

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Caparrós SM, Villani CMJ, Salvador S y col. Diagnóstico de síndrome urémico hemolítico por métodos indirectos en un paciente sin foco epidemiológico. *Rev Arg Med* 2024;12:60-7

DOI: 10.61222/ram.v12i1.934

Recibido: 10 de enero de 2024.

Aceptado: 10 de febrero de 2024.

¹ Residencia en Clínica Médica, Hospital Zonal de Bariloche "Ramón Carrillo". Servicio de Clínica Médica, Hospital Zonal de Bariloche "Ramón Carrillo". San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Sebastián Matías Caparrós. Correo electrónico: sebastiancaparros@gmail.com

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO POR MÉTODOS INDIRECTOS EN UN PACIENTE SIN FOCO EPIDEMIOLÓGICO

DIAGNOSIS OF HAEMOLYTIC UREMIC SYNDROME BY INDIRECT METHODS IN A PATIENT WITHOUT EPIDEMIC OUTBREAK SOURCE

Sebastián Matías Caparrós  0009-0005-3494-8101,¹ Camila María José Villani  0009-0004-4714-1430,¹ Soledad Salvador  0009-0009-8861-4405,¹ Cecilia Ayelén Cambilla  0009-0000-8093-226X,¹ Lucía Alba Carnerero  0009-0008-8572-584X,¹ Brenda Loreley Lambrecht  0009-0006-7806-2545,¹ Nadia Stefanía Janet Degrugiller  0009-0006-6143-7013,¹ Matías Ezequiel Zurita  0009-0001-4294-1218¹

RESUMEN

Introducción. El síndrome urémico hemolítico (SUH) se define por la aparición simultánea de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión renal aguda. Puede manifestarse a cualquier edad en forma esporádica o como brote epidémico comúnmente asociado a la ingesta de carne insuficientemente cocida por acción de la toxina Shiga, en general producida por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH, su sigla en inglés) O157:H7. Se presenta en un 15% de los pacientes afectados como complicación, una semana después de un cuadro clínico caracterizado por dolor abdominal, diarrea disintérica, fiebre y vómitos. En adultos es infrecuente y tiene una alta morbimortalidad, a diferencia de los casos pediátricos. Puede también afectar el sistema nervioso central, el corazón y la piel. Se presenta un caso clínico de una paciente femenina de 48 años con diagnóstico definitivo de SUH típico sin foco epidemiológico por métodos indirectos. **Caso clínico.** Una paciente femenina de 48 años, gravida 2, para 2, con antecedente reciente de sacroileítis de duración incierta (mostró mejoría con antiinflamatorios no esteroides [AINE] y corticoides), consultó por un cuadro de 48 h de evolución de dolor abdominal asociado a vómitos alimenticios y hasta seis deposiciones disenteriformes diarias, luego de haber ingerido sushi. Inició automedicación con ciprofloxacina. Examen físico: hemodinámicamente estable, sin oxígeno adicional, sin déficit neurológico, abdomen doloroso sin signos de peritonismo, signos de deshidratación leves. Exámenes complementarios: laboratorio con leucocitosis (23.600; $n = 89\%$) sin otras alteraciones; tomografía de abdomen y pelvis con contraste con marcado engrosamiento colónico y abundante líquido libre. Se tomaron hemocultivos, coprocultivo y muestras para PCR de rfbO157, stx1 y stx2. Tras mejoría de la disentería, se agregó alteración de la función renal ($U = 0,46$; $Cr = 3,58$; $ClCr = 15$, oliguria, proteinuria y hematuria). Cierre de cultivos y PCR negativas. Se inició hemodiálisis y plasmaféresis, y se planeó tratamiento con eculizumab por interpretarse SUH mediado por complemento. Resultado positivo de Ac anti LPS O157 IgM e IgG (glico-IELISA), por lo que se diagnosticó SUH por toxina Shiga. **Comentario.** El diagnóstico de este síndrome requiere confirmación de su etiología infecciosa, usualmente a través de métodos directos de microorganismos o toxina Shiga 2, con el fin de descartar otras causas. Es creciente la evidencia de la utilidad de métodos indirectos con una sensibilidad y especificidad similares al método de referencia, el cual se encuentra disponible en nuestro país. Compartimos la bibliografía junto a una actualización en epidemiología, conductas y pronóstico. **Conclusión.** Utilizar métodos indirectos junto a métodos directos permite llegar a mayor número de diagnósticos etiológicos, descartando otras causas de microangiopatía trombótica de similares características.

