

Síndrome urémico hemolítico del adulto

Micaela B. Viciconte[✉] y Lucas Fernández Otero[✉]

Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires. Argentina

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico (SUH), descrito en 1955, se caracteriza por la tríada de anemia hemolítica no inmunomediada, trombocitopenia y lesión renal aguda. En su patogenia interviene la toxina *Shiga*, producida con mayor frecuencia por *E. coli* O157:H.

Puede manifestarse a cualquier edad, aunque es infrecuente en adultos, y se desarrolla en forma esporádica o en brote. Se presenta con un cuadro de dolor abdominal, diarrea, fiebre y vómitos. Puede afectar el sistema nervioso central, pulmones, páncreas y corazón.

En adultos, el síndrome evoluciona tras un período de incubación de 1 semana posterior a la diarrea y tiene alta morbilidad, a diferencia de los casos pediátricos.

Presentamos el caso de una paciente adulta, que cursó internación por síndrome urémico hemolítico.

Palabras clave: diarrea, adulto, síndrome urémico hemolítico.

Adult hemolytic uremic syndrome

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS), described in 1955, is characterized by the triad of non-immune mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Shiga toxin, produced most frequently by *E. coli* O157:H, is involved in its pathogenesis.

HUS can manifest at any age, although it is rare in adults and develops sporadically or in outbreaks. HUS presents with a picture of abdominal pain, diarrhea, fever and vomiting. It can affect the central nervous system, lungs, pancreas, and heart.

In adults, the syndrome evolves after an incubation period of 1 week after diarrhea, with high morbidity and mortality, unlike pediatric cases.

We present the case of an adult patient who was hospitalized for hemolytic uremic syndrome.

Key words: diarrhoea, adults, hemolytic uremic syndrome.

PRESENTACIÓN DE CASO

Una mujer de 64 años extabaquista es admitida con dolor abdominal generalizado de 3 días de evolución. Veinticuatro horas previas al ingreso, la paciente agregó vómitos y diarrea sanguinolenta. Entre sus antecedentes médicos presentaba obesidad grado I, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En el laboratorio se constató: Leucocitosis 14 300 mm³, Hematocrito 46,4%, Hemoglobina 15,5 g/dL, Creatinina 0,74 mg/dL, Uremia 22 mg/dL, plaquetas 371 000 mm³, Amilasemia 18, CPK 99, LDH 264, Ácido láctico 1,09 y Hepatograma sin alteraciones.

Una tomografía abdominopélvica con contraste mostró colitis segmentaria a nivel del colon ascendente y transversal (Fig. 1).

Autor para correspondencia: micaela.viciconte@hospitalitaliano.org.ar, Viciconte MB.

Recibido: 14/10/22 Aceptado: 15/02/23 En línea: 31/03/23

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v43i1.193>

Cómo citar: Viciconte MB, Fernández Otero L. Síndrome urémico hemolítico del adulto. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2023;43(1):17-20.

Inició antibioticoterapia empírica con ceftriaxona y ornidazol ante la sospecha de gastroenterocolitis infecciosa. Completó 7 días de antibióticos, tolerando la dieta y disminuyendo las deposiciones. El coprocultivo y el examen parasitológico de materia fecal no evidenciaron patógenos de relevancia.

Siete días después de la admisión, la paciente presentó insuficiencia renal aguda no oligúrica (Fig. 2) e hipertensión arterial de difícil manejo, requiriendo tres fármacos para su control (enalapril, amlodipina y lercanidipina). El laboratorio mostró anemia y trombocitopenias no presentes al ingreso. Ante este cuadro se plantearon los diagnósticos diferenciales de fallo renal por deshidratación secundaria a la diarrea; nefrotoxicidad debido a los fármacos iniciados, incluida la nefritis intersticial por antibióticos, y nefrotoxicidad debida a antiinflamatorios no esteroides (AINE).

El diagnóstico de microangiopatía trombótica se sustentó en la presencia de anemia y plaquetopenia acompañada de hipertensión arterial (Fig. 3).

En ese contexto clínico tomó relevancia el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico (SUH) del adulto. Se solicitó un frotis (extendido) de sangre periférica que mostró 5% de esquistocitos. En un análisis de orina de 24 horas se observó proteinuria de 1,3 g/L.

Se realizó un examen de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple en tiempo real (*filmarray*) en

heces, con resultado *positivo* para *E. coli* productora de toxina *Shiga*.

Dados el cuadro clínico y los parámetros analíticos y microbiológicos, se llega al diagnóstico definitivo de síndrome urémico hemolítico del adulto.

