fisiopatología**

STEC posee genes que codifican:

- ✓ Intimina **I**
- ✓ Stx1 **Stx1**
- ✓ Stx2 **Stx2**



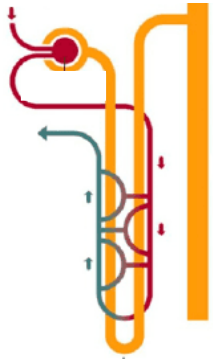
La intimina se adhiere al enterocito y **daña las vellosidades intestinales**

Absorción rápida de las toxinas secretadas pasando al torrente circulatorio

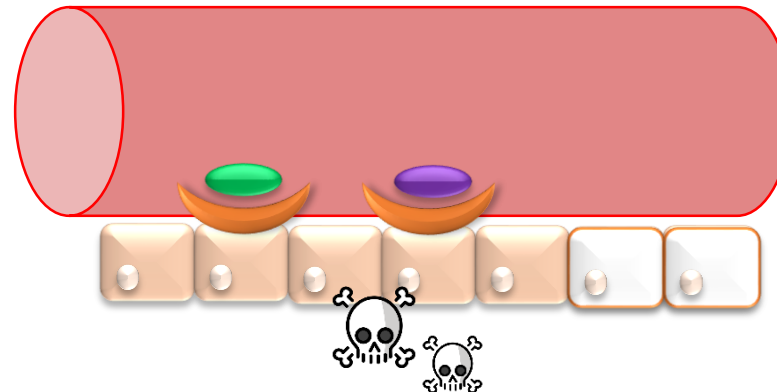
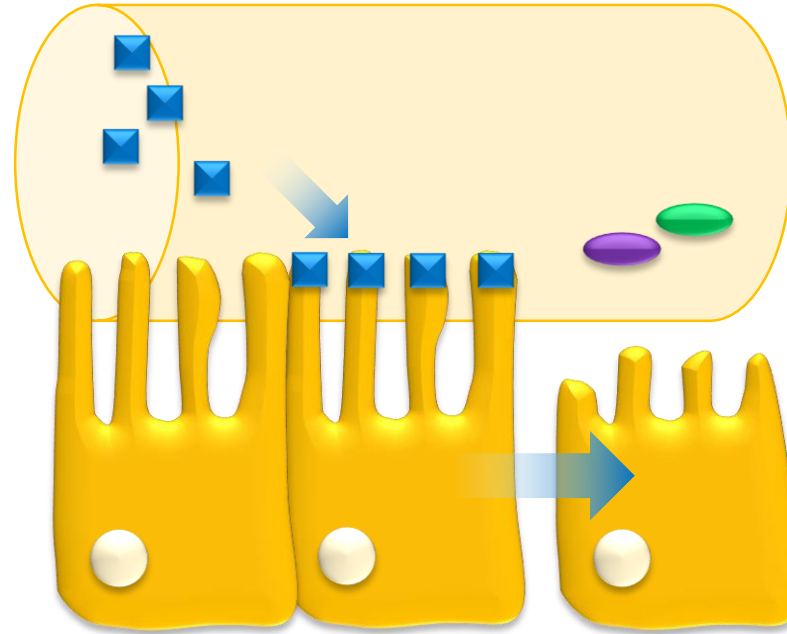
# 3 STEC-SHU · **Fisiopatología**

STEC posee genes que codifican:

- ✓ Intimina **I**
- ✓ Stx1 **Stx1**
- ✓ Stx2 **Stx2**



Adherencia de las toxinas a la célula endotelial por **receptor GB3**, también presente en el **túbulo**



