

I. TRABAJOS ORIGINALES

ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SUH)

G. Sakihara, B. Pimentel R, R. Reyna, A. Mendoza, V. López, M. Encinás
Servicio Nefrología. Instituto de Salud del Niño.

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar las características clínicas y terapéuticas de 149 pacientes (p) con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico (SHU). Se revisaron las historias clínicas admitidas entre los años de 1976 - 1996.

RESULTADOS: se observó: palidez 99%, diarrea 96%, oliguria 83%, edema 73%, hipertensión arterial (HTA) 40% y convulsiones en 32%, siendo la hiponatremia e HTA severa las condicionantes más frecuentes. Todos presentaron azoemia y anemia, de los cuales el 70% tuvo un hematocrito <20%, sólo el 59% trombocitopenia; leucocitosis >20,000 en 44%, neutrofilia >70 en 38%, hiponatremia en 52%, siendo <120 en el 13%; hipocalcemia en 56%. En orina el 92% presentó proteinuria y hematuria. Los índices urinarios dieron para Insuficiencia Renal Aguda (IRA) establecida: creatinina urinaria/creatinina plasmática (U/P Cr) en 89%, urea urinaria/urea plasmática (U/P U) en 83% y Fracción de excreción de sodio (Fena) en 97%. Hubo pródromos de diarrea con sangre en 77%. De 90 coprocultivos el 95% fueron negativos. La IRA oligúrica se observó en 124 p. El 71% recibió tratamiento conservador y 44 p fueron dializados.

CONCLUSIONES: 1. El 96% correspondió a SUH epidémico. 2. Predominó el 83% de la IRA oligúrica. 3. Es llamativo el hallazgo de los índices urinarios para IRA establecida. 4. No hubo relación entre la leucocitosis y la severidad del SUH. 5. La correlación mayor de convulsiones fue con hiponatremia y encefalopatía hipertensiva.

SUMMARY

The objective of the present studies was evaluate the clinical characteristics and therapeutics of 149 patients (p) with Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) diagnostic. The medical records were reviewed during 1976 to 1996.

RESULTANTS: The principal symptoms were: whiteness 99%, diarrhea 96%, oliguric 83%, edema 73%, hypertension 40% and seizures 32% being. The

hyponatremia and hypertension severe was conditions more frequents. All patients presented azoemia and anemia and 70% had hematocrite less than 20%; only 59% had thrombocytopenia; leucocytosis greater than 20,000 in 44%, neutrophilia greater than 70% in 38%, hiponatremia in 52% of cases, being less than 120 mMol/L in 13%; hypocalcemia were observed in 56%. The 92% presented proteinuria and hematuria. The urinary diagnostic index gave to acute renal failure (ARF): Urinary creatinine / Plasmatic creatinine (U/P Cr) in 89%, Urinary urea / Plasmatic urea (U/P U) in 83% and Fractional excretion of filtered sodium (FeNa) in 97%. There was bloody diarrhea in 77%. Of 90 stool culture, 95% were negatives. The acute renal failure oliguric was seen on 124 p. The 71% received conservative treatment and 44 p dialitic treatment.

CONCLUSIONS: 1. The 96% corresponded to HUS epidemic. 2. The 83% were oligoanuric form. 3. It's surprising to find urinary diagnostic index as established acute renal failure 4. There weren't relationship between leucocytosis and the severity of HUS. 5. The major correlation of seizures were with hiponatremia and encephalopathy hypertensive.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), patología definida por Gasser et al en 1955⁽¹⁸⁾ y caracterizada por la triada de insuficiencia renal aguda (IRA), anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Es la causa más frecuente de IRA en nuestro servicio y aunque Gianantonio reportó un gran número de pacientes, describiendo al detalle las características clínicas de éstas⁽²¹⁾, en nuestro medio son escasos los reportes y los estudios epidemiológicos a largo plazo. Describimos aquí la experiencia en nuestro Instituto durante 21 años (1976 - 1996) de 149 casos con SUH. Debemos mencionar que el Instituto de Salud del Niño (ISN) es un centro de referencia nacional y es el único servicio de nefrología pediátrica que como tal presta atención, por lo cual creemos que nuestra casuística representa un porcentaje significativo de los casos de SUH en el Perú.

