



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO,
ASÍ COMO RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN
PACIENTES CON SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS”.**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DRA. DIANA ANAID ARCE GONZALEZ

TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA

TUTOR METODOLÓGICO:
M. EN C. MARIA LUISA DIAZ GARCIA



MÉXICO, DF. 2015

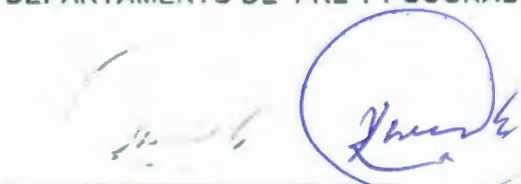
**"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO, ASI COMO
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SINDROME
HEMOLITICO URÉMICO DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS".**




**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS**



INDICE

Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	31
Justificación.....	33
Pregunta de investigación.....	35
Objetivos.....	35
Material y métodos.....	36
Lugar y población.....	36
Muestreo.....	36
Criterios de inclusión y exclusión.....	37
Variables.....	38
Plan de análisis estadístico.....	44
Plan de recolección de datos.....	45
Consideraciones éticas.....	47
Resultados.....	48
Discusión.....	70
Conclusiones.....	75
Cronograma.....	77
Bibliografía.....	78
Instrumento de recolección de información.....	86

RESUMEN

Introducción: El Síndrome Hemolítico Urémico Hemolítico (SHU) es un desorden multisistémico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. A pesar de no existir un tratamiento específico, en los últimos años se ha reducido la morbilidad y mortalidad como resultado de un mejor manejo de las medidas de soporte, manejo de IRA, hipertensión arterial y desequilibrio hidroelectrolítico. Aunque hasta el 90 % de los pacientes con SHU típico presentan remisión de sintomatología de forma aguda, a largo plazo se ha visto que pueden presentar alteraciones de la función renal que se pueden prolongar hasta la edad adulta, es por ello de la importancia de su seguimiento.

Justificación: El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), en niños es una causa importante de insuficiencia renal aguda, si bien de esta forma se ha reducido significativamente la mortalidad de esta enfermedad, existe una proporción de niños que presentan secuelas renales o neurológicas severas.

Es importante el análisis de los pacientes pediátricos de nuestra institución, ya que en nuestro país existe una llamativa escasez de información publicada al respecto por lo cual no se conocen con precisión las características en población mexicana para el análisis de otros factores ya sean clínicos y bioquímicos que pueden influir en el pronóstico y sobrevida global de estos pacientes.

Objetivos: Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas, datos bioquímicos y el curso clínico de los pacientes con SHU atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos: Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo. Se revisarán los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con SHU del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2014 y sean tratados por el servicio de Hematología.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

En 1955 Gasser utilizó el término de Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), para describir un cuadro clínico agudo en niños, caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal con necrosis cortical difusa de los riñones (1). Con posterioridad, Habib describió los cambios histológicos glomerulares y arteriolares que acompañan al SHU infantil y propone también el término de microangiopatía trombótica (MAT) para definir a estas lesiones (2).

En 1925 Moschowitz (1) describió el caso de una niña de 16 años que debuta con un cuadro clínico agudo con fiebre, anemia, púrpura y manifestaciones neurológicas. En la autopsia se demostraron trombos hialinos en las arteriolas y en los capilares del corazón, hígado y riñón. En 1947 Singer (3) propone para este cuadro clínico el término de Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT). En ambos casos, el término MAT se utiliza para definir un proceso patológico caracterizado por el engrosamiento de las paredes de las arterias pequeñas, arteriolas y capilares y por la presencia de trombos intraluminares de plaquetas y fibrina. A pesar de que las lesiones morfológicas de la PTT y del SHU son similares, de tipo microangiopático, clásicamente los dos síndromes han sido considerados como entidades diferentes. Así, la PTT idiopática clásica, es una enfermedad esporádica, que afecta a los adultos, con predominio de las mujeres (relación mujer-hombre de 3:2) y su mayor incidencia está entre la 3.^a y la 4.^a década de la vida. La PTT es una enfermedad aguda que con frecuencia se acompaña de un síndrome constitucional inespecífico, con malestar, náuseas y vómitos. Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y síntomas neurológicos y es prácticamente constante la fiebre. La afectación renal puede ser ligera. Por el contrario, el SHU clásicamente se ha descrito como un síndrome agudo, que afecta a los niños en los primeros años de la vida, sin preferencias de sexos. En más del 90% de los

niños existe insuficiencia renal aguda y hasta en un 40% de los casos existen síntomas y signos neurológicos. (4)

Definición

El Síndrome Hemolítico Urémico Hemolítico (SHU) es un desorden multisistémico caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, con microangiopatía de selectiva de localización renal, manifestaciones de lesión isquémica en otros órganos como sistema nervioso central, retina, miocardio, páncreas e intestino (5).

Epidemiología

Aunque en nuestro medio el SHU es poco frecuente, éste no puede considerarse como una patología rara, llegando en algunos países a ser una de las causas más frecuentes de IRA en el lactante y en el niño pequeño (6) (7).

Actualmente sabemos que puede aparecer en cualquier parte del mundo y según algunos su frecuencia está aumentando (8). Se conoce también que existen zonas endémicas como Argentina (6), África Meridional (9) Oeste de los Estados Unidos (10), Holanda (11), etc. Entre todas ellas debemos destacar a la Argentina, donde se han descrito más casos de SHU que en el resto del mundo (6), con aproximadamente 420 casos nuevos declarados anualmente y una incidencia de 12,2/100.000 niños menores de 5 años de edad (12).

Aunque el SHU puede presentarse en cualquier época del año, se conoce de siempre que la mayoría de los casos ocurre en primavera-verano, pudiendo desencadenarse en esta época importantes epidemias (9) (8) (13).