PALABRAS CLAVE. Síndrome urémico hemolítico, microangiopatía trombótica, *Escherichia coli* enterohemorrágica, ECEH, O157:H7, toxina Shiga, disentería, anemia hemolítica, plaquetopenia, insuficiencia renal aguda, hemodiálisis.

ABSTRACT

Introduction. Haemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the simultaneous appearance of microangiopathic haemolytic anaemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. It may be present in patients of any age and it develops sporadically or in an outbreak commonly associated to the intake of raw or not properly cooked meat by action of the Shiga toxin usually produced by EHEC O157:H7. It appears in 15% of the affected patients as a complication a week after a clinical condition characterized by abdominal pain, dysentery, fever and vomit. In adults, as opposed to paediatric patients, the HUS is not frequent and it has a high morbimortality. It may also affect the central nervous system, the heart, and the skin. In this paper, the case of a 48-year-old female patient diagnosed by indirect methods with HUS without epidemic outbreak source is presented. **Case.** A 48-year-old female patient with a medical history of two pregnancies and sacroiliitis of unknown duration (she showed a good response to non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids) consults for clinical symptoms of 48 h of evolution of abdominal pain, vomit, and dysentery (six depositions per day) after eating sushi. The patient was self-medicated with ciprofloxacin. Physical examination: hemodynamically stable, without additional oxygen, no neurological deficit, abdominal pain without peritonism, mild dehydration. Complementary tests: laboratory with leucocytosis (23,600; $n = 89\%$) without any other alterations, abdominal/pelvic computerized tomography with contrast shows marked colonic thickening and plenty of free fluid. Blood and stool cultures and samples for PCR (rfbO157, stx1 y stx2) are taken. Progressive spontaneous resolution of dysentery, adding acute kidney injury ($U = 0.46$; $Cr = 3.58$; $ClCr = 15$, oliguria, proteinuria and haematuria). Cultures and PCR resulted negative. The patient starts haemodialysis and plasmapheresis, and treatment with eculizumab is planned due to probable complement-mediated HUS. Positive result for anti LPS O157 IgM and IgG (glyco-iELISA) antibodies. The ultimate diagnose is Shiga toxin-mediated HUS. **Comments.** The HUS diagnosis requires confirmation of its infectious aetiology, usually through direct methods of microorganisms or Shiga-toxin-2 detection with the purpose of discarding other causes. Plenty of new evidence shows the usefulness of indirect methods, which have sensibility and specificity similar to the gold standard, available in Argentina. In this paper, we share the bibliography and offer an epidemiology, treatment, and prognosis update. **Conclusion.** The use of indirect methods together with direct methods allows us to do more etiological diagnoses, discarding other causes of thrombotic microangiopathy of similar characteristics.

KEY WORDS. Haemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC, O157:H7, Shiga toxin, dysentery, haemolytic anaemia, thrombocytopenia, acute kidney injury, haemodialysis.

Introducción

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un cuadro enmarcado dentro de las microangiopatías trombóticas (MAT) junto a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), que se caracteriza por el desarrollo simultáneo de anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Las principales causas del SUH son dos: la *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga (ECST), también conocida como *E. coli* enterohemorrágica (ECEH), con la cual los pacientes suelen presentar pródrómo gastrointestinal y enfermedad mediada por el complemento (coloquialmente llamado SUH atípico) asociada con mutaciones en genes que codifican factores del complemento o autoanticuerpos. Menos comunes son las MAT asociadas a drogas (quinonas, inhibidores de calcineurina), trastornos genéticos, embarazo y otros (1).

