

# EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO: EXPERIENCIA EN 21 AÑOS (1976 – 1996), SERVICIO DE NEFROLOGÍA DEL INSTITUTO DE SALUD DEL NIÑO

## AUTORES:

- Dra. Graciela Sakihara
- Dr. Mario Encinas
- Dr. Benjamin Pimentel
- Dr. Rafael Reyna
- Dra. Nelly Valenzuela

Servicio de Nefrología. Instituto de Salud del Niño

## RESUMEN

Se hizo un estudio retrospectivo en 149 pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en el Servicio de Nefrología del Instituto de Salud del Niño (ISN), en un periodo de 21 años entre 1976 a 1996, con el fin de determinar las características epidemiológicas. Se revisaron las historias clínicas para ver edad, sexo, número de casos por mes y años, procedencia, pródromo de diarrea y estado nutricional.

**Resultados:** Durante los últimos 15 años el SUH representó en promedio el 15% de las causas de Insuficiencia Renal Aguda (IRA). El 99% fueron menores de 5 años y de ellos el 85% menor de 2 años. La relación F/M fue de 1.2. El 87% fueron eutróficos. La tasa de incidencia hospitalaria se ha ido incrementando progresivamente siendo significativamente mayor en el último quinquenio. El 88% proceden de Lima y de ellos el 63% son de zonas urbano-marginales, el 12% restante son de provincias. Los meses de mayor presentación fueron Primavera y Verano (63%). En el 96% de los casos hubo pródromo de diarrea.

**Conclusiones:** 1. Se observa un aumento significativo de la tasa de incidencia hospitalaria en el último quinquenio. 2. El SUH representa el 33% de las causas de IRA en el ISN. 3. La edad de presentación más frecuente es en menores de 2 años con ligero predominio en el sexo femenino. 4. Se presenta en todos los meses con una incidencia estacional bimodal (Primavera-Verano). 5. La procedencia predominante fueron de zonas urbano-marginales. 6. La variedad clínica en los 149 casos fue del tipo epidémico. 7. Los niños eutróficos fueron los más afectados.

## SUMMARY

A retrospective study of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS) at Nephrology Service of Instituto de Salud del Niño (ISN) from January 1976 to December 1996 was done. The goal of the study was to determine

epidemiological characteristics. A review of 149 medical records was made in order to determine age, sex, incidence rate, place of origin, nutritional status and story of recent diarrhea.

**Results:** The rate of ARF (Acute Renal Failure) secondary to HUS in the last 15 years was 33% Ninety nine per cent of the patients were younger than 5 year, and 85% of them were younger than 2 year old Ratio female/ male was 1.2 Eighty seven per cent were eutrofics. The HUS incidence rate has increased progresively in the past 5 years 88% of the patients came from Lima, and 63% of this group came from shiny-town; 12% of the patients came from other provinces. Spring and Summer (63%) were the seasons with the highest incidence of cases.

**Conclusions:** 1) A significant increase of HUS hospitalary incidence rate was noticed in the past 5 years. 2) HUS is responsible for 33% of the causes of ARP at the ISN 3) Children younger than 2 years old, were found and there predominance in female 4) HUS were found around the year, being greater in spring and summer. 5) Most of the patients came from shiny - towns. 6) All of the cases were epidemic from. 7) Eutrofics children were the most affected.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) es una entidad clínica caracterizada por anemia hemolítica intravascular asociada a glóbulos rojos fragmentados, trombocitopenia y daños a un órgano blanco con: a) evidencia histológica de microangiopatía trombótica (MAT) proceso más común en el riñón, o b) evidencia clínica de tal daño en ausencia de otra enfermedad o causa<sup>(1)</sup>.

El SUH constituye la causa más frecuente de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en niños en países desarrollados<sup>(2)</sup> <sup>3)</sup> Ocurre esporádicamente, en forma endémica y epidémica en determinadas zonas, teniendo un comportamiento estacional. La forma de presentación clínica más frecuente es aquella precedida de un pródromo de diarrea sanguinolenta condicionada por una infección a E.coli enterohemorrágica. Se le conoce también como SUH variedad epidémica, o SUH diarrea (+), o SUH típico. El SUH de forma esporádica o conocida también como Diarrea (-), es endémico en algunas regiones o pueden ser recurrentes en algunos casos. Esta última forma se ha asociado a su vez con los casos autosómicos hereditarios dominantes o autosómicos recesivos<sup>(9,11)</sup>.

