

## TRABAJOS ORIGINALES

### *Epidemiología y Clínica del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). Análisis de tres períodos de observación.*

#### *Epidemiology and Clinical of Hemolytic Uremic Syndrome (HUS). Analysis of three observation periods.*

Graciela Sakihara<sup>1</sup>, Patricia Mansilla<sup>1</sup>, Victoria Valdivia<sup>1</sup>, Alfredo Mendoza<sup>1</sup>, Victoria López<sup>1</sup>, Gisela Pimentel<sup>1</sup>, Mario Encinas<sup>1</sup>.

#### RESUMEN

**Objetivos:** Estudio descriptivo retrospectivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en el INSN, realizado en tres períodos para: Obtener información sobre la situación epidemiológica en nuestro medio. Analizar si el comportamiento clínico demográfico, terapéutico, Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) y morbimortalidad, han variado en 412 pacientes.

**Métodos:** Se revisan y actualizan los aspectos clínicos y epidemiológicos de 412 pacientes con diagnóstico de SUH, hospitalizados en el Servicio de Nefrología del INSN (1976 – 2009), vistos en tres períodos de tiempo según métodos estadísticos señalados: 1976 - 1996<sup>(20, 22)</sup>, 1997 - 2001<sup>(31)</sup>, 2002 – 2009<sup>(32)</sup>.

**Resultados:** La Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) se ha incrementado significativamente durante los tres períodos. Hay ligero predominio en el sexo masculino (S.M) en los dos últimos períodos y el grupo etario predominante fue el de los menores de 24 meses. La mayoría procedieron de Lima y Callao. Se observó un incremento de pacientes procedentes del interior del país en el último período. Primavera y verano fueron las estaciones de mayor frecuencia en los tres períodos del estudio. En los tres períodos hubo pródromo de diarrea en > 95%, así como disentería en más de 2/3 de los casos. La insuficiencia renal aguda (IRA) oligúrica ha disminuido en el último período y el tratamiento dialítico se realizó en el 29%, 56% y 46% respectivamente. La presentación de la triada clínica de SUH se incrementó de 59% a 79% en el último período. La hipertensión arterial (HTA), convulsiones y edema se observaron en porcentajes similares en los tres períodos. De los coprocultivos realizados, éstos fueron negativos en más del 85%. La letalidad fue 2.2%. En el último período hubo 2 casos de SUH familiar autosómico dominante.

**Conclusiones:** La Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) se ha incrementado sustancialmente durante los tres períodos del estudio. La edad de presentación más frecuente es en menores de dos años, con ligero predominio en el SM en las dos últimas fases. Se presenta en todos los meses con una tendencia bimodal (primavera-verano), en todo el tiempo de observación. La variedad clínica predominante fue del tipo epidérmico (excepto los dos casos familiares). En la tercera fase del estudio se observa incremento de pacientes del interior del país (15%), aumento de la forma no oligúrica de IRA (39%) y presencia de dos casos de SUH familiar autosómico dominante. La letalidad fue de 2.2%.

**Palabras Clave:** Síndrome Urémico Hemolítico, Insuficiencia Renal Aguda, Tasa de incidencia hospitalaria.

#### SUMMARY

**Objectives:** A retrospective, longitudinal study of patients with hemolytic uremic syndrome (HUS) in the INSN, conducted in 3 periods in order to get: Obtain information on the epidemiological situation in our country. To analyze if the clinical, therapeutic,

HIT and morbidity aspects, have changed in 412 patients.

**Methods:** It is reviewed and updated, clinical and epidemiological aspects of 412 patients seen in three periods with HUS, admitted in the Nephrology Service of INSN (1976 - 2009), seen in three periods, as the statistical methods showed: 1976- 1996 (Ref. 20, 22), 1997 - 2001 (Ref. 31), 2002 - 2009 (Ref. 32).

<sup>(1)</sup>Servicio de Nefrología, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú

**Results:** The hospital incidence rate (HIT) has increased significantly during the three periods. There is slight predominance in males (SM) in the last two periods and predominant age was under 24 months. Most came from Lima and Callao, and there was increase of patients who came from place out of Lima in the last period. Spring and summer were the most frequently seasons in the three periods of the study. Diarrhea prodrome was more 95% as well as dysentery in more than 2/3 cases. Oliguric acute renal failure (ARF), has decreased in the last period and dialysis was performed in 29%, 56% and 46% respectively. The clinical triad of HUS increased from 59% to 79% in the last period. Hypertension (HTN), seizures, and edema were observed in similar proportion in the three periods. Stool cultures were negative in more than 85% and mortality was 2.2% of cases. In the last period there were two cases of familiar HUS autosomic dominant.

**Conclusions:** HIT has increased substantially during the three study periods of study. The age of presentation is most common in children under two years, with slight predominance in boys in the last two phases. we had patients in every month of the years with a bimodal trend (spring-summer) throughout the observation periods. The predominant clinical form was the epidemic type (except the two familiar cases). In the third phase of the study there was increase of patients who live out of Lima (15%), more non-oliguric form of ARF (39%) two cases of familiar HUS autosomic dominant. The mortality was 2.2%.

**Key Words:** Hemolytic Uremic Syndrome, Acute Renal Failure, Incidence rate hospital.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), descrito por Gasser en 1995 <sup>(1)</sup>, es una microangiopatía caracterizada por: anemia hemolítica microangiopática (Hb<10gr/dl), trombocitopenia (plaquetas <150,000/mm<sup>3</sup>) e Insuficiencia Renal Aguda (creatinina > 97 percentil del rango relacionado a su edad). Se le reconoce como la causa más frecuente de Insuficiencia Renal Aguda IRA en la infancia.