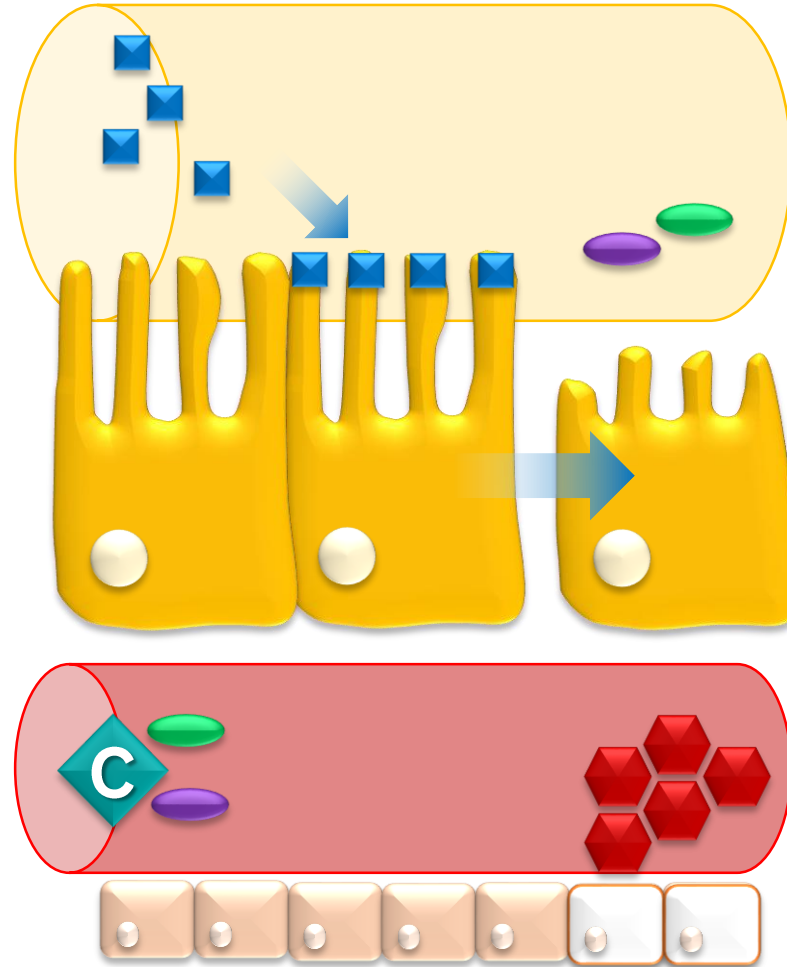
Toxina bloquea la síntesis proteica y termina produciendo **muerte celular**.



# 3 STEC-SHU · **Fisiopatología**

STEC posee genes que codifican:

- ✓ Intimina **I**
- ✓ Stx1 **Stx1**
- ✓ Stx2 **Stx2**



Las toxinas además producen lesión endotelial directa por activación del complemento (aumento de CAM) y disminución de C3 alterando la actividad reguladora del factor H.

El endotelio lesionado favorece la **adherencia y agregación plaquetaria**, formando **trombos**, que ocluyen luz vascular y causan **anemia hemolítica microangiopática** y **trombopenia**.

# 3 STEC-SHU · Diagnóstico

## Analítica

### Anemia (<9 g/dL)

**Regenerativa:** ↑Reticulocitos y esquistocitos en SP >1%

**Hemolítica:** ↓Haptoglobina, ↑bilirrubina indirecta, ↑LDH

**No inmune:** Coombs directo NEGATIVO

**¡ojo!** POSITIVO si 2º a **neumococo**.

### Trombopenia

<150.000/mm<sup>3</sup> (normalmente <60.000) y coagulación normal

### Daño renal

↑ Urea, creatinina (¡ojo! Analítica va "por detrás" de la IR).  
HipoNa, HiperK, acidosis metabólica. Hiperuricemia desproporcionada.

Hematuria, Proteinuria, Hipervolemia (HTA con activación SRAA)

Alteración transaminasas, amilasa y lipasa. **Leucocitosis** con desviación izquierda relaciona con **peor pronóstico**.

ADAMTS-13: No de Urgencias. Si **creatinina >1'7 mg/dL** y **>30.000 plaq/mm<sup>3</sup>**, probablemente no tiene un déficit severo.

## Identificación



Coprocultivo o frotis rectal  
+  
Detección Stx1 y Stx2 en heces (más duración de toxinas que en plasma).