La causa más común de SUH por toxina Shiga (SUH-ST, su sigla en inglés) es la infección gastrointestinal por ECEH. La infección por ECEH se asoció por primera vez con colitis hemorrágica durante un brote ocurrido en los EE.UU. en 1982, adjudicado a la cocción subóptima de carne en una cadena de comida rápida (2), y aproximadamente al mismo tiempo se asoció con SUH en casos esporádicos (3). La mayor parte de las campañas de prevención se basan en la correcta cocción de alimentos vacunos, basados en el hecho de que la bacteria tiene como reservorio el ganado bovino. Sin embargo, se han descrito focos epidemiológicos iniciados en múltiples fuentes e incluso existe un potencial contagio interhumano (Fig. 1) (5). El SUH asociado a ECEH puede ocurrir en brotes mayores o menores o en casos esporádicos, y típicamente se presenta como anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda que se desarrolla después de una gastroenteritis, en los 2-12 días posteriores al inicio de la diarrea, que puede manifestarse



Figura 1. Visión ampliada de las fuentes probables de STEC.

Adaptado de Maki DG. Don't eat the spinach--controlling foodborne infectious disease. *N Engl J Med* 2006;355:1952-5. doi: 10.1056/NEJMp068225. PMID: 17093245

como colitis hemorrágica con diarrea con sangre. Aproximadamente el 15% de los casos de gastroenteritis asociada a ECEH presentarán SUH, aunque la gastroenteritis en sí puede ser muy grave y causar morbilidad (prolapso rectal, gangrena o perforación colónica) e incluso mortalidad (1).

Los pacientes suelen presentar palidez aguda y síntomas de insuficiencia renal (edema, náuseas y vómitos, oliguria y/o hipertensión arterial). Además de la insuficiencia renal, puede haber manifestaciones extrarrenales que incluyen afectación cardíaca, neurológica, respiratoria y pancreática, así como pruebas elevadas de la función hepática. Los síntomas neurológicos pueden variar desde sacudidas leves hasta coma grave o accidente cerebrovascular en alrededor del 30% de los casos y se asocian con peor resultado. Otros factores relacionados con peor resultado son la hemoconcentración y la falla renal inicial. El SUH asociado a ECEH generalmente no recurre por tratarse básicamente de un cuadro con etiopatogenia ambiental casual.

Caso clínico

Se presenta el caso clínico de una paciente femenina de 48 años, turista (oriunda de La Plata, Buenos Aires), con antecedentes de gravida 2, para 2 (G2P2). Había presentado un cuadro compatible con sacroileitis hacía siete días que se resolvió con tratamiento sintomático (antiinflamatorios no esteroides y corticoides). Refirió ingesta de pescado crudo (sushi) hacía 24 h. Consultó en una guardia externa por un cuadro de 48 horas de evolución de dolor abdominal de carácter cólico con aumento de intensidad (8/10) las últimas 12 horas, localizado en el flanco y la fosa ilíaca derecha, sin irradiación, asociado a vómitos alimentarios y deposiciones sanguinolentas en número de cinco o seis diarias. Previamente, sin indicación médica, realizó tratamiento con ciprofloxacina (2 dosis en el momento de la consulta). En el examen físico al ingreso: tensión arterial: 100/60 mm Hg, temperatura: 35,4 °C, frecuencia cardíaca: 78 latidos por minuto, saturación: 98% (aire ambiente). Vigil, lúcida, sin déficit neurológicos. Ruidos cardíacos normofonéticos, silencios libres, sin edemas periféricos. Buena mecánica ventilatoria, con entrada de aire bilateral y sin ruidos agregados. Abdomen con ruidos hidroaéreos aumentados, blando, depresible con dolor ante la palpación profunda en el flanco y la fosa ilíaca izquierda, sin defensa ni signos de irritación peritoneal. Diuresis espontánea, puñopercusión y puntos ureterales altos y bajos negativos. Piel y mucosas normohidratadas y normocoloreadas. Se realizaron exámenes complementarios: laboratorio de ingreso: Estado de ácido-base: pH, 7,43; PCO₂, 32,9; Hco₃: 21,6; ácido láctico: 1,1; hemograma: leucocitosis, 23.600 (N89%L4M7). Hematocrito, 41,4; hb, 12,8; plaquetas, 236.000; TP 87% 14"; urea, 0,23, Cr 0,93; Na, 135; K, 3,8; Cl, 101; Glu, 109; GOT, 10; GPT, 10; FAL, 119; BT, 0,64; amilasa, 57; subunidad β GCH, negativa. Serologías para VIH, VDRL, VHB y VHC,