En general se puede decir que el SHU afecta preferentemente a lactantes y niños entre los 6 meses y 5 años, siendo mucho menos frecuente en adultos. No obstante la edad media de las distintas series publicadas difiere considerablemente de unos países a otros. Así, en África Meridional, la edad

media es de 8.5 meses, en Argentina de 9.5 meses, en Holanda de 23 meses, en las distintas zonas de EE.UU. oscila entre 3 y 4,5 años y en el Sur de la India la edad media es de 4.5 años (12)

Afecta principalmente a niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales. (12). En cuanto al sexo, algunos han descrito una mayor incidencia en las mujeres (4), mientras otros no encuentran diferencias en este sentido (14).

Clasificación

Trompeter, basándose en datos epidemiológicos extraídos de un estudio llevado a cabo en el Sureste de Inglaterra (13), definió dentro del SHU dos subgrupos de pacientes bien diferenciados. En primer lugar describió una forma epidémica asociada a diarrea (D+SHU), que se caracteriza por afectar a niños pequeños, ocurrir preferentemente en verano, ir precedido de una fase prodrómica con predominio diarreico y por tener casi siempre un buen pronóstico. En segundo lugar describió una forma esporádica o atípica (D-SHU), que se caracteriza por afectar a niños mayores o muy pequeños, aparecer en cualquier época del año, no ser precedido por una fase prodrómica y porque en general tiene peor pronóstico.

Etiología

Aunque siempre se relaciona la presencia de SHU con el antecedente de diarreas tipo invasivas, no es así en todos los casos, pues existe una división importante en SHU típico, que presenta como antecedente enfermedades diarreicas agudas, y el atípico que no tiene este antecedente. El 90% de la causa de SHU presenta pródromo de diarrea (SHU D+) asociadas a bacterias patógenas productora de citotóxina: E. Coli 0157-H7 (Verotoxina) y Shigella Dysenteriae (Shiga Like Toxina I y II). El 10% de casos restantes presentan el SHU atípico (SHUa), enfermedad rara, no asociada con diarrea y de peor pronóstico. La mayoría de los

pacientes presentan recurrencias y más de un 50% desarrollan una insuficiencia renal terminal (IRT). Esta forma atípica de SHU tiene una incidencia de aproximadamente 2 casos por millón de habitantes y año. Numerosos estudios llevados a cabo en los últimos años han establecido que el SHUa posee un claro componente genético, y que se asocia con frecuencia con mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento.

La forma de SHU no asociada a pródrómo de diarreico (SUH D) obedece a diversas etiologías.

- Forma hereditaria autosómica recesiva y dominante.
- Inmunológicas asociadas a déficit de complemento y déficit de prostaciclina.
- Asociada a drogas (Ciclosporina, anticonceptivos orales, mitomicina, cisplatino).
- Lupus eritematoso sistémico.
- Hipertensión Maligna.
- Causa Infecciosa (*S. pneumoniae*, Bartonella, virus).
- Preeclampsia, embarazo y periodo postparto.
- Nefritis por radiación.
- Tumores malignos

Se han involucrado diferentes gérmenes como agentes etiológicos desencadenantes del D+SHU, como son: *Salmonella typhi*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia*, *Seudomona*, *Bacteroides*, *Virus Coxsackie*, *Echovirus*, *Virus influenzae*, *Virus Epstein-Barr*, *Rotavirus*, virus de inmunodeficiencia humana, etc. (12)

En la actualidad, la principal etiología del SUH es la infección gastrointestinal por cepas de *Escherichia coli* productoras de toxinas del tipo Shiga

(verotoxinas), que da origen a un cuadro diarreico prodrómico (SHU-D+), generalmente de características hemorrágicas o disintéricas. Los niños con SHU presentan síntomas de gastroenteritis (15).

El serotipo *E. coli* O157:H7 ha sido ampliamente asociado al desarrollo del D+SHU, sin embargo, existen más de 100 serotipos capaces de causar la enfermedad en el humano (O26, O91, O111, O113, O121, O145, entre otros). Cabe destacar que la facilidad en el aislamiento del serotipo O157:H7, por su incapacidad de fermentar sorbitol, probablemente haya contribuido a una sobreestimación en la prevalencia del mismo. En Norte América y Europa aproximadamente el 70% de los casos ha sido atribuido a este serotipo (16).

En estudios recientes se ha demostrado que en las membranas de las células endoteliales de los capilares glomerulares y también, aunque en menor cantidad, de las células endoteliales de los pequeños vasos de otros órganos de la economía existen unos receptores específicos, llamados GB3, para toxina Shiga (Stx) o Verotoxina (VTS). Hoy se sabe que cuando alguna de éstas toxinas invaden la circulación, se unen a estos receptores específicos y por mecanismos complejos van a inhibir la síntesis de las proteínas intracelulares, dando lugar al final, a una injuria tóxica de las células endoteliales de los pequeños vasos (12).

Luego de la infección con *E. coli* productoras de toxina Shiga (Stx) sólo el 5-10% de los niños infectados desarrollan el SHU, presentándose un amplio rango de posibilidades con respecto al curso de la infección: portadores sanos, manifestaciones solamente intestinales o alteraciones parciales o formas incompletas de SUH (18).). Esto implica que factores del huésped y de la bacteria podrían influir en el desarrollo de la enfermedad.

Constituyen factores de riesgo para el desarrollo de SUH luego de la infección por *E. Coli* productora de Stx el uso de agentes antidiarreicos y antibióticos, la diarrea sanguinolenta, la presencia de fiebre, vómitos y

leucocitosis, las edades extremas (en particular niños menores de 5 años) como así también el sexo femenino (4).

Transmisión

El modo más frecuente de transmisión es a través del consumo de comida o agua contaminada con cepas de *Escherichia coli* productoras de exotoxinas (STEC), principalmente carne mal cocida o productos no pasteurizados (19).

El ganado vacuno y el ovino son reservorios de *E. coli* O157:H7 y otras cepas patógenas (20), es decir, estos animales naturalmente portan las STEC pero permanecen sin síntomas y liberan estos organismos al ambiente mediante las heces, siendo la magnitud de esta liberación dependiente de la edad, la dieta, el stress y la estación del año. Por otra parte, diversas STEC han sido aisladas de las heces de otros animales domésticos como cerdos, perros y gatos, constituyendo una fuente adicional de transmisión (21). La *E. Coli* O157:H7 coloniza el intestino sano del ganado bovino, pero además ha sido aislada de ovejas, cabras, caballos, perros y aves (22). Ha sido encontrada en estiércol, bebederos y otros lugares de las granjas, lo cual explica el alto riesgo de infección para la gente que vive en zonas rurales (23). El microorganismo es transmitido a los seres humanos a través de los alimentos y el agua, directamente de persona a persona y ocasionalmente a través de la exposición ocupacional (24).