Serología IgA o IgM cuando las muestras en heces son negativas por **recogida tardía**

# 3 STEC-SHU · Tratamiento



**Tratamiento de soporte**



**Hemoderivados**



**Tratamiento daño renal agudo**

Evolución depende de:

- Manejo de líquidos en primeras horas.
- Reconocimiento precoz de complicaciones.

Pronóstico: la mayoría recuperan totalmente la función renal, pero 30% secuelas a largo plazo, y 5% severas (relacionadas con **oligoanuria prolongada >5-7 días** y leucocitosis).  
Mortalidad 3-5% por complicaciones extrarrenales.

# 3 STEC-SHU · Tratamiento



## Tratamiento de soporte

- **Analgesia:** Evitar AINEs e inhibidores de motilidad intestinal.
- **Fluidoterapia y líquidos:** Evitar sobrecarga, tras estabilización, diuresis y pérdidas insensibles. Balance hídrico estricto.
- **Corticoides:** No han demostrado disminuir tiempo de depuración extrarrenal ni crisis.
- **Plasmaféresis:** No recomendado actualmente, tampoco con clínica neurológica grave.
- **Antibióticos:** No de rutina, sólo si signos de infección severa, evitar liberadores de toxinas (*trimetoprim*, *quinolonas*).
- **Eculizumab:** No de rutina. Individualizar si evolución crítica o prolongada (implicación de complemento o trigger SHUa).
- **Quelantes o bloqueo de toxinas:** estudiado en modelos animales, por el momento sin efecto en práctica clínica.

# 3 STEC-SHU · Tratamiento



## Hemoderivados



### Concentrado de Hematías

Sólo si **<6-7 g/dL** o **>7** con repercusión hemodinámica, con volúmenes bajos (10 mL/kg) y control estricto hemodinámico. Riesgo de hiperpotasemia y sobrecarga para un riñón oligoanúrico.



### Plaquetas

**No** profiláctico: **forma más microtrombos y agrava la trombosis.** Considerar para procedimientos (mantener **>30.000/mm<sup>3</sup>**) y si sangrado activo. Estudio retrospectivo: **<13.000/mm<sup>3</sup>** no sangrados incluso durante colocación de catéter de hemodiafiltración o diálisis peritoneal.

# 3 STEC-SHU · Tratamiento



## Tratamiento del Daño Renal Agudo



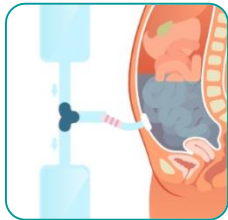
### Hipertensión arterial:

Calcioantagonistas (amlodipino VO, nicardipino IV).  
**Evitar IECAs y ARA-2** (disminución flujo renal).



### Diuréticos de asa

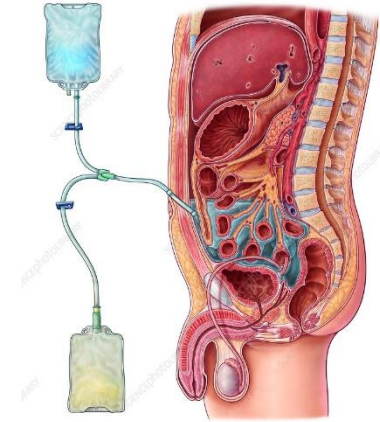
Empleados, pero no han demostrado evitar evolución a fallo renal ni aumentar supervivencia.



### Depuración extrarrenal

40-60% por STEC, 60-85% por neumococo.  
Indicadas si:

- Alteraciones hidroelectrolíticas graves.
- Uremia >200 mg/dL o síntomas.
- Sobrecarga de volumen sin respuesta a diuréticos.