Aunque la etiología es multifactorial, aproximadamente el 90% de los casos aparecen después de una diarrea habitualmente sanguinolenta<sup>(4)</sup>. Afecta con mayor frecuencia a lactantes y preescolares eutróficos y con ligero predominio en el sexo femenino<sup>(19)</sup>.

Existen datos que implican a las infecciones por *Escherichia coli* 0157:H7 y otros agentes productores de citotoxinas en la patogenia del SUH clásico (postdiarréico)<sup>(4,13)</sup>. La verocitotoxina producida se liga al receptor celular globotriaosil ceramida (gb3) y se internaliza interfiriendo con la síntesis proteica fundamentalmente de las células endoteliales<sup>(6)</sup>, siendo el evento central el insulto a esta célula endotelial con la consecuente pérdida de sus propiedades antitrombogénicas<sup>(5)</sup>.

El factor Von Willebrand, la activación de plaquetas vía el factor activador de plaquetas, factores de crecimiento (interleukinas 1, 6, 8); factores hemodinámicos que potencian el daño capilar favoreciendo la microangiopatía trombótica renal con disminución del óxido nítrico sea por daño vascular o inactivación por la hemoglobina libre circulante, así como la disregulación del metabolismo del ácido araquidónico (con disminución de prostaciclina e incremento del tromboxano), juegan un papel importante en la patogénesis.

A su vez, los lipopolisacáridos activan a los neutrófilos, los que liberan factor de necrosis tumoral alfa (FNTA), elastasa, radicales libres, todos ellos involucrados en la cascada patogénica, que como podemos apreciar es multifactorial<sup>(18)</sup>.

Existe evidencia que el SUH tiene un comportamiento epidemiológico variables de acuerdo a su localización geográfica y requiere de importantes medidas de prevención por su relevancia en la Salud Pública.

En el presente trabajo describiremos la experiencia de 21 años (1976-1996) de pacientes admitidos al Servicio de Nefrología del ISN, con diagnóstico clínico de SUH analizándose las manifestaciones epidemiológicas más importantes, siendo los objetivos: 1) Determinar las características epidemiológicas de presentación del SUH en nuestro medio; 2) Determinar las características de IRA secundaria a SUH en la población de niños estudiados; 3) Determinar la predominancia por sexo y edad y el comportamiento estacional de la enfermedad en nuestro medio. 4) Determinar la frecuencia de la asociación del SUH a pródrómo diarreico.

## Material y pacientes

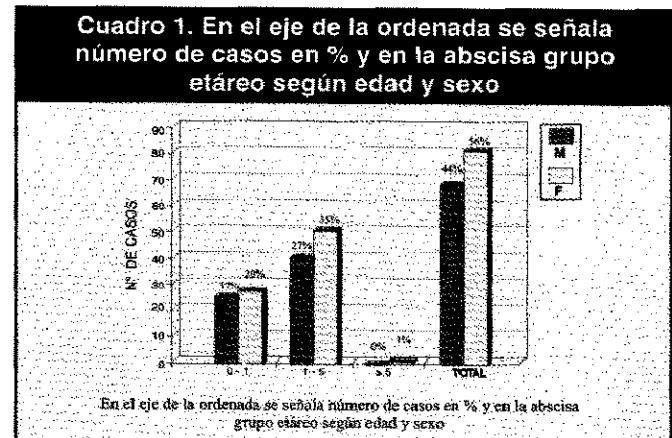
El presente trabajo es un estudio retrospectivo tipo longitudinal. Se revisó el libro de Estadísticas del Servicio de Nefrología seleccionándose un total de 150

historias clínicas entre 1976 a 1996. Al revisar las historias clínicas un caso no cumplía con los criterios diagnósticos y quedó fuera del estudio. Se consideran aquellos que reunían por lo menos dos de los criterios clínicos (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y uremia), y estudio histopatológico compatible con el cuadro en mención. Se seleccionan finalmente un total de 149 pacientes con el diagnóstico de SUH con el fin de determinar las características epidemiológicas. Se revisaron las historias clínicas para ver edad, sexo números de casos por mes y años, procedencia, pródrómo de diarrea y estado nutricional.