Se inició tratamiento con plan amplio de hidratación parenteral, que evolucionó como clínicamente estable, disminuyendo la actividad hemolítica y mejorando la función renal, sin requerimiento de hemodiálisis.

Tras 20 días de internación se le otorga el alta médica, con buena evolución clínica posterior. En el laboratorio, dos meses después del alta, se observa normalización de hematocrito, plaquetas y función renal. Controló asimismo la hipertensión arterial con monoterapia (amlodipina).

Este estudio fue conducido de acuerdo con los lineamientos asentados por la Declaración modificada de Helsinki.

DISCUSIÓN

La infección por *Escherichia coli* productora de toxina *Shiga* es una enfermedad ambiental transmitida por alimentos o el agua, que causa diarrea sanguinolenta. Es endémica en la Argentina, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), y desarrolla alrededor de 5000 infecciones por año. Es la primera causa de insuficiencia renal en niños y motivo del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes.

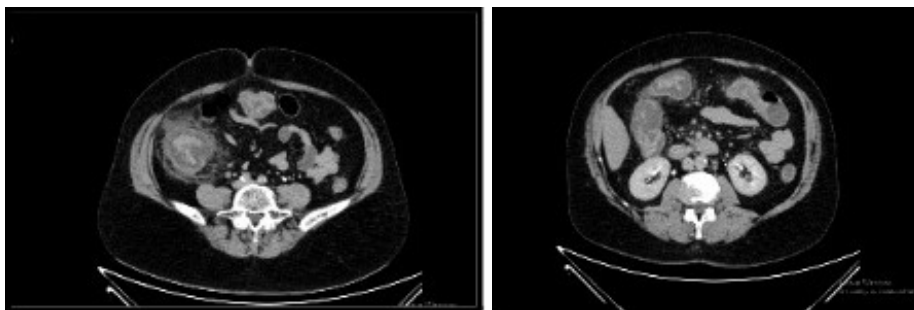


Figura 1. Tomografía computarizada.

Días de internación	Día 7	Día 14	Día 28	Día 35
Hemoglobina	11,1 g/dL	7,4 g/dL	9 g/dL	9 g/dL
Hematocrito	32,40%	21,10%	26%	26%/40%
Creatinina	1,58 mg/dL	2,82 mg/dL	3,26 mg/dL	2,02 mg/dL
Uremia	52 mg/dL	87 mg/dL	64 mg/dL	56 mg/dL
Plaquetas	90 000 mm ³	301 000 mm ³	440 000 mm ³	427 000 mm ³

Figura 2. Tabla de valores de laboratorio en internación.

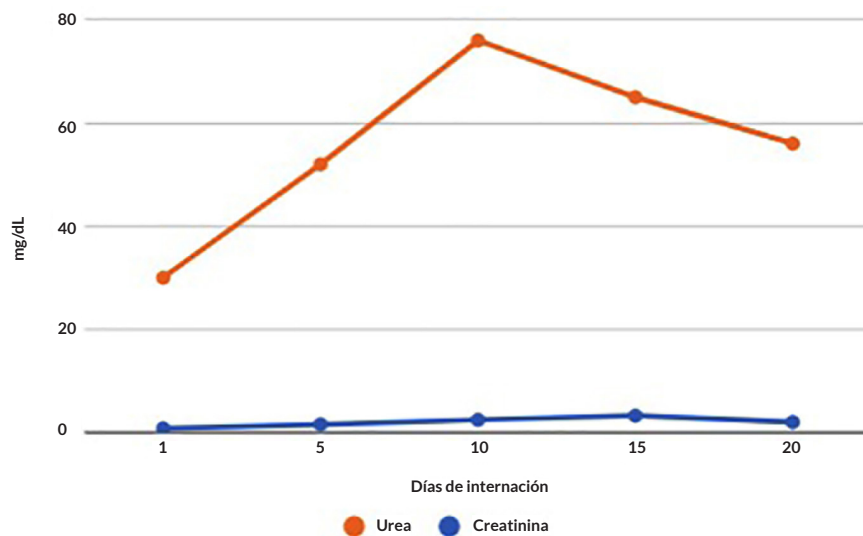


Figura 3. Evolución de la función renal.

Aproximadamente entre el 5 y el 20% de los casos pediátricos se complican con el síndrome urémico hemolítico. La prevalencia es enormemente menor en adultos, aunque se carece de datos precisos acerca de este grupo etario. En el invierno de 1996 se produjo un brote de *E. coli* O157:H7 productora de toxina *Shiga* (STEC) en el condado de Lanarkshire, Escocia, que provocó 262 casos de diarrea sanguinolenta, principalmente en adultos (79%, mediana de 71 años), incluidos 28 pacientes que evolucionaron al SUH (11%), con dieciséis muertes (57%)^{1,2}. Las toxinas *Shiga* pueden causar daño microvascular agudo, lo que lleva a la microangiopatía trombótica (MAT), que se caracteriza por anemia hemolítica y trombocitopenia; en el SUH se asocia a daño renal agudo³.