Diálisis peritoneal aguda



Hemo(dia)filtración



Hemodiálisis

# 3 STEC-SHU · Tratamiento

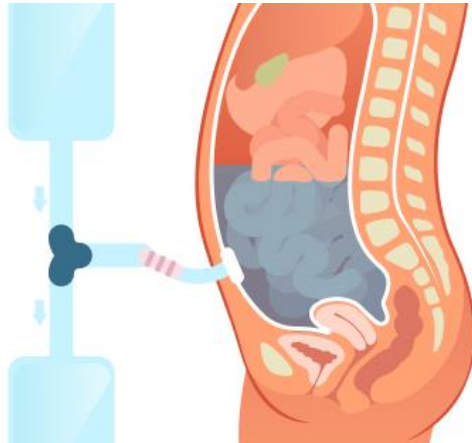


## Difusión/diálisis

Movimiento de soluto por  $\Delta$  Concentración

## Filtración

Movimiento de agua por  $\Delta$  Presión



## Diálisis peritoneal

Indicación principal en pacientes pediátricos. Intercambio de agua y solutos usando el **peritoneo** como membrana semipermeable con fluidos con osmolaridad variable gracias a gradiente de concentración por glucosa.



## Objetivo de TDEC:

manejo de líquidos, mejorar medio interno y permitir una adecuada nutrición, guiados por **urea**.  
>21 días de TCRR: más riesgo de secuelas a largo plazo.

## Tratamiento del Daño Renal Agudo: Depuración extrarrenal



## Hemodiafiltración

Hace pasar sangre por filtro que, por gradiente de presión (filtración) extrae agua, y por gradiente de concentración (diálisis) extrae solutos. Rápida, predecible, precisa catéter de gran calibre. **Más adecuada para paciente inestable**, necesidad de balance negativo rápidamente o complicaciones abdominales.

# 4 SHU secundario a *Streptococcus pneumoniae*

Sólo un **5%** de los SHU no-STEC.

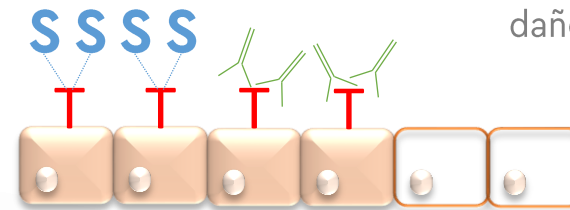
Si infección por neumococo, riesgo SHU **0'4-0'6%**  
(especialmente <2 años)

Ojo, también producen neuraminidasa  
*Clostridium*, *Vibrio*, *Actinomyces* e *Influenza*

Más relacionado con **neumonía y empiema** que con meningitis.  
SHU aparece entre **3 y 10** días después.

- Más **anuria**.
- Más necesidad de **depuración** (sobre todo como HDF).
- Más necesidad transfusional.
- Peor pronóstico: 23% ERC, 25% HTA o proteinuria, más probable necesidad de trasplante.

**Neuraminidasa** del  
neumococo elimina ácido  
siálico de la membrana celular



**Poliaglutinación** (Coombs  
directo POSITIVO), hemólisis,  
daño celular

Exposición de antígeno T

Pérdida de sitios de  
unión del factor H que  
regularía vía alternativa  
de complemento