El SUH se clasifica en una forma asociada a diarrea (D+) o clásica, mediado por infección intestinal a *E. coli* productora de Toxina Shiga (ECSTx) (90%) y SUH diarrea negativo (D-) o SUH atípico mediado por anomalías del sistema del complemento y otros factores hereditarios y ocurre tanto en forma familiar como esporádica (10%) <sup>(2,3)</sup>. Karmali fue el primero en describir que la ECSTx, era el responsable del desarrollo

del SUH, lo que significó un gran avance en el entendimiento de su patogénesis y clasificación clínica <sup>(4)</sup>. La cascada de eventos patogénicos se inicia con la infección de ECSTx, lo que causa una colitis usualmente sanguinolenta. El colon inflamado facilita la absorción transmural de ECSTx y de su lipopolisacárido (LPS) a la circulación. La ECSTx a través de la sub unidad B se une a receptores glicoproteína gb3 en las células intestinales, riñones y ocasionalmente otros órganos vitales. Hay internalización celular de la sub unidad A subsecuente e inhibición de la síntesis de proteínas (desprendimiento de su membrana basal con daño y/o muerte de la célula). El LPS altera las características de la superficie de la célula endotelial, vía secreción de citoquinas (FNT, IL-1). A su vez polimorfonucleares activados liberan elastasa, moléculas reactivas de O<sub>2</sub>, lo que causa mayor daño endotelial. La alteración en la síntesis del factor Von Willebrand, predispone al fenómeno trombótico, y a la incapacidad en la generación de prostaciclina por el endotelio dañado, e incrementa la adherencia y agregación plaquetaria. El lumen capilar glomerular y arteriolar disminuye debido al edema, trombos y a sustancias vaso activas liberadas por las plaquetas y células endoteliales.

La anemia hemolítica que ocurre es secundaria a la injuria vascular o a daños peroxidativos (peroxidación lipídica incrementada por estado anti oxidante alterado). Hay mayor alteración de la membrana de los glóbulos rojos y mayor fragmentación mecánica <sup>(2,3,5,6)</sup>. Karpman reportó que la *E. coli* 0157: H7 es el serotipo más prevalente en el SUH D + debido a factores de virulencia: 1) Shigatoxina, 2) Intimina (adhesina): Codificado por genes eae. 3) Esps A.B.D (Esp = proteína secretada *E. coli*). 4) Tir (receptor intimina traslocada), 4) LPS, 5) Enterohemolisina: Afecta crecimiento bacteriano y causa hemólisis de glóbulos rojos. Estos factores interactúan secuencialmente, cuyo evento final es la traslocación de la ECSTx de la superficie apical intestinal a la superficie basolateral, liberación en la submucosa y daño de vasos sanguíneos, colitis hemorrágica y pasaje de las toxinas dentro de la circulación general <sup>(7)</sup>. Debemos tener presente que los factores de virulencia que caracterizan a la ECSTx se hallan presentes en más de 70 serotipos O:H. El de mayor impacto clínico es, como se señaló anteriormente, la 0157:H7. Otros serotipos no – 0157, pueden provocar infección intestinal y SUH (026:H11; 055: H7; 055:H10; 0111: H8 y 0111: H30) <sup>(8)</sup>. La incidencia mundial del SUH es de 1.44 – 1.74 x 10<sup>5</sup> en niños menores

de 15 años, incrementándose a 3.11 en el grupo etario menor a 5 años. En Canadá es de  $1.4 \times 10^5$ , Inglaterra  $1.1 \times 10^5$ , Chile  $3.5 \times 10^5$ , siendo la incidencia mayor en Argentina,  $22 \times 10^5$  en menores a 5 años<sup>(3,9,10)</sup>. El riesgo de presentar SUH después de una infección por ECSTx es de 10 -15%. Si el serotipo no es -0157; H7 la probabilidad disminuye a 2%. El uso de antibiótico durante la infección por *E. coli* 0157:H7 está asociada con mayor riesgo de desarrollar a SUH subsecuente<sup>(11,12,13)</sup>. El SUH puede ocurrir esporádicamente o por brotes epidérmicos.

El reservorio principal de ECSTx es el tracto intestinal de animales (ganado vacuno, porcino, cordero, camero) y comida de origen animal. El consumo de carnes semicocidas, leche o productos lácteos no pasteurizados, agua y vegetales contaminados, así como la transmisión de persona a persona están asociados a brotes de diarrea. Hay que tener en cuenta que los niños infectados excretan bacterias durante 3 semanas. La ECSTx puede constituir el 0.3% de la flora entérica y la dosis infectante puede ser de tan solo 50 microorganismos<sup>(10,14,15)</sup>. No existe tratamiento específico, la prevención es la medida más importante y de mayor costo beneficio<sup>(10)</sup>.

Ake y col. recomiendan la rehidratación EV con cristaloides isotónicos para obtener protección óptima renal, concluyendo que sus pacientes presentaron menor compromiso renal y requirieron menor tratamiento dialítico (sólo en 30-40%)<sup>(16,17)</sup>. Con las técnicas dialíticas la mortalidad ha disminuido de 30 - 50% a 3 - 5% en las últimas tres décadas. El riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal, es de aproximadamente 10%<sup>(3, 14, 18, 19,20)</sup>. La principal causa de mortalidad se debe al compromiso severo del sistema nervioso central, seguida de las complicaciones gastrointestinales. Oakes señaló que los predictores de la mortalidad fueron: oligoanuria, deshidratación, leucocitosis > a 20000, Hto > a 23% en el momento del diagnóstico<sup>(21)</sup>.