Para el análisis de los datos se utilizó el Programa QPRP (Hoja de Cálculo) y Word Perfect v.6.0 (Procesador de textos), considerándose promedios, desviación standard, tasa de incidencia hospitalaria y tendencia de demanda hospitalaria.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se señala que de los 149 pacientes estudiados 83 fueron del sexo femenino y 66 masculino, siendo la relación F/M de 1.2.



La edad promedio en meses fue de 17.42 (DS± 10.64). El grupo etáreo de mayor incidencia, correspondió entre 1 y 2 años de edad (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Incidencia por edades en meses de los 149 casos estudiados**

EDAD	NUM. CASOS	(%)
0 - 6	6	4
7 - 12	49	33
13 - 24	71	47
25 - 60	22	15
> 60	1	1
TOTAL	149	100

En el Cuadro 3 se señala el promedio de IRA secundaria al SUH en los últimos 15 años que fue de 33% (DS± 1.5).

**Cuadro 3. Incidencia de IRA secundaria a SUH en los últimos 15 años de estudio**

AÑO	IRA	SUH	%
1982	13	5	38
1983	15	2	13
1984	16	6	37
1985	21	8	38
1986	22	4	18
1987	15	2	13
1988	20	5	25
1989	28	10	36
1990	32	12	38
1991	16	12	75
1992	56	9	16
1993	62	15	24
1994	15	6	40
1995	44	17	39
1996	66	26	39
TOTAL	441	139	X 32 + 1.5

Se ha observado que la tasa de incidencia hospitalaria se ha ido progresivamente incrementando en los últimos 21 años (Cuadro 4).

**Cuadro 4. Tasa de Incidencia Hospitalaria de S.U.H en los 21 años de estudio**

AÑO	INCIDENCIA
1976	0.29
1977	0.10
1978	0.22
1979	0.43
1980	0.00
1981	0.00
1982	0.57
1983	0.23
1984	0.68
1985	0.88
1986	0.42
1987	0.20
1988	0.50
1989	1.20
1990	1.40
1991	1.47
1992	0.88
1993	1.68
1994	0.67
1995	1.72
1996	2.50

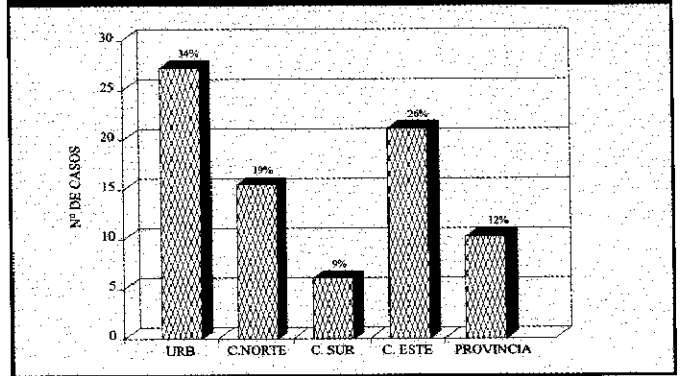
De igual modo podemos observar tal incremento en la tendencia de demanda hospitalaria por quinquenios (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Tendencia de demanda hospitalaria de S.U.H. por quinquenio**

QUINQUENIO	INCIDENCIA	DEMANDA
1976 - 1980	0.21 X 1000	1/4765
1981 - 1985	0.47 X 1000	1/2127
1986 - 1990	0.74 X 1000	1/1351
1991 - 1995	1.28 X 1000	1/781
1996	2.5 X 1000	1/400

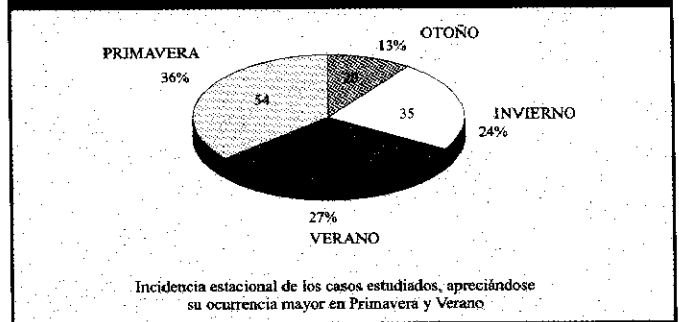
El 88% de los pacientes proceden de Lima y de ellos el 54% son de zonas urbano-marginales. El 12% restante procedían de provincias (Cuadro 6).