En los niños, el SUH es la forma más frecuente de MAT y la principal causa de insuficiencia renal aguda, mientras que en el adulto su incidencia es menor y está menos estudiada.

En un estudio retrospectivo de 96 adultos inscriptos en una cohorte francesa durante 2009-2017, se observó una relación de hombres sobre mujeres de 1:7 para este síndrome, con una mediana de edad de 60 años⁴. La presentación clínica característica del SUH en el adulto comienza con varios días de dolor abdominal intenso y diarrea, que se vuelve manifiestamente sanguinolenta.

Por lo general, las infecciones por *E. coli* O157:H7 causan de 1 a 3 días de diarrea sin sangre, la cual se torna sanguinolenta *a posteriori*. Esta ocurre en alrededor del 90% de los casos, siendo generalmente el signo que lleva a la consulta.

Las infecciones por *E. coli* O157:H7 tienen mayor gravedad y mortalidad comparadas con las diarreas infecciosas convencionales. En la cohorte francesa mencionada anteriormente, la mortalidad durante la hospitalización fue un 20%, en tanto la mortalidad de la cohorte escocesa fue del 57%. Cabe destacar que –si bien la prevalencia del

SUH es mayor en niños– la mortalidad es muy superior en adultos, especialmente luego de los 60 años⁵.

Debe considerarse este diagnóstico en los pacientes con diarrea sanguinolenta aguda, con mucho dolor abdominal, especialmente si no tienen fiebre.

Se recomienda el ingreso hospitalario, la administración de líquidos por vía intravenosa y soporte transfusional para la anemia grave. Los antibióticos, narcóticos, antiinflamatorios no esteroideos y antiespasmódicos no suelen ser de utilidad.

La administración de antibióticos en infecciones por *E. coli* productora de toxinas *Shiga* (STEC) es controvertida. Puede depender del genotipo STEC infectante y de la elección del agente antibiótico.

A partir de estudios clínicos realizados en Japón, durante el brote de Sakai en 1996 en niños, se vio que, además del antibiótico administrado, el momento de su administración parece desempeñar un papel en la progresión de la infección hasta el desarrollo del SUH, ya que el tratamiento antibiótico temprano puede prevenir la manifestación del SUH, en tanto que el tardío, su aumento^{6,7}.

Un estudio informó que la fosfomicina disminuyó la incidencia de SUH, solo si se administraba dentro de los dos primeros días de la enfermedad. Los retrasos en la administración de antibióticos conducen a un aumento progresivo de la incidencia, de acuerdo con el día de inicio del tratamiento antibiótico. En contraste con estos resultados, se ha informado que –mientras que la administración de trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) y β -lactámicos a niños infectados con STEC aumentó el riesgo de SUH– el riesgo aumenta aún más si los antibióticos se administran dentro de las 72 horas posteriores al inicio de la enfermedad^{8,9}.

En entornos de brotes, la identificación rápida de cepas es posible a través de la Whole-Genome Sequencing

(WGS), que proporciona información sobre el perfil de serotipo, la virulencia y resistencia del aislado STEC, luego del análisis *in silico* de la secuencia identificada. Si bien esto puede proporcionar una guía para la administración de antibióticos en entornos epidémicos, dicha información no está disponible en casos esporádicos¹⁰.

Los diagnósticos diferenciales de este síndrome son: la diarrea grave infecciosa con insuficiencia renal aguda debida a hipovolemia, generalmente producida por enteropatógenos como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, amebiasis y *Clostridium difficile*. Estas pueden confundirse con el SUH; sin embargo, la llave diagnóstica serán la trombocitopenia y la anemia hemolítica con esquistocitos, que constituyen la microangiopatía trombótica (MAT).

En este contexto diagnóstico es importante descartar otras causas de MAT, como las producidas en el último trimestre del embarazo (preeclampsia y HELLP), las producidas por ciertos fármacos como los inhibidores de calcineurina, el trasplante de células hematopoyéticas, las infecciones graves con respuesta inflamatoria sistémica (sepsis de catéter), los pacientes con cáncer avanzado metastásico, ciertos pacientes con colagenopatías avanzadas como el lupus eritematoso sistémico, y finalmente la púrpura trombótica trombocitopénica producida por anticuerpos, contra la ADAMTS 13. Esta última suele cursar con daño neurológico isquémico en la mayoría de los pacientes.