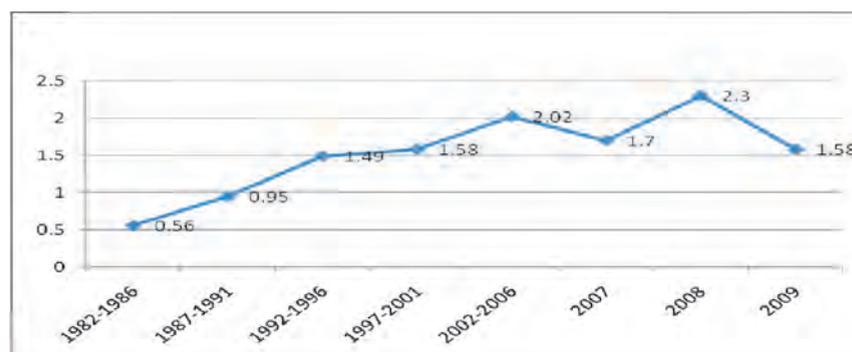
## PACIENTES Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, realizado en tres periodos de tiempo, de pacientes con diagnóstico de SUH admitidos en el Servicio de Nefrología del INSN con la finalidad de determinar si hubo variaciones en las características epidemiológicas y clínicas. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes admitidos en el servicio de nefrología, quienes reunían los criterios señalados en la definición de SUH. Se analizaron parámetros demográficos, clínicos, de laboratorio, terapéuticos, letalidad y TIH. En el procesamiento de datos y análisis de resultados se utilizó el programa Epi Info V6, considerándose promedio frecuencial, DS, Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH), tendencia de demanda hospitalaria (primer periodo del estudio)<sup>(20,22)</sup>. Entre 1997 a 2001 se utilizó Epi Info, considerándose porcentaje promedio, DS, odds ratio<sup>(31)</sup>. En el tercer periodo se utilizó el programa SPSS8, teniendo en cuenta frecuencia absoluta y relativa, las que se expresaron como porcentaje y pruebas de normalidad, Kolmogorov Smirnov (distribución simétrica o asimétrica). Estadística descriptiva, media, DS para análisis de resultados de distribución simétrica. Estadísticas descriptivas, mediana, desviación cuartil para análisis de resultado de distribución asimétrica de las variables cuantitativas<sup>(32)</sup>.

## RESULTADOS

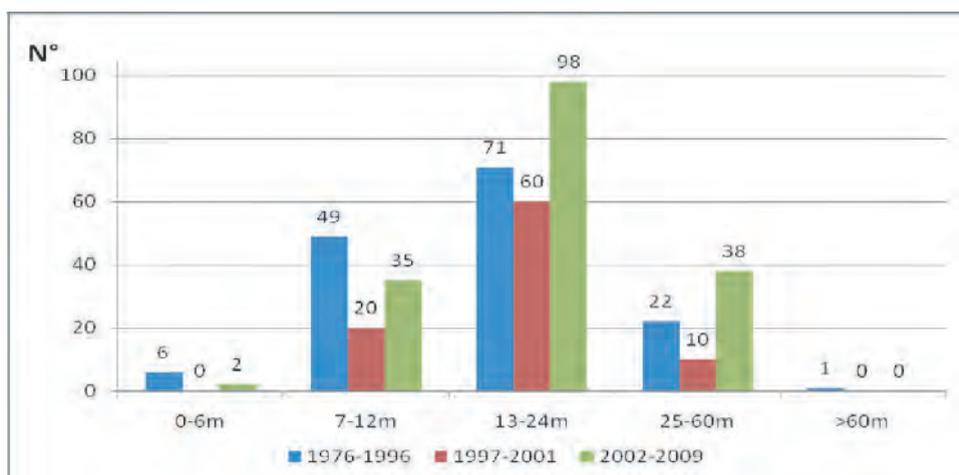
La TIH se ha incrementado sustancialmente durante los tres periodos del estudio, de  $0.55 \times 10^3$  (1982-86) a  $1.58 \times 10^3$  (1997 -2001) y a  $2.02 \times 10^3$  (2002 - 2006) pacientes hospitalizados, representando los dos últimos periodos 2.8 y 3.6 veces más con relación al primer quinquenio. En el año 2008 se tuvo la incidencia anual más alta con una TIH de  $2.3 \times 10^3$  pacientes hospitalizados (Gráfica 1).

**GRÁFICA 1.** Síndrome Urémico Hemolítico incidencia x 1000 hospitalizados (TIH). Evolución por quinquenios.



La edad de presentación más frecuente fue la de los menores de 24 meses en los tres periodos. Se observa incremento en el grupo etario de 25 – 60 meses en la última fase (23%) (Tabla 1, Gráfico 2).

**GRÁFICO 2.** Síndrome Urémico Hemolítico. Distribución por grupo etario.



**TABLA 1.** Distribución por edades.

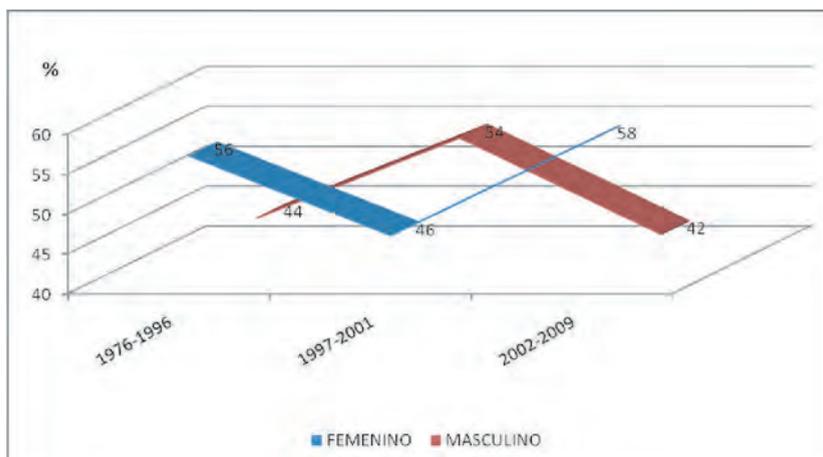
EDAD	Nº	%
0-12 m.	111	27
13-24 m.	231	56
25-60 m.	70	17