**Cuadro 6. Procedencia de los 149 casos estudiados de Síndrome Urémico Hemolítico**



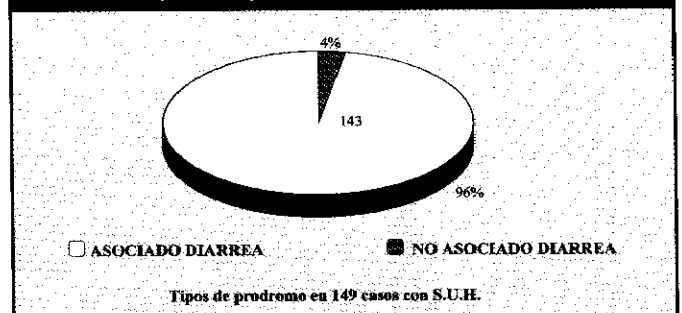
En cuanto a la incidencia estacional se presentan en todos los meses del año, siendo mayor en Primavera y Verano (Cuadro 7).

**Cuadro 7. Incidencia de los casos estudiados, apreciándose su ocurrencia mayor en Primavera y Verano**



Para ver el estado nutricional se utilizó la Clasificación de Waterloo, empleándose las tablas de percentiles NCHS, donde se observó que el 87% fueron eutróficos. En el 96% de los casos se encontró el pródromo diarreico como antecedente epidemiológico y el 4% restante presentaron infección respiratoria alta (Cuadro 8).

**Cuadro 8. Tipos de prodromo en 149 casos con S.U.H.**



## DISCUSIÓN

Desde su inicial descripción por Gasser y colaboradores en 1955, el SUH se mostró como un importante problema de salud pública, por su heterogeneidad clí-

nica y por su connotación epidemiológica<sup>(13, 15, 27)</sup>.

La observación en la gran mayoría de niños eran de casos precedidos por diarrea usualmente sanguinolenta<sup>(1,6,34)</sup>. Más de 25 años pasaron desde la observación inicial de Gasser para que la correlación entre el pródromo diarreico y la triada de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal sea aclarada<sup>(16,36)</sup>.

El SUH es una de las causas más frecuentes de IRA en niños, hecho que muestra la necesidad de un estudio que evalúe y analice las manifestaciones clínicas y epidemiológicas observadas en nuestro medio en relación a lo ya reportado a nivel mundial.

Existen datos sobre una mortalidad aguda de hasta un 4-5% además de un 20% de pacientes con SUH que tienen una secuela importante<sup>(8,12,21,24)</sup>.

La incidencia del SUH es aproximadamente 1.44 – 1.74x 100,000 niños menores a 15 años. Ello se incrementa a 3.11 x 100,000 menores a 5 años<sup>(10,14)</sup>.

En la mayoría de las regiones aparece más frecuentemente durante el Verano y a comienzos del Otoño. Se presenta principalmente en lactantes y niños, siendo la incidencia ligeramente mayor en niñas. En la raza negra el SUH es menos frecuente<sup>(19,20)</sup>.

El riesgo de presentar SUH después de una infección por E.Coli verotoxigénica es aproximadamente entre 7-12%. Más del 90% de los niños tiene un pródromo de diarrea en el SUH típico o clásico fundamentalmente condicionado a la ingestión de alimentos contaminados con bacterias productoras de citotoxinas.

Existe el SUH no asociado a procesos diarreicos o atípico con una historia natural diferente fundamentalmente vinculado a otros agentes infecciosos como el *Streptococo pneumoniae*, la forma hereditaria recurrente o asociado a ciertas drogas o secundarias a otras enfermedades como colagenopatias (LES), glomerulopatías primarias complejas, cáncer o al periodo post-parto<sup>(1,2,28)</sup>.