La mayoría de las epidemias por alimentos contaminados han sido atribuidas a derivados de productos bovinos, en particular carne y leche fresca, aunque han sido reportados alimentos contaminados de otro origen tales como del cordero (16). Han sido reportadas epidemias relacionadas con la ingestión de agua contaminada, o el baño en aguas no cloradas. La transmisión de persona a persona fue reportadas en hospitales de enfermos crónicos (21)

Fisiopatología SHU típico (D+SHU)

La forma típica o epidémica del SHU (también denominada D+SHU) es usualmente precedida por un pródromo de diarrea sanguinolenta. Si bien el principal órgano afectado es el riñón, también se observan lesiones severas en la pared del colon, daño en el miocardio por isquemia y alteraciones metabólicas, y oclusión vascular en el sistema nervioso central (6). La lesión de microangiopatía trombótica (MAT) típica del SHU es debida a la formación de trombos de plaquetas y fibrina que ocluyen la microvasculatura en los órganos afectados. Así, la disfunción endotelial es el factor más importante del proceso microangiopático, que consiste en un engrosamiento de la pared vascular de capilares y arteriolas, con hinchazón y desprendimiento de las células endoteliales (CEs) de la membrana basal y acumulación de material esponjoso en el subendotelio (16).

La bacteria *E. coli* 0157: H7 tiene tres factores de virulencia: la intimina proteína necesaria para la fijación a la pared intestinal que facilita el paso transluminal de la Stx a la circulación sistémica, hemolisina que inhibe el crecimiento de otras bacterias y hemoliza células humana, así como la Stx que se une a un glicoesfingolípido globotriaosilceramida (Gb3) y específicamente a un trisacárido denominado Pk, receptor situado en la membrana y reconocido también como un marcador de diferenciación celular, complejo que posteriormente se internaliza.

La toxina Shiga (Stx), producida por ciertas cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, de la cual existen diversas variantes (Stx1, Stx2, Stx2c, d, e y v) que se encuentran codificadas en bacteriófagos integrados en el genoma bacteriano y una vez internalizadas en la célula blanco (por endocitosis vía receptor) causan, en general, inhibición de la síntesis proteica y/o muerte celular por apoptosis (25).

La cascada patogénica del SHU D+ se inicia con la ingestión de la toxina, la replicación bacteriana en el corion con la adhesión de la bacteria a la superficie

celular, lo que condiciona el paso de la toxina al torrente circulatorio a través de ulceras en la mucosa y su distribución a sitios ricos en receptor Gb3 (26). Si bien se han descrito distintos receptores glicolipídicos que poseen el disacárido terminal Gal α 1-4 Gal capaces de unir la Stx, el globotriosilceramida o Gb3 es el que se encuentra en las C células endoteliales y el que posee mayor afinidad por la toxina (27).

A pesar de que la Stx es el principal factor patogénico y es necesario para el desarrollo del SUH, la evidencia clínica y experimental sugiere que la respuesta inflamatoria es capaz de potenciar la toxicidad de la Stx. De hecho, los lipopolisacáridos (LPS) presentes en las bacterias Gram negativas productoras de Stx (STEC) así como los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) juegan un rol clave para el desarrollo de SUH (28).

La Stx es citotóxica y su acción es potencializada por el lipopolisacárido (LPS) de la pared bacteriana a través de la liberación de factores tisulares, favoreciendo la adhesión leucocitaria y plaquetaria al endotelio vascular. Entre los factores involucrados figuran el factor de necrosis tisular (TNF), interleucina 6 (IL-6), factor de agregación plaquetaria, inhibidor del activador del plasminógeno y de la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-I) las que producirán el estallido inflamatorio local. Esta reacción inflamatoria sensibiliza a las células endoteliales a los efectos de la toxina con mayor expresión del receptor Gb3. La Stx también reduce la expresión de la trombosmodulina que conduce a la formación de microtrombos.

El óxido nítrico está disminuido por daño endotelial o inactivación secundaria a la hemoglobina libre circulante a través de la inhibición de las óxido nítrico sintetasas en las isoformas que se expresan constitutivamente, fenómeno asociado a una aceleración de la activación plaquetaria y un mayor daño renal. El desequilibrio entre endotelina y óxido nítrico contribuye a mayor injuria renal.

Los eritrocitos al pasar por vasos parcialmente ocluidos se deforman y fragmentan, adquiriendo formas abigarradas (esquistocitos) que luego son removidos por el sistema retículo endotelial. Se ha descrito receptores de membrana en eritrocitos, que a través de sustancias (multímeros del factor de Von Willebrand, trombospodina) condiciona la adherencia al endotelio dañado.

Las plaquetas degranuladas e incapaces de responder a factores agregantes demuestra su agotamiento (plaquetas exhaustas). La agregación plaquetaria y la inducción de trombos se relaciona con el daño mecánico de la fuerza de fricción que produce el flujo de sangre sobre el endotelio dañado.

En la etapa aguda se observan lesiones debidas a la coagulación intravascular y el daño tubular directo, mientras las lesiones tardías se relacionan con la isquemia producida por la trombosis y la lisis de los depósitos de fibrina.

Las células tubulares proximales son blanco temprano de la acción citotóxica de Stx, mediado por el receptor Gb3, acompañado por inhibición de la síntesis proteica, además de que en el SHU D+ se encuentran concentraciones elevadas de FAS soluble, receptor de membrana cuya activación está asociada a la apoptosis de células glomerulares y tubulares (29). En el SHU D+ se observa retracción glomerular, desprendimiento del endotelio capilar glomerular de la membrana basal, necrosis, hiperplasia y proliferación mesangial.