no reactivas. ECG con ritmo sinusal. Radiografía de tórax y abdomen, sin alteraciones. Ecografía abdominal: engrosamiento parietal de colon derecho, con leve cantidad de líquido libre en el espacio de Morrison, esplenorrenal, gotera parietocólica derecha e interasas. Tomografía de abdomen y pelvis con doble contraste: hígado, bazo y páncreas de forma y tamaño conservados, sin lesiones. Vía biliar IH y EH conservada. Glándulas suprarrenales y riñones, sin particularidades. Sin signos de obstrucción de asas intestinales. Marcado engrosamiento de la pared de asas colónicas con realce de la pared del mismo. Abundante líquido libre.

Se interpretó inicialmente colitis de probable etiología infecciosa, bacteriana, por lo que se tomaron muestras para cultivos (hemocultivos y coprocultivo, toxina *C. difficile* negativa) y continuó con antibioticoterapia empírica (ciprofloxacina + metronidazol).

A las 48 horas de su ingreso, la paciente evolucionó desfavorablemente con empeoramiento de la sintomatología. Agregó alteración de la función renal (U: 0,46, Cr: 1,9), con resultado de la fracción excretada de urea de 0,2% (prerrenal). Se interconsultó con el área de gastroenterología y se definió iniciar tratamiento empírico con corticoides ante posible enfermedad inflamatoria intestinal (sospecha de colitis ulcerosa en contexto de sacroileítis), y no pudo realizarse VCC por problemas técnicos. Se enviaron muestras para estudio de ECEH (stx1, stx2 y rfbO157).

Se suscitó progresión del cuadro a pesar de la hiperhidratación, con empeoramiento de la función renal (U: 0,64, Cr: 3,58), a lo que se agregó anemia (hematocrito: 29, Hb: 9,4) y plaquetopenia (109.000), aunque con progresiva mejoría del cuadro de disentería. Se realizó una evaluación, que confirmó hemólisis no inmune: prueba de Coombs negativa, reticulocitos aumentados, LDH aumentada y frotis con esquistocitos. Se practicó plasmáfesis y corticoterapia a cargo del área de hematología, quien tomó muestras para panel de MAT (actividad ADAMTS13 y su autoanticuerpo, genes CFH y MCP).

Se requiere terapia de reemplazo renal por hemodiálisis.

El cierre de cultivos y el estudio de ECEH fueron negativos. Había sospecha de SUH mediado por el complemento: la paciente era candidata a recibir eculizumab. Finalmente, se realizó el diagnóstico definitivo de SUH-ST a través de métodos indirectos (Ac anti-LPSO157, IgM e IgG positivos, método glico-iELISA).

Estos fueron los resultados de otros laboratorios realizados durante la internación de la paciente: perfil de celiacía negativo, ANCA P negativo, ASCA negativo, FAN negativo, C3 bajo, C4 normal, fibrinógeno normal.

Comentario

Comprender la fisiopatología del SUH nos permite entender su evolución cronológica y expresión clínica. Después de su ingestión, las cepas de ECEH productoras de ST colonizan

el intestino. Inicialmente, las bacterias colonizan el íleon terminal, seguido de una unión específica a los enterocitos del colon, lo cual genera la denominada lesión de unión y borrado (*attaching and effacing lesion*).

Debido a la falta de carácter invasivo en la ECEH, no existe bacteriemia. Por tanto, la toxina liberada en el intestino se transloca en el contexto de lesión de las células de la mucosa intestinal. La toxina libre en el torrente sanguíneo es mínima, pero se une a los neutrófilos, monocitos, plaquetas y glóbulos rojos.

La toxina puede liberarse de las células sanguíneas dentro de las microvesículas. Gracias a estas microvesículas, originadas en células sanguíneas del huésped, evaden la respuesta inmunitaria del huésped y son captadas por las células endoteliales de los capilares glomerulares y peritubulares del riñón, en las que inducen la muerte celular.