La frecuencia del SUH se está incrementando<sup>(13,27,33)</sup> y en nuestro estudio describimos la experiencia de 21 años en el Servicio de Nefrología del ISN donde se observa la evidente tendencia de demanda hospitalaria en ascenso por esta enfermedad.

Así podemos observar que entre el 1er. y 2do. Quinquenio se ha incrementado la demanda hospitalaria, triplicándose en el 3er. quinquenio y siendo 6 veces mayor en el 4to. quinquenio para finalmente hacer significativamente 12 veces mayor en el año 1,996 (Cuadros 4-5).

Nuestra casuística mostró un 33% de IRA secundaria a SUH (Cuadro 3), después de otras causas frecuentes como shock hipovolémico asociado a deshidratación por diarrea aguda.

El incremento de la incidencia de SUH relacionada a un aumento en la frecuencia de probables infecciones de *Escherichia coli* 0157:H7 motivó el planteamiento de identificar al organismo causal lo que no pudo efectuarse por la negatividad de los coprocultivos, probablemente debido al uso previo y abuso de antibacterianos, muy frecuente en nuestro medio.

El SUH típico epidémico fue el más frecuente en nuestra casuística como observamos en el Cuadro 8, lo que coincide con otros reportes<sup>(1,2,11,17)</sup>.

Se ha mencionado también que por su carácter esporádico y/o epidémico la rápida identificación de la fuente de probable alimento ó agua contaminada puede prevenir la enfermedad en muchos individuos<sup>(29,30,31)</sup>. Se menciona a su vez la importancia del contagio de persona a persona, una dosis infectante de sólo 50-100 microorganismos de *Escherichia coli* y la observación de que los niños pueden continuar excretando la bacteria incluso más de 3 semanas después de la infección, lo que se debe tener en cuenta desde el punto de vista epidemiológico<sup>(23)</sup>.

Del grupo de pacientes que presenta colitis hemorrágica la que representa aproximadamente el 70% el riesgo de desarrollar SUH es del 7-12%. El porcentaje restante hace un cuadro de diarrea aguda leve a moderada, las que se autolimitan<sup>(7,25)</sup>.

Es importante tener en cuenta lo señalado y dar pautas de medidas preventivas sencillas como la utilidad de lavado de manos, la no ingestión de comidas (Vegetales, frutas) que han sido regadas con agua contaminada o servidas.

El grupo etáreo más comúnmente afectado comprende a niños menores de 5 años y específicamente en nuestros casos el mayor porcentaje (85%) abarcó a los menores de 2 años (Cuadro 2). Los reportes hablan de una variación de 2 meses a 8 años. La incidencia anual en Canadá de menores de 5 años de 3.1x 10,000 niños y en Utah de 7.1 en niños de uno a dos años<sup>(8)</sup>. Es controversial la predominancia por sexo aunque un grupo de trabajos sugieren que pertenecer al sexo femenino constituye un factor moderado de riesgo. Nosotros encontramos una leve predominancia F/M de 1.2 . (cuadro 1)

En nuestro medio, no existen estudios acerca de la incidencia anual del SUH.

El ISN es el centro de mayor referencia de esta patolo-

gía, pero no constituye el único centro que reciben pacientes con este diagnóstico. Epidemiológicamente, sólo podemos afirmar que la tasa de demanda hospitalaria se ha incrementado en los últimos años.

El SUH clásico o post diarreico se observa con mayor frecuencia durante meses cálidos. En USA la máxima incidencia de la enfermedad en el Verano guardó correlación con la mayor frecuencia de cultivos fecales positivos a *Escherichia coli* enterohemorrágica en ganado vacuno durante los meses cálidos de esta estación. En Argentina los brotes epidémicos tienen un predominio en Primavera y Otoño<sup>(6)</sup>.