Hubo predominio en el sexo femenino (S.F) en el primer periodo de estudio, pero el SM fue el más afectado en los siguientes 2 periodos (Tabla 2, Gráfico 2)

**TABLA 2.** Síndrome urémico hemolítico. Distribución según sexo.

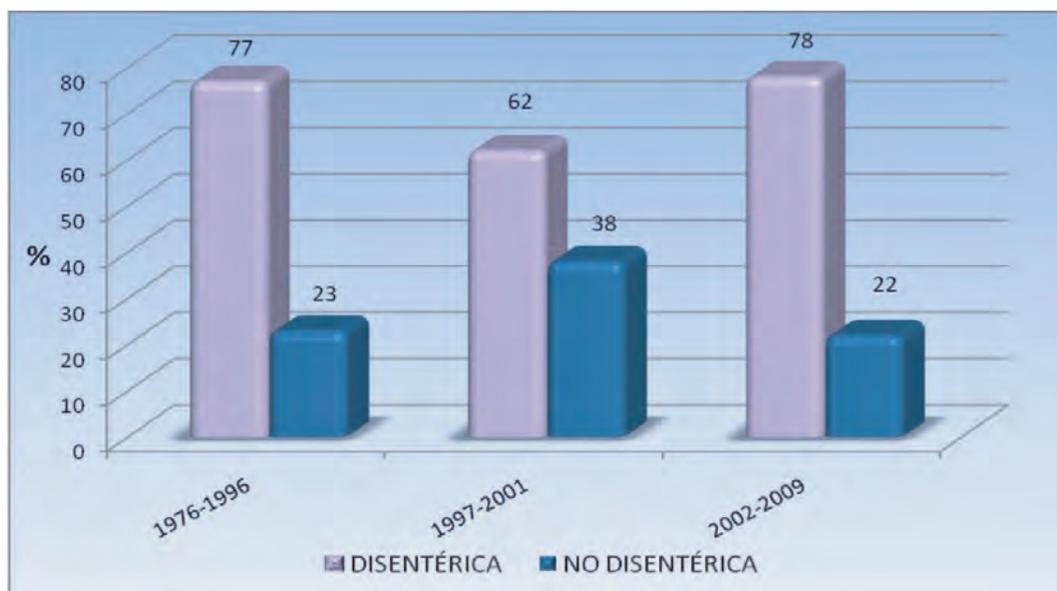
SEXO	Nº	%
Femenino	222	54
Masculino	190	46

**GRÁFICO 2.** Distribución por sexos.



El pródromo de diarrea en más del 95% de pacientes, así como la presencia de disentería en más de 2/3 de los casos, fue similar en todo el estudio (Gráfico 3).

**GRÁFICO 3.** Síndrome Urémico Hemolítico.

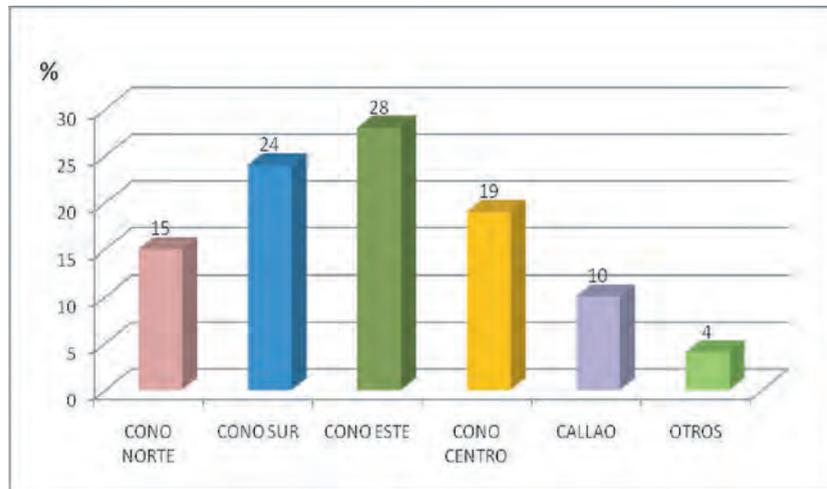


La procedencia mayor fue de Lima y Callao en los tres periodos, siendo más frecuente la del cono Este y Sur. Entre el 2002 al 2009 se observa un ligero incremento de los pacientes del interior del país, mayormente Ica, Ayacucho y Cuzco (Gráfico 4.5.6)

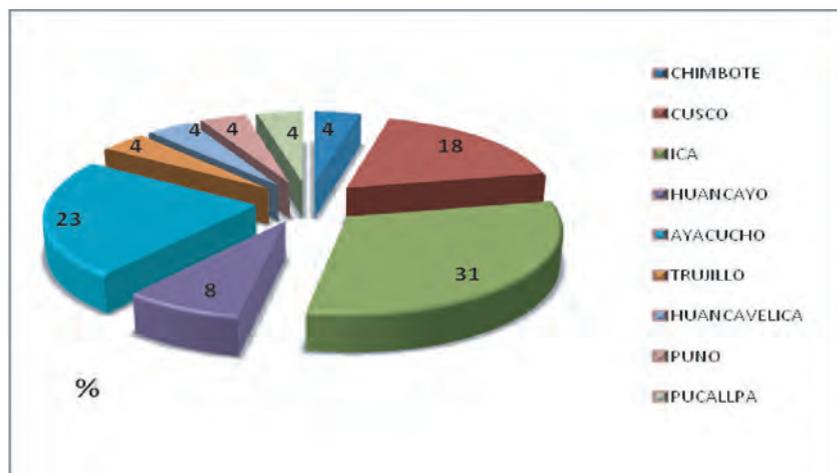
**GRÁFICO 4.** Síndrome Urémico Hemolítico. Distribución según lugar de procedencia.