Síndrome  
Hemolítico  
Urémico



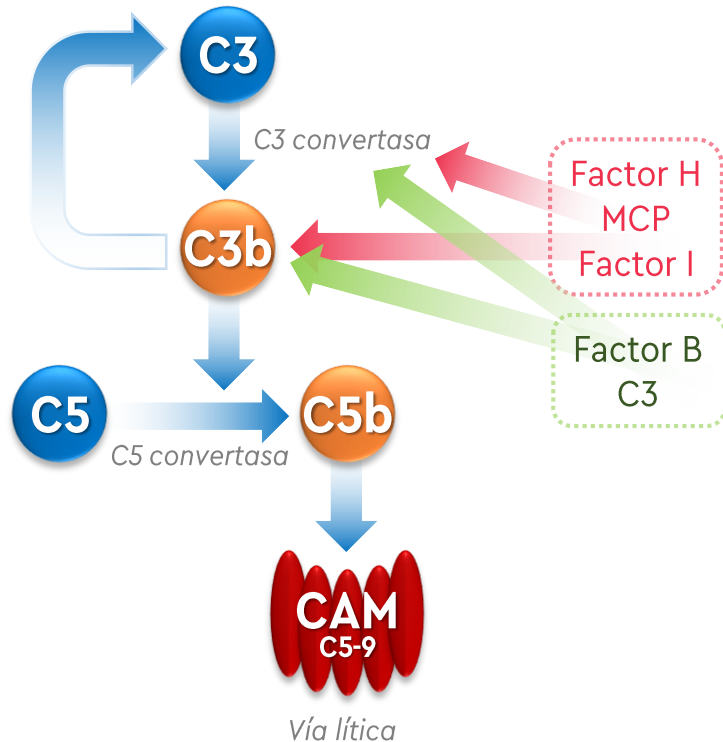
**90% con Coombs directo  
POSITIVO**

- Antibioterapia: cefotaxima ( $\pm$ vancomicina si meningitis).
- **Evitar uso de plasma fresco** (IgM natural disuelta).
- Si precisa concentrado de **hematíes: lavados**.
- Cebados de filtro en TCRR: evitar sangre sin lavar.
- Casos graves: intercambio plasmático reponiendo con seroalbúmina y no con plasma.
- Eculizumab en algunos casos por activación del complemento, pero aún sin ensayos que evalúen efectividad.



# 5 SHU atípico primario (SHUa)

Causado por **alteraciones genéticas** que modifican la actividad del complemento, aunque en un 30% no llega a detectarse mutación en los genes conocidos relacionados. Suponen un **10% de todos los SHU**, con un cuadro clínico más brusco, más grave y más tórpido que STEC-SHU.



Afectación renal predominante, pero **neurológica** y cardiovascular más frecuente.

Menos habituales síntomas gastrointestinales, pero hasta un **30% asocian diarrea previa sin que invalide el diagnóstico.**

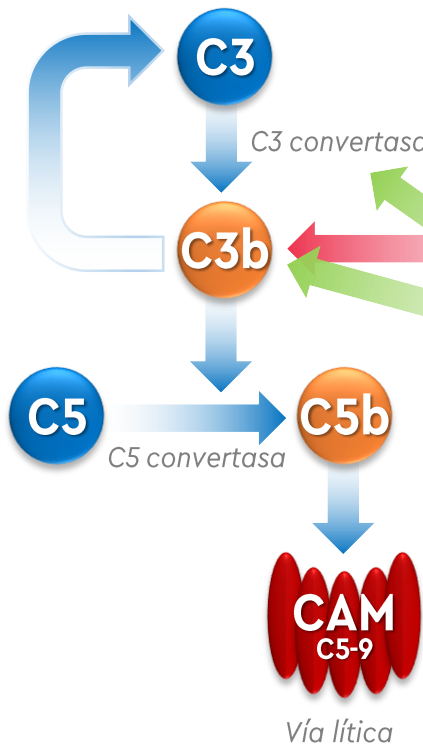
Objetivo: sospecha precoz en primeras 24-48h, la probabilidad de recuperación de función renal es mayor cuanto antes se inicie tratamiento.

- ✓ Pruebas de infección G-I negativas.
- ✓ ADAMTS-13 >10%.
- ✓ Exclusión enfermedad neumocócica.
- ✓ **Edad <6 meses.**
- ✓ Afectación neurológica o hemodinámica severas.
- ✓ Historia familiar o recurrencias.



# 5 SHU atípico primario (SHUa)

Pronóstico: **ERC y mortalidad** mayores en mutación del factor H y mutación de C3 (>50%). Menores en mutaciones de MCP (10%).



<b>Auto Ac FH</b>	6%
<b>Factor H</b>	20-30%
<b>MCP (CD46)</b>	5-15%
<b>Factor I</b>	4-10%
<b>C3</b>	2-10%
<b>Factor B</b>	1-4%

Factor H: Incluso desde nacimiento. Más frecuente. HTA más grave, mal pronóstico, progresión más rápida a ERC, recidiva tras trasplante.