MATERIAL Y PACIENTES

Se revisaron las historias clínicas de 150 pacientes que fueron dados de alta del Servicio de Nefrología del ISN con el diagnóstico de SUH entre enero de 1976 a diciembre de 1996. Un paciente fue excluido debido a

que posteriormente se diagnosticó como Anemia Hemolítica por déficit de Glucosa 6 Fosfato de Hidrogenasa. Las historias fueron ingresadas a la base de datos, diseñada para el presente estudio. No se excluyeron los casos que no presentaron trombocitopenia, ya que no siempre puede comprobarse ésta.

Se usó el paquete estadístico EPI Info V6, realizándose frecuencias, promedios, rangos, tablas y cruce de variables.

RESULTADOS

Se evaluaron 149 casos de SUH. El compromiso renal se manifestó clínicamente por retención nitrogenada, oliguria, hipertensión arterial, proteinuria, hematuria y cilindruria. Los hallazgos clínicos al ingreso fueron; diarrea 143 casos (96%) y de éstos sólo 83 especificaron características de tener o no sangre, determinándose que 64 eran disenteriformes (Tabla No 1).

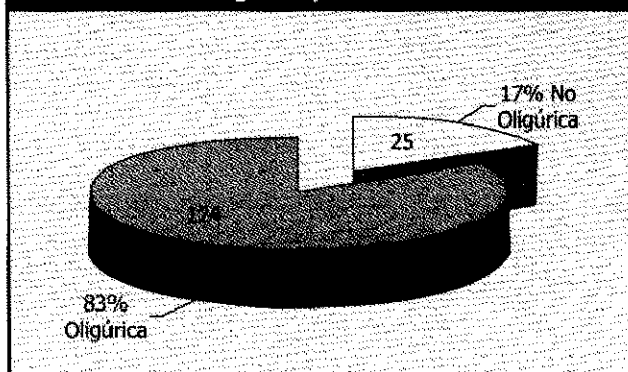
Tabla 1: Síndrome Urémico Hemolítico: Relación de los 149 casos y su asociación a pródomos de diarrea disenteriforme y no disenteriforme.

Clasificación	Casos	%
Asoc. a Diarrea	143	96
• Disentérica	64	77
• No Disentérica	19	23
No Asoc. a Diarrea	6	4
TOTAL	149	100

Fuente: Historias clínicas del archivo del Instituto de Salud del Niño.

La forma de presentación de la IRA fue predominantemente oligúrica, 124 casos (83%), (Gráfico No 1).

Gráfico 1: Síndrome Urémico Hemolítico: Según tipo de IRA



La oliguria menor a 7 días y la de entre 7 y 14 días se presentaron en un porcentaje similar, quedando un 10% con una oliguria mayor de 14 días (Tabla No 2).

Tabla 2: Síndrome Urémico Hemolítico: Distribución según el número de días de oliguria.

Días	Casos	%
1 - 6	59	47.6
7 - 14	53	42.7
15 - 30	12	9.7
TOTAL	124	100

Fuente: Historias clínicas del archivo del Instituto de Salud del Niño.

Los signos clínicos hallados en orden decreciente de frecuencia fueron: palidez, diarrea, oliguria, vómitos y edema en más de las $\frac{3}{4}$ partes de los casos; fiebre, polipnea, HTA en más del 40%; convulsiones en 1/3 de pacientes. (Gráfico No 2).