La exposición subendotelial asociada al estado proinflamatorio por citoquinas locales llevan a un estado protrombótico. El plasma de pacientes con SUH muestra una inhibición de la fibrinólisis que se manifiesta por una mayor actividad del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), un presunto aumento de la generación intravascular de fibrina, como lo demuestran las altas concentraciones de dímeros

D, y la generación de trombina, como se infiere del aumento de concentraciones del fragmento 1 + 2 (Fig. 2).

Los recuentos bajos de plaquetas en el SUH son el resultado de la activación plaquetaria por exposición del subendotelio, LPS, ST y citoquinas, con el consecuente depósito de agregados en microtrombos a lo largo de la pared vascular dañada.

La fragmentación de los glóbulos rojos con la formación de los característicos esquistocitos y células en casco observados en el frotis de sangre se atribuye a la degradación mecánica de los eritrocitos en los capilares parcialmente ocluidos por microtrombos, además del daño oxidativo y la mediación por complemento.

La etiopatogenia que conduce a la insuficiencia renal aguda durante el SUH asociado a ECEH se asocia con la misma lesión vascular protrombótica, que desencadena la formación de microtrombos oclusivos en los glomérulos, así como con la lesión glomerular y tubular aguda inducida por toxinas, todo asociado a un estado proinflamatorio local con actividad leucocitaria y de complemento (1,4).

Clínicamente tiene un tiempo de incubación asintomático de 3-7 días. Se inicia con diarrea acuosa por 1-3 días, que en el 90% de los casos se convierte en sanguinolenta, lo cual suele ser el motivo de consulta del paciente. El cuadro