El otro gran diagnóstico diferencial del SUH es la isquemia intestinal, que predomina en pacientes añosos, con factores de riesgo cardiovasculares establecidos. Mientras que en la isquemia intestinal el dolor abdominal es súbito y prevalece sobre la diarrea, el SUH se instaura con diarrea progresiva y evoluciona con dolor abdominal *a posteriori*.

CONCLUSIÓN

En adultos, el SUH producido por la toxina *Shiga* es una enfermedad sistémica grave que puede causar insuficiencia orgánica múltiple.

El riesgo de muerte aumenta en personas mayores de 40 años, mientras que los adultos jóvenes y de mediana edad tienen cuadros clínicos similares a los observados en niños.

Debe sospecharse ante la presencia de diarrea sanguinolenta asociada a trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.

El interrogatorio minucioso sobre características de dolor abdominal nos permitirá discernir entre sus diagnósticos diferenciales más importantes, entre ellos la isquemia intestinal, cuyo abordaje y tratamiento son diferentes.

El diagnóstico etiológico rápido y específico de diarrea infecciosa provee una información importante para el manejo del caso; la PCR múltiple en muestra de materia fecal es un método que permite detectar un total de 22 patógenos entre virus, bacterias y parásitos con un mínimo tiempo de procesamiento. Esta técnica se considera una alternativa altamente satisfactoria para la detección de STEC.

La administración de antibióticos en infecciones causadas por cepas de *E. coli* productoras de toxina *Shiga* (STEC), como O157:H7, fue y sigue siendo controvertida.

El tratamiento temprano con antibióticos podría prevenir la manifestación del SUH, siempre que se seleccione un agente apropiado. Se recomienda evitar los agentes como los β -lactámicos y TMP/SMX en las infecciones por STEC, que aumentan el riesgo de SUH en todos los grupos de edad, independientemente del momento de la administración. Solo la fosfomicina se ha evaluado con cierto éxito, en entornos clínicos.

En nuestra paciente, los cultivos convencionales carecieron de sensibilidad para realizar el diagnóstico. El empeoramiento del cuadro tras administración de antibióticos fue la clave para levantar la sospecha diagnóstica, que fue confirmada con la PCR múltiple. El inicio temprano de tratamiento de sostén permitió una evolución clínica favorable.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Cowden J M. Brote de *Escherichia coli* O157 en Escocia, noviembre-diciembre 1996. Euro Surveill. 1997;2(1):pii=134. <https://doi.org/10.2807/esm.02.01.00134-es>
2. Dundas S, Todd WT, Stewart AI, et al. The central Scotland *Escherichia coli* O157:H7 outbreak: risk factors for the hemolytic uremic syndrome and death among hospitalized patients. Clin Infect Dis. 2001;33(7):923-931. <https://doi.org/10.1086/322598>.
3. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. Lancet. 2005;365(9464):1073-1086. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71144-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71144-2).
4. Traver B, Dossier A, Jamme M, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome in adults, France, 2009-2017. Emerg Infect Dis. 2021;27(7):1876-1885. <https://doi.org/10.3201/eid2707.204638>.
5. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, et al. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: a narrative review. Toxins. 2020;12(2):67. <https://doi.org/10.3390/toxins12020067>.
6. Organización Mundial de la Salud. 1996 *Escherichia coli* enterohemorrágica en Japón. Ginebra: WHO; actualizado 2015 [consulta 2022 oct 10]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/1996_08_28/e.
7. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, et al. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. N Engl J Med. 2000;342(26):1930-1936. <https://doi.org/10.1056/NEJM200006293422601>.
8. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, et al. Effect of early fosfomicin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying *Escherichia coli* O157:H7 infection. Clin Nephrol. 1999;52(6):357-362.
9. Takeda T. Strategy to prevent the progression of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 Infection to hemolytic uremic syndrome. Jpn J Med Sci Biol. 1998;51(S1):S124-S128. https://doi.org/10.7883/joken1952.51.Supplement1_S124.
10. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, et al. Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. J Infect. 2019;79(2):75-94. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.05.018>.
11. Davis TK, McKee R, Schnadower D, et al. Treatment of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. Infect Dis Clin North Am. 2013;27(3):577-597. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.05.010>.
12. Caverio T, Praga Terente M. Síndrome hemolítico urémico. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. Nefrología al Día [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Nefrología; actualización 2021 dic 12 [consulta 2023 feb 22]. Disponible en: <https://www nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindrome-hemolitico-uremico-216>.
13. Leotta GA, Chinen I, Epsztejn S, et al. Validación de una técnica de PCR múltiple para la detección de *Escherichia coli* productor de toxina *Shiga*. Rev Argent Microbiol. 2005;37(1):3-10.