En casos severos de SHU, el daño de células endoteliales (CEs) no se limita a al riñón sino que se extiende a otros órganos, tales como el cerebro, de hecho, las complicaciones del sistema nervioso central (SNC) indican SHU severo y el daño cerebral es la causa más común de muerte (30). Signos comunes del compromiso del SNC incluyen convulsiones, coma, alteraciones de conciencia, hemiparesia y disturbios visuales, entre otros. Se ha sugerido que hay alteraciones a nivel de la barrera hematoencefálica (BHE) debido al aumento en la permeabilidad de la misma y/o debido al daño de las células endoteliales cerebrales que la componen. Si bien se ha demostrado que las células

endoteliales cerebrales humanas son relativamente resistentes a la toxina, mediadores inflamatorios, como el TNF- α y la IL-1 β , claramente aumentan la sensibilidad de estas células a los efectos tóxicos de la toxina. (31). Más aún, como ocurre con otras células blanco de la Stx, estos mediadores inflamatorios aumentan la expresión del receptor Gb3 de la Stx así como la afinidad de unión al mismo. Estas poseen moléculas de adhesión especializadas que le permiten una unión intercelular estrecha y sistemas de enzimas metabólicas específicas que le confieren propiedades restrictivas protegiendo al cerebro de sustancias nocivas de la sangre y logran bloquear el pasaje de células inmunes hacia el SNC.

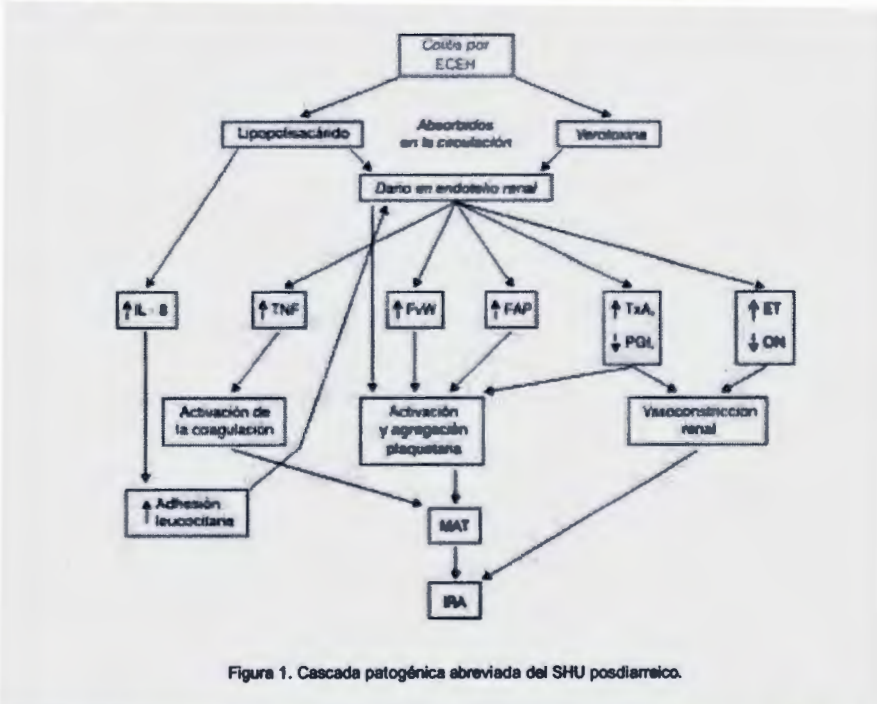


Figura 1. Cascada patogénica abreviada del SHU posdiarreico.

ECEH: *E. coli* enterohemorrágica; IL-8: interleucina 8; TNF: factor de necrosis tumoral; FvW: factor von Willebrand; FAP: factor activador plaquetario; TxA2: tromboxano A2 ; PGI2 : prostaciclina; ET: endotelio; ON: óxido nítrico; MAT: microangiopatía trombótica; IRA: insuficiencia renal aguda.

Fuente: Fagundo J y cols. Síndrome hemolítico urémico. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2003;19(2-3).

Los lipopolisacáridos (LPS) como producto natural de infecciones con bacterias Gram negativas, producen un aumento de la liberación de moléculas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β y especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno, las cuales son capaces de aumentar la permeabilidad de la BHE. Además, varios estudios in vivo, han demostrado que la toxina impide la función de la barrera incrementando su permeabilidad, más aún, se ha demostrado que la toxina misma es capaz de atravesar la barrera y entrar al parénquima cerebral (32).

Los astrocitos (ASTs) son células inflamatorias que se encuentran en todo el SNC y se encuentran en estrecho contacto con las CEs cerebrales mediante procesos terminales envolviendo más del 99% del endotelio constituyente de la BHE. Distintas evidencias indican que la interacción de los ASTs con el endotelio cerebral determina y regula la función de la BHE (33). Además, los ASTs están en contacto con neuronas mediante uniones comunicantes y liberan factores que son esenciales para la sobrevivencia neuronal. Sin embargo, en respuesta al daño cerebral, los ASTs se activan y liberan mediadores inflamatorios como óxido nítrico y TNF- α , alterando la permeabilidad de la BHE afectando de este modo la sobrevivencia neuronal y la integridad del tejido cerebral (34). Además, citoquinas y quimioquinas derivadas de ASTs pueden estimular el sistema inmune periférico y atraer leucocitos inflamatorios al sitio de injuria. Teniendo en cuenta todo esto, los ASTs se encuentran en una posición crucial en la que podrían influenciar tanto la viabilidad neuronal como la integridad de las CEs cerebrales una vez que la toxina y factores asociados a la infección STEC atraviesan la barrera y alcanzan el parénquima (32).

Fisiopatología de SHU atípico (SHUa)

Lesión causada por el complemento

La mayoría de los casos de SHU no relacionados con infección en niños son debido a desregulación del complemento; la mutación en los genes del complemento se han encontrado en 30-50 % de pacientes con SHUa, de los

cuales 14-33% tienen anomalías en el gen del Factor H, 10-15 % en la proteína cofactor de membrana (MCP) y 2-13 % en el factor I (35) (36). Esos genes codifican proteínas que inhiben la actividad del complemento C3b, por lo que su deficiencia causa una amplificación desregulada de la vía alternativa y activación del complemento sobre la superficie de las bacterias invasoras o dañando los propios tejidos del paciente, tal como inflamación y apoptosis de las células endoteliales renales (35) (37). Una minoría de pacientes tiene mutaciones en el factor B o C3 que acelera la actividad de la vía alternativa del complemento (38).