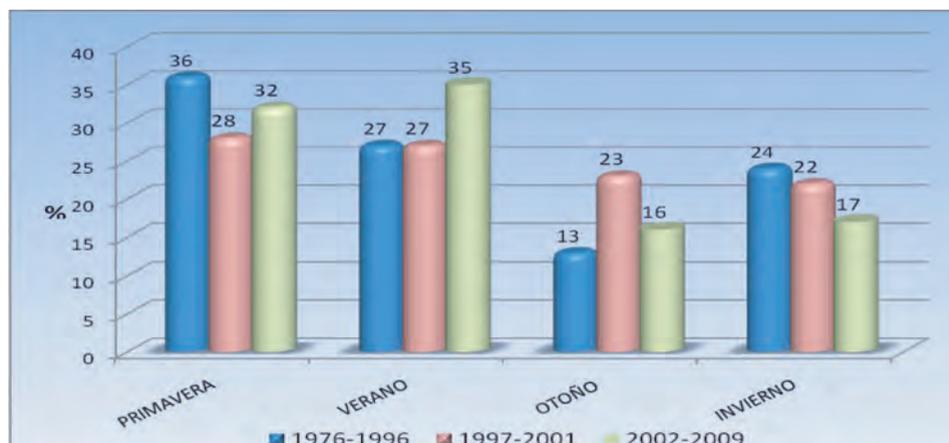
**GRÁFICO 5.** Síndrome Urémico Hemolítico procedencia de Lima y Callao.



**GRÁFICO 6.** Síndrome Urémico Hemolítico Procedencia de otros Departamentos.

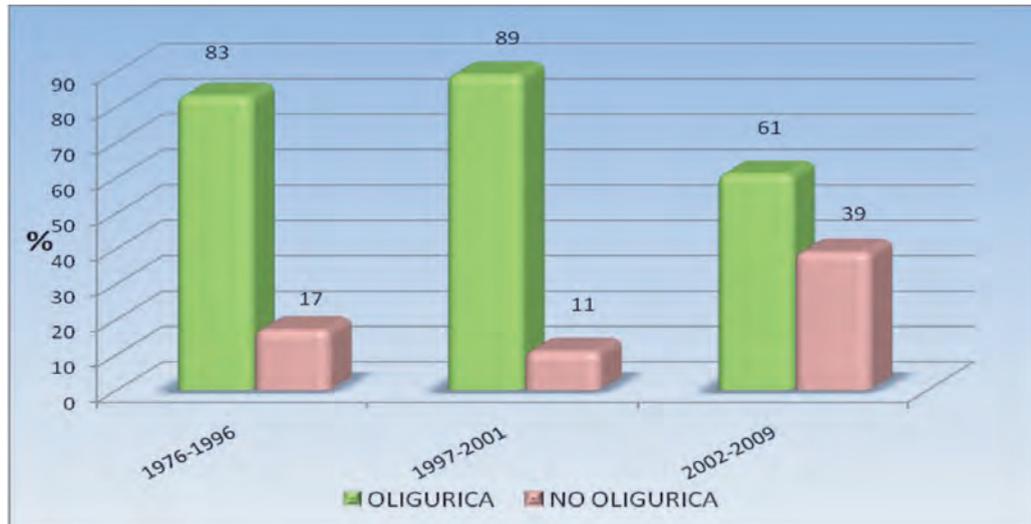


**GRÁFICO 7.** Síndrome Urémico Hemolítico. Distribución según periodo estacional.

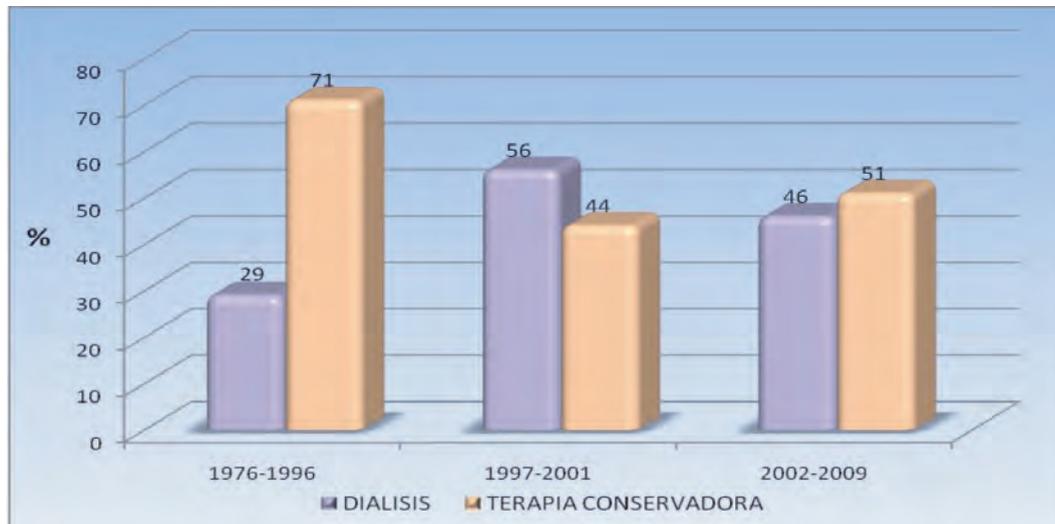


El 90% de los pacientes recibieron antibiótico como tratamiento de la diarrea aguda antes de su hospitalización. La IRA oligúrica ha disminuido sustancialmente en los últimos ocho años y el tratamiento dialítico fue de 29%, 56% y 46% respectivamente (Gráfico 8, 9).