Los factores asociados a convulsiones más frecuentes fueron hiponatremia, encefalopatía hipertensiva e hipocalcemia. (Gráfico N° 3)

Gráfico 2: Síndrome Urémico Hemolítico: Cuadro Clínico: 149 casos en orden decreciente de presentación

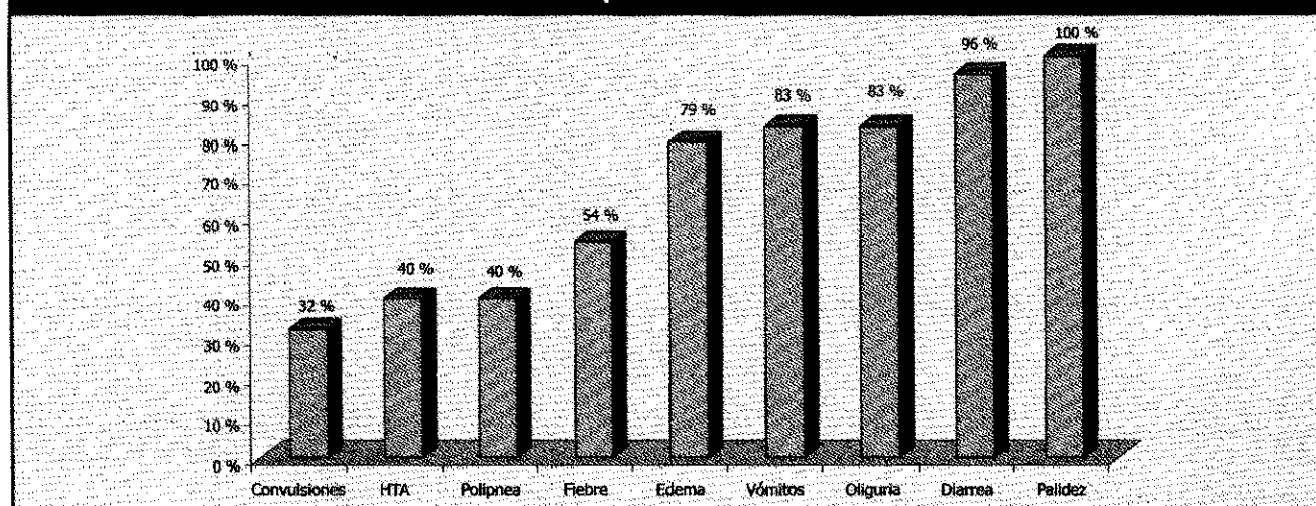
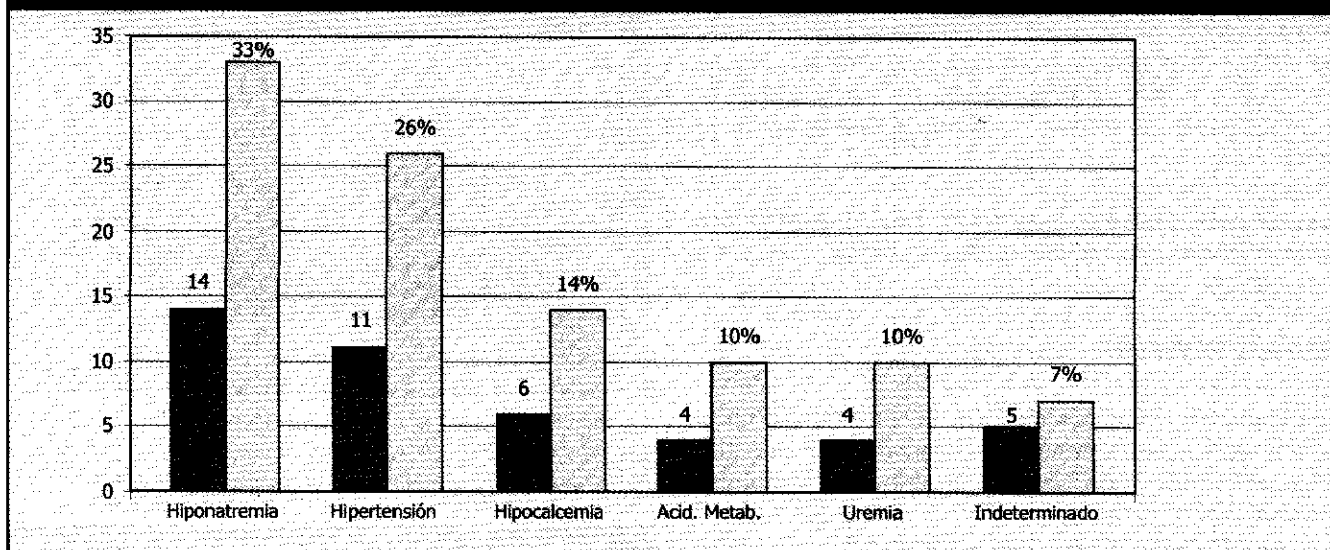