Las mutaciones en factor H asociadas con SHUa son prototípicas del defecto en el complemento que caracteriza a esta patología. El factor H es un regulador que actúa en el plasma, controlando la homeostasis del sistema del complemento, y sobre las superficies celulares, evitando el daño a los componentes propios. Las mutaciones en factor H asociadas con SHUa disminuyen la protección de las superficies celulares al daño accidental producido por la activación del complemento. Es importante señalar que la desregulación de la vía alternativa del complemento que caracteriza al SHUa puede producirse tanto por una disminución en la actividad de las proteínas reguladoras como por una actividad anormalmente elevada de las C3-convertasas. Así, mientras que las mutaciones en factor H, MCP y factor I incapacitan a estas proteínas para realizar su función reguladora, las mutaciones en factor B o en C3 son mutaciones «ganancia de función» que dan como resultado una C3-convertasa más activa. Del mismo modo, es también importante señalar que las proteínas del complemento factor H, factor I, factor B y C3 son proteínas plasmáticas sintetizadas fundamentalmente por el hígado, mientras que MCP se localiza en las superficies celulares. Estas características poseen importantes implicaciones en la aplicación de tratamientos con plasma y en el trasplante renal en los pacientes con SHUa. Este concepto de lesión causada por el sistema del complemento justifica la aplicación de estrategias inhibitoras del complemento en el tratamiento del SHUa (39).

SHU/PTT deficiencia de ADAMTS 13.

El ADAMTS-13 (*a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats, number 13*) es una enzima que se produce en el hígado, actúa como proteasa degradando los grandes multímeros del factor de Von Willebrand, por lo que en la deficiencia de ésta circulan los multímeros de alto peso molecular en la sangre. El gen del ADAMTS 13 se localiza en el cromosoma 9q34. La forma familiar de su deficiencia, con herencia autosómica recesiva es rara en niños (2-3 %). Las formas adquiridas de deficiencia de ADAMTS13 frecuentemente se asocian con presencia de anticuerpos anti-ADAMTS 13 y es más común en adultos y niños mayores (40).

Cuadro clínico

Se estima que aproximadamente el 5-10 % de las infecciones por *E. coli* productor de verotoxinas, en niños menores de 10 años, evolucionan hacia el SHU. El síndrome presenta un pródromo típico con diarrea o enfermedad de las vías aéreas superiores. En el 30 al 60 % de los casos se presentan vómitos, con fiebre asociada en el 30 % de los enfermos.

La fase prodrómica precede a la enfermedad entre 5 días y 2 semanas previos al inicio del síndrome clásico, su síntoma principal es la diarrea, que con mucha frecuencia es hemorrágica. Una vez finalizada la fase prodrómica, ya sea inmediatamente o tras varios días de latencia durante los cuales cesa la diarrea, comienza la fase aguda de la enfermedad de forma casi siempre brusca. Pueden aparecer además otros síntomas como son vómitos, dolor abdominal, fiebre y coriza (11).

La tríada clínica fundamental de SUH consiste en:

- Insuficiencia renal aguda.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Trombocitopenia.

Como indicio de la existencia de una anemia hemolítica aparece palidez y en algunos casos ictericia. Como signo de la presencia de una trombopenia suelen observarse petequias, equimosis y hemorragias ligeras de boca, recto, etc. La IRA viene reflejada por la oliguria, edemas e hipertensión arterial.

Cuando la diarrea y vómitos fueron profusos, pueden observarse signos de deshidratación, pero suele ser más habitual la presencia de signos que reflejan una sobrecarga hídrica en relación con la IRA, lo que normalmente se asocia a trastornos hidroelectrolíticos importantes.

Se sabe que algunos pacientes presentan síntomas más o menos intensos del sistema nervioso central (SNC), del sistema cardiorrespiratorio (falla cardíaca y edema pulmonar) e hipertensión arterial, que en algunos casos están exclusivamente en relación con los trastornos hidroelectrolíticos y la anemia ya mencionados (41) (42). El SHU es una enfermedad multisistémica, y aunque la microangiopatía que caracteriza al síndrome afecta principalmente al riñón, en principio puede involucrarse cualquier órgano de la economía. Como consecuencia de la microangiopatía, por tanto, pueden aparecer signos del SNC como somnolencia, convulsiones, coma, etc., o síntomas que indican un fallo cardiorrespiratorio secundarios a una cardiomiopatía, miocarditis, etc. (42) Con frecuencia se describen complicaciones más o menos severas del aparato digestivo (43) como distensión abdominal, íleo, perforaciones intestinales (44), invaginaciones, prolapso rectal, gangrena intestinal o cuadros que se asemejan a una colitis ulcerosa (45). Como complicaciones digestivas tardías pueden producirse estenosis cólica o ileal (46). También se han descrito hepatopatías, pancreatitis necrosis pancreática (47), pudiéndose afectar tanto la función exocrina como endocrina del páncreas (48).

Muchas de estas complicaciones, sobre todo las relacionadas con el SNC y el aparato digestivo, van a ser causa de una gran morbilidad durante la fase aguda, e incluso pueden provocar la muerte de algunos pacientes.

Datos de laboratorio

Independiente de la sintomatología predominante en cada caso, de forma constante se va a detectar anemia, trombocitopenia y datos de insuficiencia renal aguda.

La anemia es secundaria a una hemólisis intravascular no inmunológica con test de Coombs casi siempre negativo. La hemólisis se produce de forma rápida y la hemoglobina (Hb) puede descender en pocas horas hasta valores de 4-5 g/dl. Los episodios de hemólisis se pueden repetir durante días o semanas y la severidad de esta anemia no se correlaciona con el grado de insuficiencia renal (49) (50). Como reflejo de esta hemólisis se puede detectar hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL), haptoglobina disminuida, reticulocitosis y eritoblastosis medular (6) (50).