**GRÁFICO 8.** Síndrome Urémico Hemolítico. Distribución según el tipo de IRA.

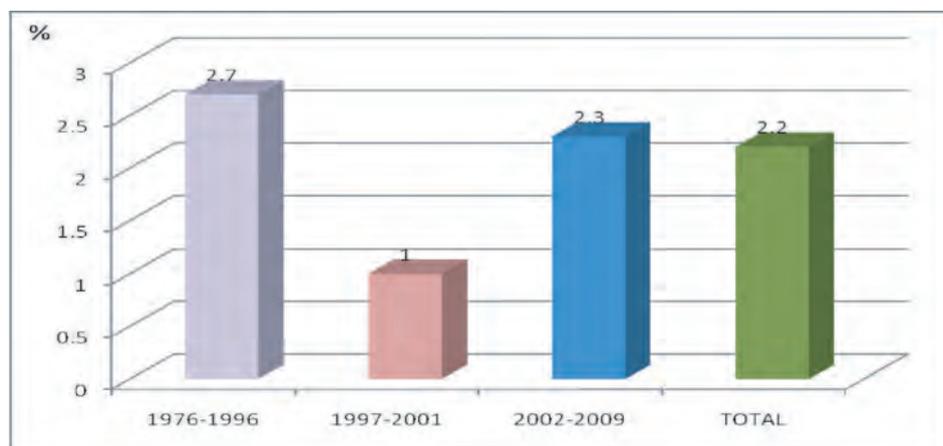


**GRÁFICO 9.** Síndrome Urémico Hemolítico. Distribución según el tipo de terapia recibida.



La triada de SUH se observó en el 59% de los pacientes en los dos primeros periodos del estudio y 79% en el periodo 2002- 2009<sup>(20, 31, 32)</sup>. La hipertensión arterial se evidenció en el 55%, convulsiones en el 33% y edema en el 75% de los pacientes en los tres periodos de observación<sup>(20, 31, 32)</sup>.

La proteinuria y hematuria fueron evidentes en más del 95% de los casos. De los coprocultivos realizados, éstos fueron negativos en 95%, 100% y 86% en los tres periodos respectivamente<sup>(22, 31, 32)</sup>. La letalidad fue de 2.7%, 1%, 2.3% en los tres periodos del estudio respectivamente (Gráfico 10).

**GRÁFICO 10.** Síndrome Urémico Hemolítico. Letalidad a través de los 3 periodos de estudio.

### DISCUSIÓN

El presente es un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, realizado en tres periodos de tiempo, de pacientes con diagnóstico de SUH admitidos en el Servicio de Nefrología del INSN con la finalidad de determinar si hubo variaciones en las características epidemiológicas y clínicas. Se evidencia un incremento en la TIH por quinquenios, siendo 3.6 veces mayor el valor correspondiente al tercer periodo (2002 – 2006) con respecto al primer quinquenio <sup>(20, 22,31,32)</sup> (1982 -86), posiblemente atribuido al aumento del número de casos y mayor densidad poblacional en Lima y Callao, así como por contar con criterios diagnósticos mejores.

A pesar de que el INSN es el centro de mayor referencia a nivel nacional, no es el único establecimiento de salud que recibe pacientes con esta patología, por lo que no podemos referirnos a la tasa de incidencia anual a nivel nacional. El grupo etario más afectado fue el de los menores de dos años en los tres periodos, observándose un 23% de casos en el grupo etario de 25 - 60 meses en el tercer periodo <sup>(32)</sup>. En relación a otras series, tenemos en Argentina un promedio de 29 meses <sup>(15)</sup>, en Chile 2.75 años <sup>(14)</sup>, Minnessota de 3.8 años <sup>(23)</sup> y Canadá 2.75 años <sup>(9)</sup>. Hubo predominio en el SM en los 2 últimos periodos (57%), similar a lo reportado en Chile <sup>(14)</sup>. En Argentina predomina levemente el S.F. (52%) <sup>(15)</sup>.

En cuanto a la incidencia estacional, el SUH se presenta en todos los meses de año, siendo mayor en primavera, verano y similar en los 3 periodos, relacionado al incremento de enfermedad diarreica aguda durante esos meses del año. El pródrómo de diarrea por encima del 95% de casos, fue

evidente durante todo el periodo de observación, similar a los reportados en otras series <sup>(9, 14,15)</sup>.

La gran mayoría proceden de Lima y Callao y esta tendencia es similar en todo el estudio, mayormente del cono este y sur, debido a la mayor densidad poblacional y deficiencia de saneamiento básico sanitario en esas zonas. Así mismo hay un ligero incremento de pacientes procedentes del interior del país entre 2002 – 2009, fundamentalmente de Ica, Ayacucho, Cuzco, probablemente por no contar con medidas de implementación actualizada de saneamiento y pediatras nefrólogos para su manejo específico en dichas áreas.

No hay variación en el porcentaje de uso de antibiótico como tratamiento de la diarrea aguda antes de su admisión al hospital durante los 3 periodos del estudio. Es importante tener en cuenta este antecedente, ya que se ha demostrado que el uso de antibiótico está asociado a una mayor tasa de desarrollo del SUH subsecuente <sup>(11,24)</sup>. La forma de presentación clínica que observamos en todo el estudio corresponde a la variedad epidémica D+ (pródromo de diarrea > 95%) y disentería en más de 2/3 de los casos. Así mismo no existió un periodo de ventana, ya que el SUH se presentó durante el curso de la diarrea en el 85% de los casos. En U.S.A. refieren un periodo de ventana de seis días y en Chile 2 días <sup>(14)</sup>. En el último periodo del estudio, se evidenció la presentación de dos casos de S.U.H. familiar autonómico dominante.