MCP: Mayores de 1 año. Recurrencias. Pronóstico renal bueno, remisión 80%.

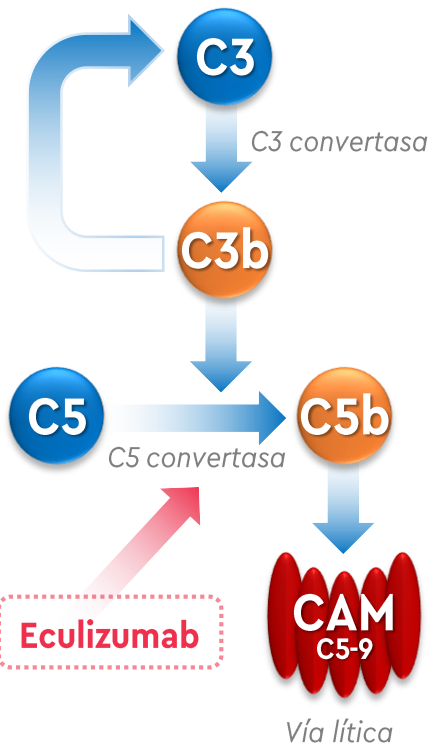
En general, no se requiere biopsia renal.

Se detecta disminución de C3 en sangre periférica en un 30-40% de los casos: es decir, **que C3 sea normal, NO descarta un SHU atípico.**

# 5 SHU atípico primario (SHUa)

## Eculizumab (2011)

Anticuerpo monoclonal que bloquea C5 e impide formación de CAM. **Revierte afectación renal y hematológica.** Administración **precoz** tras diagnóstico de sospecha y tras descartar PTT, STEC-SHU y causas secundarias. Efecto desde 1ª dosis.



### Ojo: ¡revisar vacunación previa!

Meningococo ACWY135  
Meningococo B  
Neumococo y HiB  
¿Profilaxis penicilina?

¿Uso en STEC-SHU?

Hay una activación **TEMPORAL** del complemento.

3 pediátricos tratados con eculizumab con síntomas neurológicos graves (resolución 24h) y diálisis (finalizan TDEC 21 días).  
Uso en brote Alemania 2011: sin éxito.

Actualmente 2 EC en pediatría:  
ECUSTEC y ECULISHU.

Peso	1ª Dosis
5-10 kg	300 mg
10-40 kg	600 mg
>40 kg	900 mg



Control: bloqueo CH50 <10%  
(aún no niveles plasmáticos)