Gráfico 3: Síndrome Urémico Hemolítico: Factores asociados a convulsiones

En cuanto a laboratorio hematológico todos presentaron anemia hemolítica, siendo severa (Hto < 15%) en el 28% de los casos con una media de 17.87 ($r = 9$ a 27), habiendo fragmentación de hematíes en el 86% y evidencia de reticulocitosis 114 casos, con una media de 8.45 ($r = 0.2$ a 39). Plaquetopenia con una media de 121,000. ($r = 10,000$ a 400,000) se observó en el 58%. Leucocitosis severa con neutrofilia significativa se evidenció en más de la tercera parte de nues-

tros pacientes. (Tabla N° 3).

Todos presentaron retención nitrogenada; la creatinina tuvo una media de 6 mg/dl ($r = 1.14$ a 16.1), la Urea una media de 199 mg/dl ($r = 60$ a 492). Hiponatremia se vio en más de la mitad de los casos siendo severa en 19 de ellos. Es llamativo la baja frecuencia de elevación del potasio sérico a pesar de la crisis hemolítica y la forma oligoanúrica de la IRA. (Tabla No 3).

Tabla 3: Síndrome Urémico Hemolítico: Hallazgos hematológicos y bioquímicos de los 149 casos estudiados.

Hematología	Criterios Dx	Evalutados	Casos	Porcentaje
Hemotocrito	< 30%	149	149	100
	< 20%	149	105	70
	< 15%	149	42	28
Reticulocitos	> 1.5%	127	114	90
Hematies Fragn.		148	127	86
Plaquetas	< 150,000	148	86	58
Leucocitosis	> 200,000	149	65	44
Neutrofilia	> 70%	149	56	38
Bioquímica Serica				
Urea	> 50 mg%	149	149	100
Creatinina	> 1.2 mg%	149	149	100
Sodio	< 130 Meq/L	146	76	52
	< 120 Meq/L	146	19	13
Potasio	> 6 Meq/L	146	19	13
PH	< 7.3	116	64	53
Bicarbonato	< 18 Meq/L	116	100	83
Calcio	< 8 mg%	121	68	56

Fuente: Historias clínicas del archivo del Instituto de Salud del Niño.

Los hallazgos urinarios más frecuentes fueron hematuria y proteinuria, siendo esta última significativa en el 54%. Los índices urinarios dieron resultados para IRA establecida. (Tabla No 4).

De los coprocultivos realizados en 93 pacientes, sólo el 5% fue positivo, siendo los gérme-

nes encontrados no relacionados con la etiología habitual del SUH. (Salmonella y Estafilococo A.)

Fueron transfundidos con paquete globular 96 pacientes por lo menos una vez, siendo el promedio de 2 transfusiones por paciente (r = 1 a 7).