La disminución de IRA oligúrica entre el 2002 – 2009 se debe quizá al tratamiento precoz de hidratación endovenosa, protegiendo de este modo el flujo intravascular <sup>(16,17)</sup>. La triada clásica

de SUH se incrementó en el tercer periodo, y la presencia de hipertensión arterial, convulsiones, edema no se ha modificado en su porcentaje durante todo el estudio, siendo similar a lo reportado en otros informes<sup>(10,14,15,25)</sup>. Se debe tener en cuenta que muchos pacientes vienen a nuestra institución después de varios días de iniciada la fase de estado de la enfermedad, en donde la plaquetopenia muchas veces es fugaz o pueden representar la forma clínica incompleta (anemia hemolítica más uremia).

El tratamiento dialítico disminuyó en el último periodo de observación comparado con el previo, debido probablemente al incremento de las formas no oligúricas de IRA<sup>(31,32)</sup>. La tasa de letalidad promedio fue de 2.2%, similar a lo reportado en otras series<sup>(14,15,26)</sup>. El elevado porcentaje de coprocultivos negativos observados, se debe a que la gran mayoría recibieron tratamiento antibiótico previo. En nuestro medio no se realiza búsqueda de ECSTx en coprocultivos y los que lo realizan solo lo enfocan en el estudio de 0157. Ello es más asequible para los laboratorios clínicos, ya que la gran mayoría de cepas 0157 no fermentan el sorbitol. Las colonias sorbitol negativos deben aglutinar con antisueros comerciales anti 0157 (el inconveniente es que el resultado es a las 48 horas).

Una técnica de diagnóstico rápido es una ELISA disponible comercialmente. Se realiza directamente de las heces o a partir de colonias bacterianas. Recientemente se dispone de una técnica rápida (ensayo óptico) que permite detectar shigatoxina directamente en deposiciones, obteniéndose el resultado a los 15' ó 20 con buena sensibilidad y especificidad<sup>(10)</sup>. Es necesario disponer de algunas de las técnicas mencionadas para corroborar la infección por ECSTx<sup>(10,15)</sup>. Aunque en nuestro medio no se han detectado brotes epidémicos de SUH como en lo reportado en países desarrollados<sup>(3,9)</sup> debido a la falta de vigilancia epidemiológica, sería necesaria su implementación a nivel nacional.

Como sabemos no existe tratamiento específico hasta el momento, pero se señalan algunas estrategias terapéuticas:

- Synsorb PK (cronosorb), oligosacárido compuesto por deóxido de silicio, molécula análoga del receptor GB 3, que protege de los efectos citotóxicos de la shigatoxina. Su evaluación en 150 niños, no mostró eficacia<sup>(27)</sup>.

- En humanos, las vacunas de la fracción de LPS 0157 conjugado a exotoxina purificada de pseudomona aureginosa, mostraron respuesta potente de anticuerpos en voluntarios<sup>(28)</sup>.
- El acceso a la vacuna es aún lejano, por lo que se debe reforzar las medidas de prevención en el manejo de los alimentos en el hogar<sup>(10)</sup>. Así mismo la industria alimentaria requiere incorporar medidas de control de calidad.
- Dado a que el SUH es una zoonosis, se debe intentar eliminar el reservorio animal. Vacunas parenterales a terneros, mostraron una disminución de 23% a 9% en la excreción de ECSTx<sup>(29)</sup>. Vacunas en base a intimina en un ensayo en lechones mostraron disminución de colonización por ECSTx de 83% a 23%<sup>(30)</sup>.

## CONCLUSIONES

- 1) La TIH se ha incrementado sustancialmente durante los tres periodos del estudio.
- 2) La edad de presentación más frecuente es en menores de dos años, con ligero predominio en el SM en los dos últimos periodos.
- 3) Se presenta en todos los meses con una tendencia bimodal (primavera – verano), en todo el tiempo de observación.
- 4) La variedad clínica predominante es el tipo epidémico (excepto los dos casos familiares).
- 5) En el tercer periodo del estudio se observa incremento de pacientes del interior del país (15%), aumento de la forma no oligúrica de IRA (39%) y presencia de dos casos de SUH familiar autosómico dominante.
- 6) La letalidad fue del 2.2%.