Administración semanal/quincenal  
¿Duración? 4.600 €/vial 300 mg

# 6 Esquema de diagnóstico

↓↓Hb, ↑LDH, esquistocitos, ↓Plaquetas

**MAT**

Coagulación alterada,  
↓fibrinógeno y ↑dímero D

**CID**

ADAMTS-13 <10%,  
clínica **neurológica**

**PTT**

Predominio  
clínica **renal**

**SHU**

Cultivo + a STEC  
Shigatoxinas en heces

**STEC-SHU**

**SHUa**

Alteración  
metabolismo  
cobalamina

↑Homocisteína  
↓Metionina  
↑Metilmalónico

Autoinmunes

ANA  
Anti-DS DNA  
Antifosfolípidos  
Anti-SCL70  
ACA

Inducido por  
fármacos

Asociado a  
trasplante de  
MO o órgano  
sólido

Asociado a  
infección

**Neumococo**  
VIH  
Influenza  
VEB, CMV

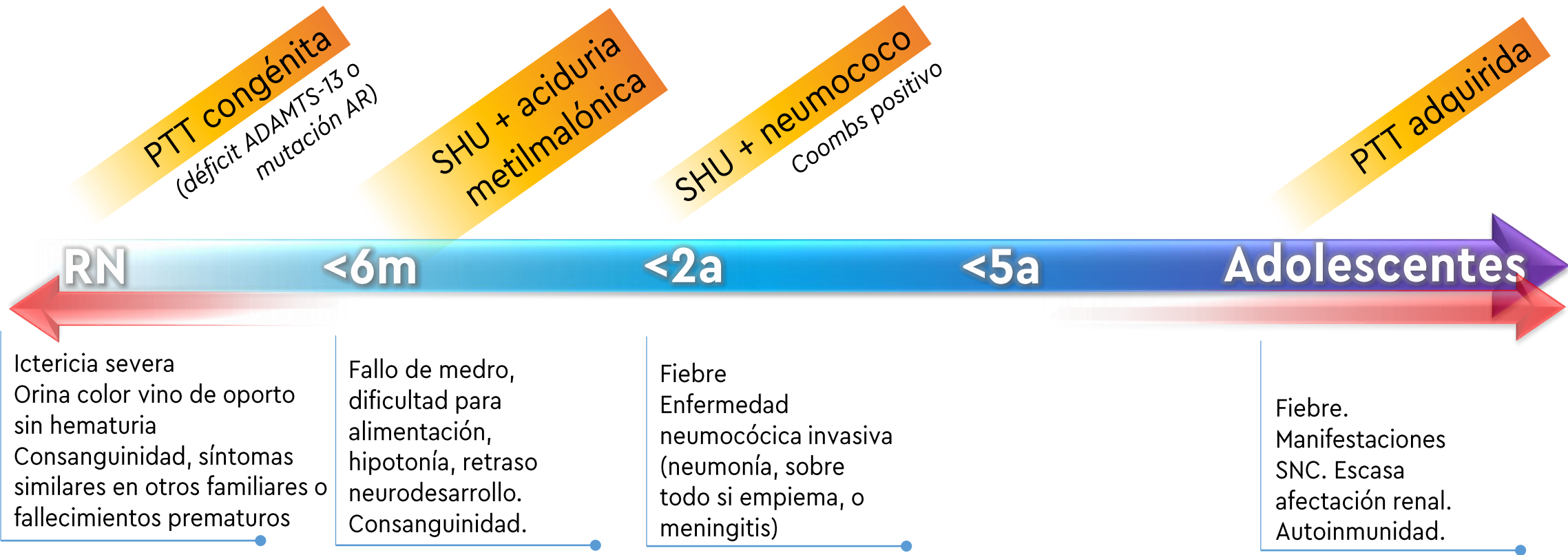
Asociado a  
malignidad

Ac antifactor H

**SHUa PRIMARIO**

C3, C4, factor H y factor I,  
Ac antifactor H, CD46.  
Estudio genético de  
complemento y DKGE

# 6 Esquema de diagnóstico (1)



# 6 Esquema de diagnóstico (2)



## SHU atípico:

**Todas las etapas:** Diarrea previa no obligatoria pero cualquiera de:

- <6 meses o >5 años.
- Inicio insidioso.
- Recaídas.
- SHU postrasplante.
- Embarazo (postparto).
- SHU familiar no sincrónico.
- Sospecha SHU previo sin origen claro.

Diarrea sanguinolenta. Viajes a zonas endémicas para STEC o Shigella.



# 7 Nuestros datos

Enero 2008 a Diciembre 2020



Ingreso en UCIP

**9**  
pacientes

7 pacientes precedidos de **diarrea enteroinvasiva**

2 *Clostridium*

1 paciente precedido de neumonía **neumocócica**

1 paciente detectada alteración del **complemento** (mutación factor H)

No distribución estacional.

**Edad:** 26 meses.

12m

10a

**Sexo:** 43% varones, 57% mujeres.

**Estancia** en la unidad:

DÍAS

9'4

4

24



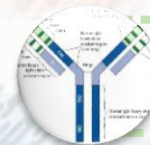
100% precisó transfusión CH  
(Hb mínima media 6'4 g/dL)



100% presentó HTA  
(pero sólo 57% precisó antihipertensivos)



5 de los 9 pacientes precisaron depuración extrarrenal  
(todos como diálisis peritoneal)



2 tratamientos con eculizumab  
(C3 bajo con mutación del factor H y Clostridium grave)