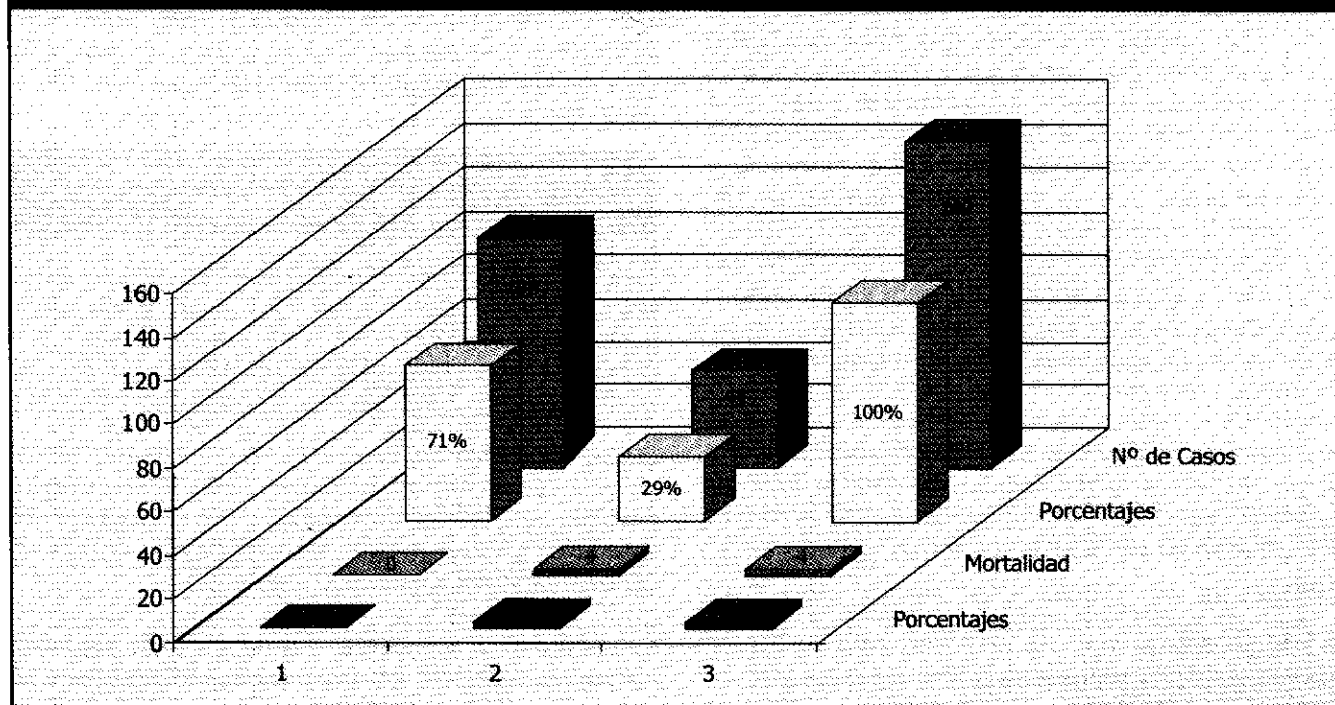
Tabla 4: Síndrome Urémico Hemolítico: Hallazgos urinarios de los casos estudiados.

Orina	Criterios Dx	Evaluados	Casos	Porcentaje
Proteinuria		143	131	92
Hematuria		142	130	92
Cilindruria		143	106	74
U/P de Urea	< 5	102	85	83
U/P de Creatinina	< 20	105	93	89
Sodio Urinario	> 40Meq/L	77	57	74
Fena	> 1	71	69	97
IFR	> 1	71	69	97
Proteinuria Cualit.	3 +	131	71	54

Fuente: Historias clínicas del archivo del Instituto de Salud del Niño.

Recibieron tratamiento conservador 105 pacientes y 44 tratamiento con diálisis peritoneal (Gráfico No 4).

Gráfico 4: Síndrome Urémico Hemolítico: Modalidad de tratamiento y mortalidad expresados en números absolutos y porcentaje



El promedio de la Urea pre diálisis fue de 268 mg/ dl y la Creatinina de 7.7 mg/dl, disminuyendo en un 65% la urea y en un 51% la creatinina post diálisis, (Tabla No 5).