Aunque nuestra estacionalidad coincide con lo reportado en otras series (Cuadro 7), debemos precisar que probablemente el pródromo diarreico se acentúa con el aumento de los casos de enfermedad diarreica aguda en estos meses. Sin embargo debemos enfatizar que si bien la mayor parte de los pacientes proceden de zonas urbano-marginales de Lima (Cuadro 6), esto obligaría a implementar medidas que aseguren un nivel de saneamiento básico y efectivo<sup>(20,21)</sup>. (Cuadro 6) Se requieren de estrategias de prevención que modifiquen los factores de riesgo y que ayuden a reducir a su vez los riesgos de infección de *Escherichia coli* O157:H7 u otros organismos productores de verocitotoxinas<sup>(26)</sup>. El SUH es un importante problema pediátrico y de salud pública, ya que es una causa importante de IRA pudiendo usarse medidas preventivas sobre todo en zonas de mayor densidad poblacional infantil en la variedad epidémica o asociada a diarrea. La prevalencia mayor en el Cono Este de nuestra población es importante considerarse epidemiológicamente, si ello se debe a transmisión de persona a persona (forma de preparación de alimentos, hábitos alimenticios inadecuados), calidad de agua usada existencia o no de desagües y comparar con otras zonas urbano-marginales.

Asimismo, llama la atención la mayor incidencia en el grupo de nivel socioeconómico bajo diferente a lo reportado en EEUU y otros países latinoamericanos, en donde la afectación es predominantemente en la clase media y alta.

## Conclusiones

- Se observa un aumento significativo de la tasa de incidencia hospitalaria seis veces mayor en el último quinquenio, en relación al primero.
- El SUH representa el 33% de las causas de IRA en el ISN.
- La edad de presentación más frecuente es en menores de 2 años con ligero predominio en el sexo femenino.
- Se presenta en todos los meses con una incidencia estacional bimodal (Primavera-Verano).
- La procedencia predominante fueron de zonas urbano-marginales.
- La variedad clínica en los 149 casos fue del tipo epidémico.
- Los niños eutróficos fueron los más afectados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nelid Guy.: Hemolytic Uremic Síndrome/Thrombotic thrombocytopenic purpura. Pathophysiology and Treatment. *Kidney International*. Vol. 53, Suppl, 64 (1998) pp. S45-S49.
2. Rosni Jetal: *Ackerman's Surgical Pathology* 8° Edition Mosby Year Book Inc. 1996
3. Remuzi Giuseppe and Piero Ruggenenti: The hemolytic uremic syndrome, *Kidney International*. Vol.53, Suppl, 66 (1998), pp. S54-S57.
4. Siegler R.L.; Pavia A.T., Cristofferson R.D. Milligan M.K. Estudio poblacional de 20 años del Síndrome Urémico Hemolítico en UTA. *Pediatrics* (ed. esp). Vol 38 Num. 1, 1994.
5. Gordjani N; Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic uremic syndrome en childhood *Semin thromb hemost* 1997 23(3) pp. 281-93.
6. Kaplan B.S., Meyers K.E. and Schulman S.L.: The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome, *Journal of the American Society of Nephrology* 2:1126-1133, 1998.
7. Sheth-KJ.; Gill-JC; Leichter-HE; Hasens-PL; Hunter-JB. Increased incidence of HLA B-40 group antigens in children with hemolytic-uremic syndrome, *Nephron* 1994 68 (4):433-6.
8. Cameron C; Gradeym; Penman A.G. Hemolytic uremic syndrome in Westwen Australia, 1980 a 1994. *Aust NZJ Public Health* 1996 Oct; 20 (5):453-55.
9. Boyce TG; Davil L.S. Griffin P.M. *Escherichia coli* O157:H7 and the Hemolytic-uremic syndrome. *The New England Journal of Medicine*. Vol.333 N° 6 august 10, 1995.
10. Koutkia-P; Mylonaris-E; Flanagan. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* G157:H7 an emerging pathogen. *AmFam.Physician* 1997 Sep. 1; 56(3):853-6; 859-61.
11. Urizar E.; Rodrigo Cerda P.; Muñoz A. Ricardo; Largent A. Jill, Saiech A. Carlos. New concepts about hemolytic-uremic syndrome. *Rev. Chilena de Pediatría*; 62 (1): 61-8 Ene.-Feb.1991.
12. Riemann-HP, Cliver Do, Microbial food borne the pathogens *Escherichia coli* O157:H7. *Clinic North American Food Annual Practice* 1998. Mar. 14(1):41-8.