La anemia hemolítica es probablemente la consecuencia de la fragmentación mecánica de los hematíes durante su pasaje a través de las arteriolas o capilares estenosados. Este proceso puede estar favorecido por la liberación de radicales libres de los neutrófilos que median la peroxidación lipídica de la membrana de los hematíes. Como consecuencia de ello, las membranas se vuelven más rígidas y susceptibles al daño inducido por stress cuando ellos pasan a través de la microcirculación estenosada.

El nivel de hemoglobina promedio es de 8 g/dL y de hematocrito 24 %. Los resultados del test de antiglobulina directa son negativos. La cuenta de plaquetas se encuentra moderadamente reducida, aproximadamente de 50,000 pero pueden ser tan bajas siendo menores a 5,000. Al inicio, aproximadamente 50% de los pacientes tienen cuentas plaquetarias mayores a 100,000. La trombocitopenia se mantiene durante 7 a 20 días, sin embargo, las anomalías en la función plaquetaria persisten por varias semanas (51).

En sangre periférica, los glóbulos rojos están fragmentados y adquieren formas abigarradas (esquistocitosis) (52). La trombocitopenia es secundaria a una destrucción periférica, con aparición de una megacariocitosis en médula ósea.

En la mayoría, la IRA se desarrolla simultáneamente con la anemia. La oligoanuria suele estar presente desde el ingreso y puede ser de mayor o menor duración, reportándose hasta en 60 % de los casos, sin embargo, si la afectación renal es ligera, la diuresis puede ser normal (50) (41). Como consecuencia de la IRA, la uremia y la creatinemia se elevan, pudiendo aparecer trastornos electrolíticos como: hipercaliemia, hiperfosforemia, hiperuricemia, hiponatremia, e hipocalcemia (50). En aproximadamente 30-40 % de los casos se detecta un síndrome de proteinuria-hematuria de mayor o menor intensidad, con la presencia a veces de un síndrome nefrótico (41).

A menudo, los pacientes presentan una leucocitosis con neutrofilia y el recuento leucocitario puede ser superior a 30.000 leucocitos/mm³. Estudios recientes han demostrado una correlación entre la intensidad de la leucocitosis y la severidad de la enfermedad (53) (54).

En algunos casos se han detectado alteraciones en el sistema del complemento con concentraciones disminuidas de C3, C4 y CH50, sin que en este momento esté claro el significado de estas alteraciones (50) (54). Al comienzo de la enfermedad, la IgG puede estar disminuida, mientras que la IgA e IgM están elevadas (55).

Variantes o formas atípicas del SHU

SHU asociado a estreptococo pneumoniae (productorde neuraminidasa)

La patogenia del SHU asociado a gérmenes productores de neuraminidasa (principalmente el Estreptococo Neumoniae y probablemente algunos virus) parece ser bastante diferente a la postulada para otras formas de SHU. La neuraminidasa producida por estos gérmenes descubre el antígeno T-F (Antígeno

Thomsen-Friedenreich) oculto de los eritrocitos, plaquetas, células endoteliales y linfocitos (56). Si el plasma del paciente contiene anticuerpos IgM antiantígeno T-F, se va a producir una poliaglutinación con hemólisis, trombocitopenia, trombosis intravascular y lesión vascular y, en definitiva, la aparición del SHU.

Esta variante del SHU, aunque poco frecuente, debe ser conocida y diagnosticada precozmente porque en ocasiones los anticuerpos IgM antiantígeno T-F se infunden al paciente con los productos derivados de la sangre, favoreciendo todavía más la aglutinación. Este hecho es probablemente la causa de que el índice de mortalidad y morbilidad de esta forma del SHU sea muy elevado.

El SHU asociado a neumococo debe sospecharse cuando ante un paciente con aspecto tóxico se detecta uno o más de los siguientes factores: neumonía, test de Coombs positivo, anemia hemolítica sin respuesta reticulocitaria o cuando hay dificultades en realizar las pruebas cruzadas de los grupos ABO (57)

Histopatología renal

La lesión histopatológica típica es una microangiopatía trombótica con edema de las células endoteliales (58). Sin embargo, en algunos casos no se puede demostrar la presencia de trombos y en otros el endotelio parece normal, habiendo grados de severidad de las lesiones glomerular, arteriolar y arterial.

La lesión típica glomerular consiste en una hinchazón de las células endoteliales con un espacio subendotelial ensanchado, con un engrosamiento de la pared capilar y una luz capilar disminuida. En el espacio subendotelial puede demostrarse la presencia de material fibrinoide y lípidos. La membrana basal está intacta y la presencia de trombos puede contribuir a la oclusión de la luz capilar. El mesangio está expandido y puede haber mesangiólisis. En momentos precoces de la nefropatía pueden verse leucocitos y signos de necrosis.

La distribución de las lesiones arteriolares y arteriales son también abigarradas, observándose una proliferación de las células de la íntima con ensanchamiento y necrosis de la pared y estrechamiento de la luz. Algunos trombos pueden ocluir las luces de esos pequeños vasos. La Inmunofluorescencia puede ser positiva para IgM y C3. (12).

Diagnóstico

Habitualmente la historia de los pacientes con SHU está muy bien delineada y del interrogatorio cuidadoso surge la orientación diagnóstica.

El SHU suele presentarse en un niño previamente sano, que presenta un pródromo de diarrea, generalmente sanguinolenta, vómitos, cólicos, irritabilidad y ocasionalmente fiebre baja, entre 3 y 7 días antes, que presenta luego de que éstos se han atenuado o cedido, palidez, petequias, oligoanuria, deshidratación, edema e HTA en forma súbita. A veces la colitis es muy severa y puede complicarse parálisis intestinal, prolapso rectal, necrosis o perforación del colon. Un tercio de los pacientes pueden presentar síntomas neurológicos, que incluyen irritabilidad, depresión del sensorio, coma, convulsiones, edema cerebral y lesiones focales.