Tabla 5: Síndrome Urémico Hemolítico: Tratamiento Valores de urea y creatinina pre y post diálisis y porcentaje de reducción en 44 pacientes que recibieron diálisis peritoneal.

	Rango	Promedio	%Reducción
Urea Pre Dialisis	95 - 142	268 mg/dl	65
Urea Post Dialisis	35 - 96	94 mg/dl	
Creat. Pre Dial.	1.6 - 16.1	7.7 mg/dl	51
Creat. Post Dial.	2.0 - 6.2	3.8 mg/dl	

Fuente: Historias clínicas del archivo del Instituto de Salud del Niño.

Vitamina E como antioxidante se dió en 70% de pacientes, observándose que en los últimos 6 años lo recibieron el 98%, de igual manera el dipiridamol se dió al 88% de los pacientes y en el último periodo el 95%.

La mortalidad fue de 2.7% todos fueron del grupo que recibieron diálisis peritoneal.

DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial por Gasser en 1955⁽¹⁸⁾, y la clasificación histológica realizada por Habib en 1958⁽¹⁹⁾, es en los últimos 18 años donde un avance notable acerca de su patogénesis, clasificación, formas clínicas y aspectos epidemiológicos se han producido. Una de las investigaciones más importantes es aquella realizada por Karmali y Col en 1983⁽²⁰⁾, quien señala por primera vez la asociación del SUH a la infección por E. Coli verotoxigénica, denominándola como la forma epidémica ó típica, diferenciándolos del grupo que no tenían un pródromo de diarrea (forma esporádica). Posteriormente existieron una serie de trabajos^(1,3,5) donde se han propuesto varias clasificaciones etiológicas; pero es sin duda el aporte dado por Karmali y Col, acerca del gran avance que se ha tenido sobre su patogénesis, señalando un rol multifactorial.

El presente trabajo es la continuación de un reporte previo (Aspectos epidemiológicos), para señalar las características clínicas y terapéuticas en 149 pacientes con diagnóstico de SUH vistos en un periodo de 21 años.

El SUH constituye la causa más frecuente de IRA en nuestro servicio, y representa el 33% de todas las causas de IRA en el ISN. Es llamativo que el porcentaje

de pacientes vistos en los últimos 6 años es significativamente alto (57%) comparada con el primer periodo (1976 - 1990); no podemos afirmar si ello se deba a un mejor reconocimiento de la patología, o que desde el punto de vista epidemiológico haya una incidencia incrementada por los siguientes factores: a) contagio persona a persona⁽¹⁶⁾, b) por desconocimiento o falta de medidas preventivas en la población, como fuente de contaminación, (no lavado de manos, consumo de alimentos contaminados). La forma clínica de SUH vista en el presente reporte corresponde a la variedad epidémica, ya que hubo pródromos de diarrea en el 96% de los casos, siendo de característica hemorrágica en el 77%. Así mismo debemos señalar, que puede haber ausencia de diarrea en algunos casos de SUH típico o epidémico. En el 4% de nuestros pacientes no hubo diarrea previa, pero desde el punto de vista clínico, tuvo un comportamiento semejante al grupo con pródromos diarreico⁽⁶⁻¹⁰⁾.

La triada típica de anemia hemolítica, trombocitopenia y uremia se observó en el 58% de los casos, similar a otros reportes^(9,16). Se debe tener en cuenta que muchos de ellos vienen a nuestra institución después de varios días de iniciado el periodo de estado, en donde la plaquetopenia muchas veces es pasajera. La anemia hemolítica microangiopática, fue recurrente en casi todos, requiriendo transfusiones de glóbulos rojos por lo menos en dos oportunidades. Se ha descrito que la leucocitosis severa con neutrofilia inicial es un signo de mal pronóstico, sin embargo en un 40% de los pacientes que lo presentaron, tuvieron un comportamiento distinto^(4,12,14-17).