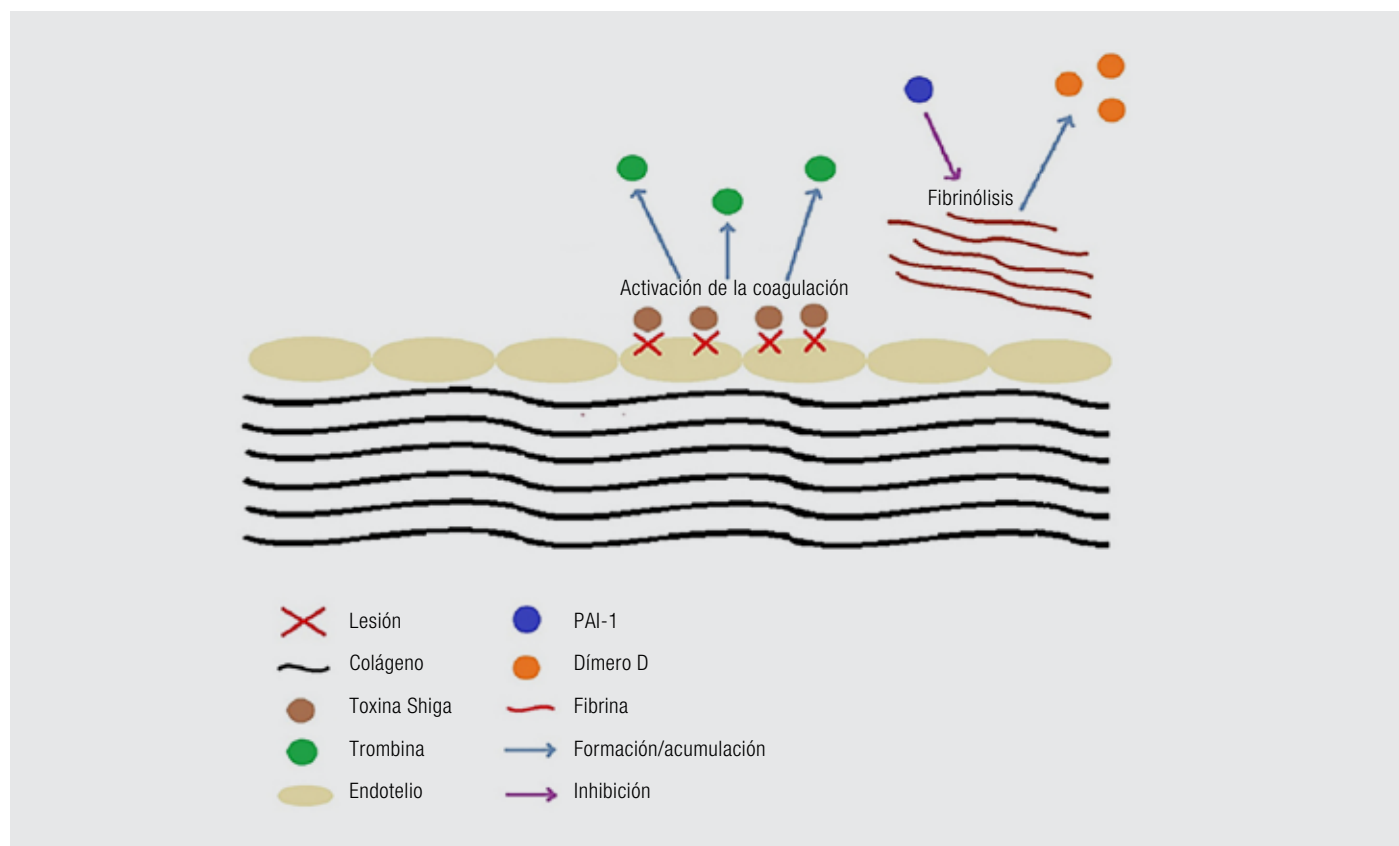


Figura 2. Esquema de la fisiopatología del SUH.

Adaptada de Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2. PMID: 15781103

suele acompañarse de dolor abdominal, deposiciones dolorosas y en ocasiones fiebre. Aproximadamente el 85% se resuelve espontáneamente y el 15% restante evolucionaría a SUH como complicación (Fig. 3).

Dentro de los estudios complementarios, la tomografía computarizada rara vez, o nunca, permite evaluar las infecciones por STEC sospechadas o documentadas. La baja probabilidad de un beneficio se ve sopesada por los riesgos implícitos, lo que descuenta su utilidad para descartar otras causas no infecciosas posibles en los pacientes adultos.

En el laboratorio podemos encontrar un patrón de hemólisis (aumento de LDH y bilirrubina indirecta, descenso de haptoglobina, aumento de reticulocitos, frotis con esquistocitos, test de Coombs directo negativo), trombocitopenia, leucocitosis con neutrofilia, coagulación normal, falla renal (aumento de urea y creatinina, hipercalcemia, acidosis), signos de pérdidas gastrointestinales (hiponatremia, hipoalbuminemia), alteración de orina completa (hematuria y proteinuria) y niveles plasmáticos bajos de C3, con niveles elevados de productos de degradación del complemento.

Existen múltiples técnicas directas e indirectas para el diagnóstico. Las mismas, utilizadas de manera combinada, aumentan la tasa diagnóstica.

Existen dos grandes grupos de ECST según el riesgo de complicación con SUH, usualmente correlacionado con diarrea sanguinolenta: Alto riesgo (genotipo stx2 con/sin stx1: *E. coli* O157:H7, O157:HNM, O26, O111, O80, O104, O121) y bajo riesgo (genotipo stx1: *E. coli* O26, O103, O111). El objetivo de los estudios directos es diferenciarlos (6).

Las muestras para el estudio son materia fecal o hisopado rectal, las cuales se cultivan en Agar Sorbitol-MacConkey selectivo para reconocimiento de colonias y posterior tipificación.

El estudio molecular de elección es la detección por PCR múltiple para genes stx1, stx2 y rfbO157, que codifican para toxina Shiga 1, 2 y LPS O157, respectivamente. Los mismos son una herramienta fundamental para detectar cepas de alto riesgo.

Una última opción, adicional pero no definitiva, es el enzimoinmunoanálisis de toxina Shiga. Brindan facilidad por ser dispositivos de flujo lateral, aunque presentan falsos negativos.

Los estudios indirectos disponibles son la detección de anticuerpos anti-LPS y glicio-iELISA. Existe evidencia de su utilidad para el diagnóstico de SUH por la toxina Shiga, lo que aumenta el rédito diagnóstico.