El diagnóstico de síndrome urémico hemolítico (SUH) se sustenta en la tríada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Asimismo, es útil la detección de la Stx de la E. Coli en heces. La recuperación del microorganismo de las heces se reduce del 90 % en los primeros 6 días de la enfermedad al 33% en heces recolectadas más tardíamente, lo cual enfatiza la importancia del screening precoz. Puesto que la E. Coli O157:H7 no fermenta el sorbitol, los cultivos que contienen sorbitol (SMAC) permiten un simple, poco costoso y confiable screening de la infección. Las colonias sospechosas deben ser testeadas para el antígeno O157 con los antisueros disponibles en el comercio o con aglutinación en látex. Los test que identifican la

Stx o los genes que codifican sus antígenos pueden ser útiles para la detección de las cepas fermentadoras del sorbitol

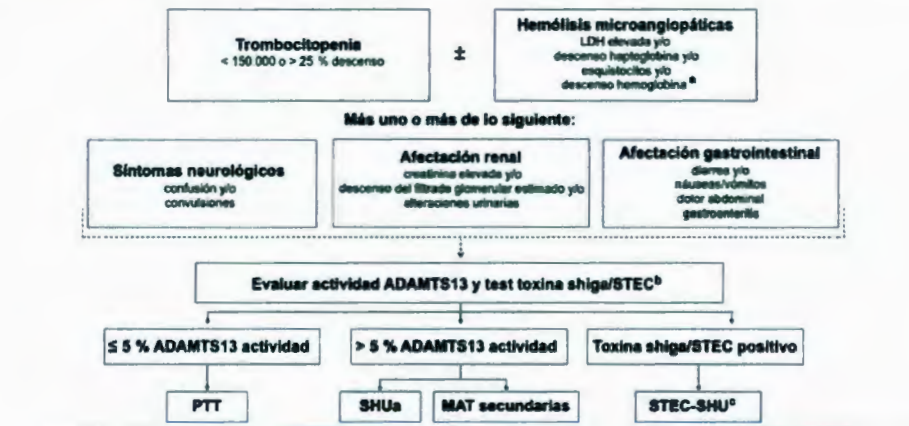
Exámenes complementarios.

Hematológicos: anemia, con esquistocitos, elevación de LDH y bilirrubina indirecta, leucocitosis, trombocitopenia, aumento de productos de degradación de la fibrina, con TP y TTPK normales.

Renales: creatinina, urea, K, P, H⁺, y ácido úrico elevados. Disminución de Na, CO₃ y Ca. Hematuria micro o macroscópica y proteinuria variable.

Microbiológicos: coprocultivo con serotipificación, urocultivo (existen cepas de EC que sólo se aíslan en orina en pacientes sin diarrea), test serológicos para STx.

Otros: Según necesidad, especialmente indicadas para evaluar complicaciones. Rx directa de abdomen, TAC, RNM, EEG, ECG, Rx de tórax, ecografía abdominal, endoscopia, laparotomía.



Fuente: Campistol J. y cols. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *J Am Soc Nephrol* 16: 1035-1050 (59).

Tabla 4. Pruebas recomendadas para el diagnóstico del síndrome hemolítico urémico atípico	
Infección por STEC	Muestra fecal si diarrea o frotis rectal: cultivo de STEC (MacConkey para <i>E. coli</i> O157:H7); PCR para genes <i>Stx</i> O157:H7 y otros serotipos, y otras características virulentas; ELISA y/o ensayo de cultivo de tejido celular Vero para suero <i>Stx</i> : anticuerpos anti-LPS contra serotipos prevalentes
Infección por neumococos	Cultivo bacteriano (generalmente) de fluidos corporales estériles; DAT (test de Coombs), prueba viral (respiratoria), radiografía de tórax (derrame pleural asociado de modo característico en casi todos los casos), citoquimia y cultivo de LCR en los casos secundarios a meningitis por neumococo
Alteraciones de la regulación del complemento	C3, C4 (plasma/suero), AH50 FH, FI, FB (plasma/suero) Autoanticuerpos anti-FH Expresión de MCP superficial en leucocitos (leucocitos poli o mononucleares mediante prueba FACS) Análisis de mutación en el FH, FI, MCP, C3, FB \pm THBD
Deficiencia ADAMTS13 (adquirida o hereditaria)	Actividad plasmática de ADAMTS13 o cuantificación (ELISA) \pm inhibidor
Metabolismo de la cobalamina: aciduria metilmalónica	Cromatografía de aminoácidos en plasma/orina (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia; homocistinuria); cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduria metilmalónica) Análisis de mutación en el gen <i>MMACHC</i>
VIH	Serología, carga viral (PCR)
Virus H1N1	Cultivo y PCR
Embarazo, síndrome HELLP	Test de embarazo, enzimas hepáticas. Analizar como en las líneas 3 y 4
Otros	Anticuerpos antinucleares, anticoagulantes lúpicos, anticuerpos antifosfolípidos

ADAMTS13: *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*; LPS: lipopolisacárido de membrana externa; DAT: prueba de antiglobulina directa; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; FACS: separador celular activado por fluorescencia; FB: factor B del complemento; FH: factor H del complemento; FI: factor I del complemento; MCP: proteína cofactor de membrana; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; STEC: *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; THBD: trombosmodulina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Fuente: Campistol J. y cols. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *J Am Soc Nephrol* 16: 1035-1050 (59).

En los casos de SHU con evolución atípica la actividad del ADAMTS13 debe ser determinada ya que las manifestaciones clínicas y la afectación multisistémica tanto en SHUa como en PTT pueden sobreponerse.

Tratamiento

En la literatura siempre ha existido un gran confusión en cuanto al tratamiento del SHU. Ello debido, por lo menos en parte, a la gran heterogeneidad del síndrome y a las múltiples teorías etiopatogénicas que se han propuesto para explicarlo (50). Por otro lado, es difícil evaluar el efecto de un tratamiento en una

enfermedad como el SHU, donde el índice de recuperación espontánea es muy elevado (12).