Es importante reconocer el curso benigno de los pacientes que mantuvieron un flujo urinario normal, mientras que del 83% de pacientes que tuvieron la forma oligúrica la falla renal crónica se observó en forma directa al número de días de oligúria (0%, 17.7% y 30%). Tabla No 6⁽¹⁶⁾.

Tabla 6: Síndrome Urémico Hemolítico: Oliguria y Falla Renal.

Días	Casos	Evaluados	IRC	%
1 - 6	59	42	0	0
7 - 14	53	45	8	17.7
15 - 30	12	10	3	30
TOTAL	124	97	11	11.3

Los índices urinarios esperados en el SUH son similares a la de una oliguria funcional: llama la atención los altos porcentajes encontrados para IRA establecida que estaría en relación a una necrosis tubular aguda secundaria a la nefropatía por uratos⁽²²⁾.

El compromiso neurológico en un 33% de los casos estuvo en relación a las alteraciones metabólicas y no a un compromiso micro angiopático a nivel cerebral

por la evolución que presentaron sin secuela neurológica. La evolución favorable en la mayoría de nuestros casos va en relación directa a la variedad epidémica o asociada a diarrea (9).

La persistencia de secuelas renales depende a su vez del tipo de lesión histopatológica que se observaron en las biopsias, que será motivo de otro reporte ulterior, donde se verá también factores pronósticos.

El tratamiento precoz, corrigiendo la hipercatabolia a través de suplemento calórico adecuado, evitando la hiperkalemia y acidosis, así mismo transfusiones de paquete globular en caso de anemia severa, plasma fresco congelado, realizando un balance hídrico estricto, hizo que el porcentaje de paciente dializados fuera bajo similares a otros reportes (11-13).

El tratamiento con antiagregantes plaquetarios y vitamina E no influyó en el pronóstico final del SUH puesto que en los primeros 15 años se uso en un 88% y 70% respectivamente y se observó un 5% de IRC, mientras que en los últimos 6 años se usó en un 95% y 98% respectivamente y la IRC se evidenció en un 10%.

La mortalidad mucho menor al 5% es similar a lo reportado por otras series(13,16,23).

CONCLUSIONES:

1. Sólo el 58% presentó la triada diagnóstica.
2. El 96% correspondió a SUH epidémico.
3. La IRA oligúrica predominó en el 83%.
4. La palidez fue el único signo clínico consignado en el 100% de los casos.
5. Es llamativo el hallazgo de los índices urinarios para IRA establecida.
6. Las convulsiones se correlacionaron mayormente con hiponatremia y encefalopatía hipertensiva.
7. Los coprocultivos negativos están relacionados al uso de antibióticos previo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Richar L. Siegler, MD, Andrew T. Pavía, MD, Ryan D. Christofferson, y Mark K. Milligan, MD. Estudio Poblacional de 20 años del Síndrome Hemolítico urémico postdiarreico en Utah. *Pediatrics* Vol. 38, Num 1, 1994.
2. Bernad S. Kaplan and Karin L. McGowan. Hemolytic Uremic Syndrome. *Current Opinión in Infectious Diseases* 1994, 7:351-357
3. Siegler - RL. Hemolytic Uremic Syndrome in Children. *Current Opinion Pediatric*. 1995 Apr; 7(2): 159-163
4. Dayal - R; Agarwal-S. Prasad-R; Mathur-PP; Agarwal-A; Anand-A; A Clinico-Hematological Profile of Hemolytic-Uremic Syndrome. *Southeast-Asian-J-Trop-Med-Public Helath*. 1993; 24 Suppl 1: 280-283
5. Margaret M. Fitzpatrick, MRCP, Martin D.S. Walters MRCP, Richard S. Trompeter, FRCP, Michael J. Dillon, FRCP, and T. Martin Barrant, FRCP. Atypical (non - diarrhea - associated) hemolytic-uremic syndrome in Childhood. *The Journal of Pediatrics* Vol 122, Num 4, April 1993.
6. Eduardo L. López, MD, María Marta Contrini, MD, Susana Devoto, MD, María Fabiana De Rosa, PhD, María Gabriela Graña, MD, Luis Aversa, MD, Henry F. Gómez, MD, Mario H. Genero, MD, and Thomas G. Cleary, MD. Incomplete hemolytic-Uremic Syndrome in Argentinean Children With bloody diarrhea. *The Journal of Pediatrics* Vol 127, Num 3 september de 1995.
7. Joel Lawrence Moake. Hemolytic Uremic Syndrome: Basic Science. *The Lancet* Vol 343, Num Febrero 12 1994.
8. David Vickers, Kevin Manuris, Malcolm G. Couitman, Edmund J. Eastman. Anal Signs in Hemolytic uremic Uremic Syndrome. *The Lancet*, Num Abril 30 de 1988.
9. Richard L Siegler, Patricia M. Griffin, Timothy J. Barret, Nancy A. Strockbine. Síndrome Hemolítico Urémico recurente secundario a infección por *Escherichia coli* 0157:HT. *Pediatrics* (ed. esp.) Vol 25, Num 3,1993.
10. Gaser C. Gauer. Unravelling HUS. *The Lancet*, December 19 of 1997.
11. W. L. M. Robson, A. E. C. Leung. The Successful of atypical hemolytic uremic syndrome with plasmapheresis. *Clinical Nephrology*, Vol 35 No3 1991.
12. Peter L. Havens, P. Pearl O'Rourke. Laboratory and Clinical Variables to Predict Outcome in Hemolytic Uremic Syndrome. *AJDC* vol 142, set 1988.
13. Richard L Siegler. Management of Hemolytic Uremic Syndrome. *The Journal of Pediatrics*, Vol 112, Num 6. Junio de 1998
14. D. V. Milford, C. M. Taylor. New insights into the hemolytic uremic syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65: 713-715.
15. Jeny M. Bergstein, Mark Riley, Nils U. Bang. Role of Plasminogen-Activator Inhibitor Type I in the Pathogenesis and Outcome of The Hemolytic Uremic Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, Vol. 327 No 11.
16. Giuseppe Remuzzi, Piero Rugennenti. The Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney international*, Vol. 47 (1995) pp 2-19.
17. Martín Bitzan, Ekehard Moebius, Kerstin Ludwing, Dirk E. Müller-Wiefel, Jürgen Heesemann, Helge Karch. High Incidence of Serums antibodies to *Escherichia coli* 0157 lipopolysaccharide in children with hemolytic uremic syndrome. *The Journal of Pediatrics*, Vol. 19 Number 3 September 1999.
18. Gasser C, Gautier C, Steck A and et al: Hemolytische-uramische syndrome Bilaterale nierenindennekrosen bei akutenerwobenen hemolytischen anamien. *Schweiz, Med. Wochenschr*, 1955, 85: 905 - 909.
19. Habib R, Mathiew H, Roger P. Maladie Thrombotique arteriocapillaire du rein chez l'enfant. *Rev Fr Etud Clin, Brol*. 1958, 8: 891 - 894.
20. Karmali, H. A, Petric M, Lim C, and et al: *Escherichia Coli* cytotoxic, hemolytic uremic syndrome and hemorrhagic colitic. *Lancet* 1983, 2: 1199.
21. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilabargu F, Rutly H.A. The hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatric* 1964 64:478-490
22. Charles L. Stewart, MD y Leticia U. Tina, MD Síndrome Uremico Hemolítico. *Pediatrics in Review* Vol 14 No 6 Junio 1993
23. Gordillo Panlagua Gustavo. *Nefrología Pediátrica* pp 341 - 346 - 1996 Morby - Doyma Libros México.