Figura 3. Evolución del cuadro.

Adaptada de Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2. PMID: 15781103

Wijnsma y colaboradores encontraron en 2016 que en pacientes con cuadro clínico de SUH-ST llegaban a un 77% de diagnósticos de manera combinada contra un 62% por serología (IgM O157 LPS) y 54% en estudios directos en materia fecal. Cuando esto se evaluaba en pacientes estudiados más allá de los siete días de evolución, el rédito era de 95%, 69% y 62%, respectivamente; esto se explicaba por la mayor tasa de seroconversión (7).

Nuevamente en 2018, Wijnsma y colaboradores estudiaron la utilidad de los métodos indirectos. Ante la posibilidad de reacción cruzada con otros microorganismos por compartir el lípido A del LPS, realizaron un estudio comparativo entre IgM O157 LPS, estudios fecales e IgM glico-iELISA, el cual no presenta tal reacción cruzada. El diagnóstico fecal, LPS-ELISA y glico-iELISA identificaron la infección por ECST O157 en el 43%, 65% y 78% de los pacientes, respectivamente. Combinando glico-iELISA con diagnóstico fecal, se detectó infección por ECST debido a O157 en el 89% de los pacientes (8).

El mayor aporte de la evidencia existente sobre el estudio indirecto no reposa sólo en el diagnóstico definitivo sino también en poder rechazar el SUH mediado por el complemento, el cual es un diagnóstico de descarte con tratamiento específico de difícil obtención (eculizumab) por su alto costo.

Los casos y tasas de notificación de SUH para el total del país muestran, aunque con algunas fluctuaciones, una tendencia al descenso entre 2012 y 2022: se pasó de alrededor de 400 casos por año para 2012 a poco más de 300 casos en 2022, con una mediana de 358 casos anuales, un mínimo de 276 casos y tasa de notificación de 0,6 casos cada 100.000 habitantes en 2021, contra un máximo de 413 casos y una tasa de 0,97 en 2014. Cabe destacar que la tendencia descendente incluye los años 2020 y 2021 (contexto de la pandemia de covid-19), y que en 2022 se registró un número igual a 2020 y superior a 2021.

Los niños menores de 5 años son los grupos más vulnerables. La mayoría de los casos se presentan en etapa estival. La tasa más alta se encuentra en la región sur de la República Argentina (9).

Múltiples trabajos han evaluado conductas terapéuticas asociadas a desenlaces como muerte y enfermedad renal crónica residual. La mayor parte de ellos demuestra que la conducta adecuada es la terapia de sostén.

Grisaru y colaboradores hallaron en su metaanálisis que un inicio tardío en la hidratación parenteral (>4 días) y un hematocrito >24% se asocian a mayor tasa de falla renal oligoanúrica, requerimiento de diálisis y muerte (10). Datos similares fueron arrojados en un metanálisis de Cochrane. No hubo superioridad para las medidas específicas (heparina, plasma, corticoides o synsorb-Pk) sobre las conductas de sostén en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, eventos neurológicos, proteinuria e hipertensión arterial (11).

Un punto de discusión usual es el uso o no de antibióticos. Los trabajos de Grif y colaboradores y Kimmit y colegas de-

mostraron *in vitro* el rol de la antibioticoterapia en la liberación de ST y la expresión de genes de stx codificados en bacteriofagos como un factor adverso (12,13). A pesar de esto, no existe evidencia estadísticamente significativa que pueda conectar el uso de antibióticos con el desarrollo de SUH-ST, como se presenta en los metanálisis de Freedman y colaboradores y Safdar y equipo (14,15). El no hallazgo de resultados favorables es motivo suficiente para desalentar el uso de antibióticos.

Entre los factores pronósticos con mayor utilidad durante la evaluación inicial están la severidad de la injuria renal, el requerimiento de diálisis y la presencia de compromiso neurológico. Dichos datos se encuentran afirmados por los metanálisis de Garg y colaboradores y Schieppatti y colegas (16,17).

Conclusión

A pesar de representar un cuadro clásico en la literatura, el SUH-ST es poco común, sobre todo en adultos. El mismo representa una complicación de la infección intestinal por ECEH.