## RECOMENDACIONES

- 1) Se requiere de la implementación de técnicas de aislamiento de ECSTx por parte de los laboratorios de microbiología. Actualmente existen en el mercado reactivos para su determinación.
- 2) Se sugiere la implementación de un registro a nivel nacional a través de la Oficina de Epidemiología del MINSA con la finalidad de crear programas de vigilancia epidemiológica y calcular la tasa de incidencia nacional del SUH, tal como existe en otros países latinoamericanos y desarrollados<sup>(3,9,10,15)</sup>.
- 3) Promover campañas de prevención en el INSN a través de charlas informativas, boletines o cartillas, en coordinación con el Servicio de Epidemiología del INSN.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gasser C, Gautier C et al: Hemolytic Uremic Syndrome Bilaterale Nierenindependente Nierennekrosen bei akuten hämolytischen Anämien. Schweiz. Med. Wochenschr, 1955, 85: 905 -909.
2. Siegler R, Oakes R: Hemolytic Uremic syndrome; pathogenesis, treatment, and outcome. Current opinion in Pediatrics 2005, 17: 200-204.
3. Scheiring J, Rosales A et al: Today's understanding of the Hemolytic Uremic Syndrome. Eur J Pediatric 2010, 169: 7-13.
4. Karmali H.A.; Petric Mand et al: Escherichia Coli. Citotoxic, hemolytic Uremic Syndrome and hemorrhagic colitis. Lancet 1983, 2:1199.
5. Proulx F Seidman E, Karpman D: Pathogenesis of Shiga Toxin-associated Hemolytic Uremic Syndrome, Pediatric Research 2001, 50: 163-171
6. Norris M, Remuzzi G: Hemolytic Uremic Syndrome J Am Soc Nephrol 2005, 16: 1035 -1030.
7. Karpman D et al: Antibodies to intimin and E. Coli secreted proteins A and B in patients with enterohemorrhagic Escherichia Coli infections: Ped. Nephrol 2002, 17: 201 -211.
8. Goldwater P, Bettelheim KA: Treatment of enterohemorrhagic E. coli (EHEC) infection on HUS: 2012 Bio Med Central 10:12.
9. Mc Laine P. Rowe P. et al: Experiences with HUS in Canada: What have we learned about childhood HUS in Canada. 2009 Kid Int, 75 (suppl112)525 -28
10. Zambrano P, Delucchi A.Y, col: SUH en Santiago de Chile Evolución de la función renal y factores pronósticos, 2005 Rev. Chilena Pediatría 76: 48 -56
11. Craig Wons. Mooney Jody C, et al: Risk factors for the HUS in children infected with Escherichia Coli, O157: H 7, a Multivariable Analysis. Clinical Infectious Diseases Advance Access, published March 19, 2012.
12. Smith KE, Wilker PR et al: Antibiotic Treatment of E. Coli O157 Infection and the Risk of Hemolytic Uremic Syndrome, Minnesota. Pediatr Infect Dis. J. 2011, Set.1.
13. Nelson JM, Griffin PM et al: Antimicrobial and antimotility agent use in persons with Shiga-toxin producing E. coli O157 infection in Food Net Sites Clin Infect Dis 2011 52; 1130 -32.
14. Prado J, V; Cavagnaro SM Felipe: S. Urémico Hemolítico asociado a infección intestinal por E. coli productora de shigatoxina (STEC) en pacientes chilenos: Aspectos clínicos y epidemiológicos Rev. Chil Infectol. 2008, 25: 435 -44.
15. Rivas M, Miliwebsky E y Col: Epidemiología del SUH en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. Rev. Medicina (B. Aires) 2006 (supl. 111) 27-32.
16. Ake JA, Jelaic S. et al; Relative nephroprotection during E. Coli O157: H7 infections, association with intravenous volume expansion, 2005 Pediatrics 115: e 673-80.
17. Hickey CA, Beattle T J et al: Early volume expansion during diarrhea and relative nephroprotection during subsequent Hemolytic Uremic Syndrome, 2011 Arch Pediatr Adolesc; 165: 884 -9.
18. Ibarra C, Goldstein J y Col: S. Uremico Hemolítico inducido por E. Coli enterohemorrágica, 2008, Arch Argent Pediatr, 106: 435 -442.
19. Loza R: Diálisis peritoneal aguda en niño 2008 Rev. Per Pediatr: 2008, 61(3).
20. Sakihara G, Encinas A , Pimentel B y Col. Aspectos clínicos y terapéuticos del Síndrome Urémico Hemolítico. 2001 Rev. Per. Pediatría 54: 8-13
21. Oakes R, Siegler R et al: Predictive of fatality in post diarrheal hemolytic uremic syndrome, 2006 Pediatrics 117: 1656 -62.
22. Sakihara G y Col: Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico, Experiencia de 21 años (1976 -1996) S. Nefrología INSN; 2001 Rev. Per. Pediatría 54: 12-17.
23. Martin DL, MacDonald K L et al; The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic uremic syndrome in Minnesota, 1990 NEJM 25: 1161 -7.
24. Panos G Z., Betsi G I et al. Systematic review: Are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with E coli O157: H7 infection? : Aliment Pharmacol Ther. 2006;24: 731 – 42.
25. Holtz LR, Neill MA et al: Acute bloody diarrhea a medical emergency for patients of all ages, 2009 Gastroenterology 136: 1887 -98.
26. Fiorino E, et al: Hemolytic Uremic Syndrome. 2006. Pediatr Rev., 27: 398 -99.
27. Trachtman H, Cnaan A et al: Effect of an oral shiga toxin – binding agent on diarrhea – associated HUS in children, 2003 JAMA, 290:1337-44.
28. Ahmed A Li J et al: Safety and immunogenicity of E. Coli O157 0 – specific polysaccharide conjugate vaccine in 2 -5 year old children: 2006 J Infect Dis: 193: 512 -21.
29. Potter A, Klashinsky S et al: Decreased shedding of E. Coli O157 H 7 by cattle following vaccination with type III secreted protein vaccine, 2004. 22: 362 -9.

30. Dean – Nystrom EA., Gausherof L J et al; Vaccination of pregnant dams with intimino 157 protects suckling piglets from E. Coli 0157 H7 infection, 2002 Infect Immun, 70: 2414 -18.
31. Valdivia Victoria: Síndrome Urémico-Hemolítico en niños. Tesis de especialista en pediatría, UNFVR, 2001.
32. Mansilla Patricia: Características clínico - epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de síndrome urémico – hemolítico. Tesis especialista en pediatría, USMP 2011.

**Correspondencia:** Dra. Graciela Sakihara  
Servicio de Nefrología- Instituto Nacional de Salud del Niño  
Av. Brasil 600 – Breña Lima.  
Telf. 3300066 anexo 4100

**Correo electrónico:** chela\_sakihara@yahoo.com

**Recibido:** 10.05.12

**Aceptado:** 22.05.12