# 8 Mensajes para llevar a casa

- La MAT reúne anemia hemolítica microangiopática no inmune, plaquetopenia y lesión en órgano diana. La más frecuente en Pediatría es el SHU.
- La mayoría de casos de SHU se producen por infección gastrointestinal por E. Coli productor de Shigatoxinas, responsables de la clínica.
- El Coombs directo es negativo generalmente, salvo en el SHU por neumococo, que es positivo por poliaglutinación con el antígeno T tras ser expuesto por la actividad neuraminidasa.
- Su pronóstico es relativamente bueno con tratamiento conservador: tras corregir deshidratación de fase de diarrea, ser juicioso con fluidoterapia; precaución con hemoderivados, vigilar función renal y cuando se precise, iniciar depuración extrarrenal (diálisis peritoneal o hemodiafiltración).
- El SHU atípico está causado por alteraciones en la vía alternativa del complemento, que provocan su permanente activación, normalmente por mutaciones genéticas en las proteínas encargadas de su regulación.
- Que haya pródromos diarreicos no excluyen un SHUa (hasta 30%).
- El tratamiento con eculizumab ha cambiado el pronóstico del SHUa, bloqueando el complemento. Exige comprobar adecuada inmunización, y a veces, profilaxis antibiótica. Retrasar su inicio compromete la recuperación de la función renal.
- **Trabajar en equipo** entre todas las especialidades implicadas repercutirá en una mayor calidad del manejo de estos pacientes. *Juntos somos más que la simple suma de las partes.*





# B Bibliografía

- Campistol J, Arias M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de Consenso. Nefrología 2015;35(5):421-447.
- Loirat C, Fakhouri F, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol 2015. doi: 10.1007/s00467-015-3076-8.
- Loirat and Frémeaux-Bacchi. Atypical hemolytic Uremic Syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:60.
- Martínez de Azagra A, Iglesias MI, Belda S. Protocolo de microangiopatía trombótica. Síndrome Hemolítico-Urémico. Protocolos diagnóstico-terapéuticos SECIP. 2020.
- Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. Arch Dis Child 2018;103:285-291.
- Basnayake et al. Atypical hemolytic Uremic Syndrome: a case report. Journal of Medical Case Reports (2020) 14:11
- Zuber J, Fakhouri F, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012 Nov;8(11):643-57. doi: 10.1038/nrneph.2012.214. PMID: 23026949.
- De Ville de Goyet M, Detaille T et al. Typical or Atypical Hemolytic Uremic Syndrome and the Use of Eculizumab: 4 Illustrative Cases. J Pediatr Hematol Oncol 2019;41:e459-e462.
- Viteri V, Saland JM. Hemolytic Uremic Syndrome. Pediatrics in Review 2020; 41; 213.
- Hogg R. "Disproportionate" hyperuricemia in children with hemolytic uremic syndrome (HUS): should we regard this as a "medical emergency"? Pediatric Nephrology (2020) 35:2205-2210.
- Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC HUS). Pediatric Nephrology (2019) 34:2495-2507.
- Werner K, Evelyn D, et al. A devastating case of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome associated with extensive cerebral infarction; why we need to do better, Acta Clinica Belgica, (2018) 73:2, 151-155.
- Copelovitch L. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol (2008) 23:1951-1956.
- Camacho JM, Rosa V, Milano G. Síndrome hemolítico-urémico. An Pediatr Contin. 2013;11(4):187-96.

# Síndrome hemolítico urémico:

*un trabajo en equipo de Nefrología y UCIP*

Sesiones Clínicas Multicéntricas SPAOYEX

Agradecimientos:

- Al equipo de Nefrología Pediátrica: Dra. Marta Carrasco, Dra. M. Ángeles Expósito y Dra. E. Hidalgo Barquero.
- Al equipo de UCI Pediátrica y Neonatal: Dr. Ramón Hernández y Dra. Lara Santiago.
- A la comunicación de Dra. María Rivas.

**¡Gracias por vuestra atención!**