Es reconocida su asociación a la ingesta de carne con cocción subóptima, pero existen múltiples reportes de casos y brotes epidémicos asociados a otras fuentes. No debemos detener su detección ante la sospecha teniendo en cuenta este último dato.

Existe un aumento en la evidencia de utilidad de los métodos indirectos para el diagnóstico definitivo, motivado esto por la no despreciable tasa de resultados negativos en estudios directos de pacientes con clínica de SUH. Si bien la posibilidad de cálculo de sensibilidad y especificidad es dificultosa por la falta de un método de referencia comparativo, es inferible que estas aumenten sustancialmente utilizando ambos. Esto nos lleva a la conclusión de que una estrategia de estudio combinado puede llevar a un estimable aumento del rédito diagnóstico.

La piedra angular de la conducta terapéutica es el sostén del paciente, con particular énfasis en la hidratación parenteral guiado por signos de hidratación, diuresis y hematocrito. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. Karpman D, Loos S, Tati R, Arvidsson I (Clinical Sciences Lund, Lund University, Lund, Sweden). Haemolytic uraemic syndrome (Review). *J Intern Med* 2016. doi: 10.1111/joim.12546
2. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-5. doi: 10.1056/NEJM198303243081203. PMID: 6338386.
3. Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet* 1983;1:619-20. doi: 10.1016/s0140-6736(83)91795-6. PMID: 6131302
4. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005;365:1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2. PMID: 15781103
5. Maki DG. Don't eat the spinach--controlling foodborne infectious disease. *N Engl J Med* 2006;355:1952-5. doi: 10.1056/NEJMp068225. PMID: 17093245
6. Holtz LR, Tarr PI. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment
7. Wijnsma KL, van Bommel SA, van der Velden T, et al. Fecal diagnostics in combination with serology: best test to establish STEC-HUS. *Pediatr Nephrol* 2016;31:2163-70. doi: 10.1007/s00467-016-3420-7. [Publicación electrónica: 30 de mayo de 2016.] PMID: 27240858; PMCID: PMC5039220
8. Wijnsma KL, Veissi ST, van Bommel SAM, et al. Glyco-iELISA: a highly sensitive and unambiguous serological method to diagnose STEC-HUS caused by serotype O157. *Pediatr Nephrol* 2019;34:631-9. doi: 10.1007/s00467-018-4118-9. [Publicación electrónica: 26 de octubre de 2018]. PMID: 30367236; PMCID: PMC6394669
9. Boletín Epidemiológico Nacional N° 663, SE 30, 2023
10. Grisar S, Xie J, Samuel S, et al; Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team. Associations between hydration status, intravenous fluid administration, and outcomes of patients infected with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2017;171:68-76. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2952. PMID: 27893870
11. Michael M, Elliott EJ, Ridley GF, et al. Interventions for haemolytic uraemic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. Art. No.: CD003595. DOI: 10.1002/14651858.CD003595.pub2
12. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:761-6. doi: 10.1007/s100960050181. PMID: 9923515
13. Kimmitt PT, Harwood CR, Barer MR. Toxin gene expression by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: the role of antibiotics and the bacterial SOS response. *Emerg Infect Dis* 2000;6:458-65. doi: 10.3201/eid0605.000503. PMID: 10998375; PMCID: PMC2627954
14. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al; Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE); Nettel-Aguirre A, Chuck A, Lee B, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection, antibiotics, and risk of developing hemolytic uremic syndrome: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:1251-8. doi: 10.1093/cid/ciw099. [Publicación electrónica: 24 de febrero de 2016.] PMID: 26917812; PMCID: PMC4845788
15. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:996-1001. doi: 10.1001/jama.288.8.996. PMID: 12190370
16. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290:1360-70. doi: 10.1001/jama.290.10.1360. PMID: 12966129
17. Schieppati A, Ruggerenti P, Cornejo RP, et al. Renal function at hospital admission as a prognostic factor in adult hemolytic uremic syndrome. The Italian Registry of Haemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1640-4. doi: 10.1681/ASN.V2111640. PMID: 1610985