13. Martin DL; Mac Donald KL; White KE; Soler JT; Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome en Minesota. *New Englad Journal of Medicine* 1990 Oct. 25, 323:17, 1161-7.
14. Stewart L Ch. y Tina L.U. Síndrome Urémico Hemolítico, *Pediatrics in Review*. Vol. 4 N° 6 pp. 214-223, junio de 1993.
15. Rone PC.; Orrbine E.; Wells GA., Mc. Laine PN. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. *Journal of Pediatrics* 1991 August, 119:2, 218-24.
16. Shefer AM. et al. A cluster of *Escherichia coli* O157:H7 infections with the hemolytic uremic syndrome and death in California. A mandate for improved surveillance. *West Journal of Medicine*, 1996 Jul, 165:1-2, 15-9.
17. Siegler RL. et al. Management of hemolytic-uremic syndrome. *The Journal of Pediatrics* Vol.112 Num.6; 1014-20, June 1988.
18. Uri S. Alon. *The Pediatric Clinic of North America Pediatric Nephrology*. Vol.42 Num. 6 December 1995.
19. Drummnod KN: Hemolytic uremic syndrome then and now. *New England Journal of Medicine* 312:116-118, 1985.
20. Gordillo Paniagua, Gustavo: *Nefrología Pediátrica*, Mobby-Doyma Libros S.A. 1996.
21. Spizzirri FD; Rahman RC; Bibiloni N.; Ruscasso JD.; moreo OR.;; Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina long-tern follow-up and prognostic feature. *Pediatrics nephrology* April 1997 11(2); p1 56-60.
22. Slutske R-L.; Ries-AA; Maloney-K. Wells-J6; Greene RD Griffin-PM.;; A nation wide case control study of *Escherichia coli* O157:H7 infections in the United States. *Journal Infections Disease* 1998 April:177 (4):962-6.
23. Bosque Milagros; Macuarisma Pedro; Ariza Marcos; Nieto Carlos; Seguias Nahem. Síndrome Urémico Hemolítico: evolución a largo plazo. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*; 52(1/2):8-12, Ene-Junio 1989.
24. Arora-P.; et al: Pattern of acute renal failure at a referral hospital. *Indian Pediatrics* 1994 Sep.31(9): 1047-53.
25. Siegler RL.; Pavia AT.; Cook JB. Hemolytic uremic syndrome in adolescents. *Archives Pediatrics Adolescents Medical* Feb. 1997 151(2); pp. 165-9.
26. Slustsvler-L et al. A nation wide case-control study of *Escherichia coli* O157:H7 infection in the United State. *Journal of Infections Disease* 1998 April; 177(4):962-6.
27. Cordero T y col. Síndrome Urémico Hemolítico: Experiencia de 154 casos. *Revista chilena de Pediatría*; 61(5):235-42 Sep.-Oct. 1990.
28. Remuzzi G., Reggenenti P.: The hemolytic-uremic syndrome (perspectives in clinical nephrology). *Kidney international* 48:2-19,1995.
29. Walters MDS.; Levin M.; Smith C.; Nokes TJC.; Hardisty RM.; Dollon MJ.; Barrat TM: Intravascular platelet activation in the hemolytic-uremic syndrome. *Kidney International* 33:107-115. 1998.1
30. López L. Eduardo, Devoto Susana, Fayad Alicia, Canepa Carlos, Morrow Ardyte L., and Cleary Thomas. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term progresions in classic hemolyticuremic syndrome. *The Journal of Pediatrics*. February,1992.
31. Moake JL: Haemolytic-uraemic syndrome. *Basic Science Laneer* 343:393-397, 1994.
32. Meneguello Rivera, Julio; Gianantonio Carlos. Síndrome Urémico Hemolítico Diálogos en Pediatría Santiago de Chile Mediterráneo Junio 1998 p.78-80.
33. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int.* 52:1708-1719, 1997.
34. Griffin PM., Tauxe RV., The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7 other enterohemorrhagic E.coli, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev.* 1991; 13:60-98.
35. Akashi-S; Joh-K; Tsuji-A; Ito-H; Hoshi-H; Hayakana-T; Ihara-J; Abe-T; Hatori-M; Mori-T et al: A severe outbreak of hacmorrhagic colitis hacmolytic uremic syndrome associated with E.coli O157:H7 in Japan. *Eur. Journal Pediatrics* 1994, Sep; 153(9):650-5.