A pesar de no existir un tratamiento específico, en los últimos años se ha producido una gran mejoría en la morbilidad y mortalidad del SHU, lo que se ha debido fundamentalmente a que en la actualidad se realiza un diagnóstico más precoz y un mejor tratamiento de la IRA y de sus complicaciones. Así, con un tratamiento exclusivamente de sostén, se recuperan más del 95 % de los pacientes con SHU+D (50).

La indicación y el tratamiento específico destinados a prevenir o limitar la cascada de eventos que terminan en la trombosis intravascular e injuria tisular difieren sustancialmente en los niños con SUH de los adultos con SUH/PTT. Los niños con SUH asociados a la Stx de la E.Coli generalmente se recuperan espontáneamente y no requieren terapia con plasma. Por el contrario, existe un consenso general en los casos de SUH/PTT del adulto, que el recambio o la infusión de plasma deben ser siempre intentados para minimizar el riesgo de muerte o secuelas a largo plazo. (60).

La terapia específica debe comenzar tan pronto como se establezca el diagnóstico, con la intención de controlar rápidamente la enfermedad y minimizar el riesgo de secuelas. El recuento de plaquetas y el nivel sérico de la LDH son los marcadores más sensibles para monitorear la respuesta a la terapia con plasma. El tratamiento debe continuarse hasta completa remisión de la enfermedad. No obstante, no existen parámetros clínicos que puedan predecir de modo preciso la duración del tratamiento.

La decisión de suspender o continuar la terapia es empírica. La rápida exacerbación de la actividad de la enfermedad es común luego de la discontinuación del tratamiento, siendo reportada entre el 29 al 82 % de los casos y se manifiesta principalmente por una reducción en el recuento de plaquetas, requiriendo reiniciar la terapia diaria con plasma.

La mortalidad de esta entidad se ha reducido significativamente en los últimos 40 años de 40 al 50 % a un actual 3 al 5 %, probablemente como resultado de un mejor manejo de las medidas de soporte, control de la anemia, insuficiencia renal, hipertensión arterial y desbalance del agua y electrolitos. Sin embargo, no existe ninguna terapia que se haya mostrado eficaz para prevenir o limitar el proceso microangiopático y consecuentemente, el curso de la enfermedad (61).

El tratamiento primordial consistirá por tanto, en manejar las complicaciones de la IRA y corregir la anemia. La corrección de la anemia debe realizarse de la forma más lentamente posible con concentrado de hemáties, para evitar la sobrecarga de líquidos y la expansión de volumen que muchas veces ya está presente desde el principio debido a la IRA (12).

La transfusión de plaquetas generalmente no se requiere ya que no es frecuente la diátesis hemorrágica y la infusión de plaquetas podría contribuir a microtrombosis. Sin embargo, la transfusión de plaquetas puede indicarse previo a procedimientos quirúrgicos, tales como colocación de catéter para hemodiálisis o diálisis peritoneal (51).

La hipertensión arterial muchas veces desaparece al corregir la sobrecarga de líquidos, pero si no es así deben utilizarse drogas antihipertensivas (62).

Si los síntomas del aparato digestivo son intensos y se prevé que el paciente no va a poder ser alimentado por vía enteral en varios días, debe instaurarse precozmente una alimentación parenteral (50).

En una serie de pacientes el uso de antibióticos para el tratamiento de la *E. coli* O157 incrementó 17 veces el riesgo de desarrollar SHU (63). En este caso la injuria de la pared bacteriana producida por el antibiótico podría favorecer la liberación aguda de grandes cantidades de toxina preformada, como así también darle a estos microorganismos una ventaja selectiva respecto a los de la flora normal, ya que son eliminados del intestino más lentamente. Además, algunos

agentes antibióticos como las quinolonas y el trimetoprim son potentes inductores de la expresión del gen de la Stx2 y de esta manera pueden incrementar los niveles de toxina en el intestino. Estas consideraciones no necesariamente se aplican en todos los casos de diarrea sanguinolenta, en particular en Sudamérica e India en donde gran parte de estos episodios son precipitados por otros gérmenes o cepas de *E. coli* incluso por *Shigella Disenteriae* tipo 1. En ellos, la utilización empírica y precoz de antibióticos acorta la duración de la diarrea, disminuye la incidencia de complicaciones y reduce el riesgo de transmisión al disminuir el tiempo de diseminación de la bacteria (61). En países no desarrollados donde la *Shigella* es la causa más frecuente de colitis hemorrágica, el tratamiento antibiótico debería comenzarse precozmente, aún antes que el patógeno responsable sea identificado (61).

El recambio plasmático constituye la principal opción terapéutica para el episodio agudo en los casos de microangiopatía trombótica como PTT así como puede ser útil en SHU atípico (SHU-D), especialmente cuando están presentes síntomas neurológicos (51). El plasma puede servir para inducir remisión de la enfermedad al reemplazar la proteasa con una defectuosa actividad. En teoría, al compararlo con la infusión, el recambio ofrece la ventaja de la remoción rápida de los anticuerpos circulantes anti-proteasa del factor de von Willebrand (61).

El plasma desprovisto de crioprecipitados, es la fracción del plasma a la cual se le extrajo el crioprecipitado rico en grandes multímeros del factor de von Willebrand, fibrinógeno y fibronectina, utilizada en lugar del plasma fresco congelado resultó útil en un pequeño grupo de pacientes que no respondieron al tratamiento con plasma entero (64). El fundamento para el uso de este derivado plasmático es el de proveer los mismos efectos benéficos del plasma entero (aportando la proteasa del factor de von Willebrand) pero sin proporcionar los multímeros ultralargos que podrían sostener el proceso microangiopático (61).

En los casos atípicos y PTT, la plasmaféresis debe realizarse aunado a la transfusión de plasma fresco congelado, así el recambio plasmático remueve al

CFH, CFI, CFB y C3 mutados en adición a los anticuerpos anti Factor H y las infusiones de plasma normalizan los niveles de CFH, CFI, CFB y C3 (65).

Los esteroides han tenido un papel en formas leves de PTT o SHU inhibiendo la síntesis de los autoanticuerpos antiproteasa (61).

La caracterización de los mecanismos patogénicos del SHUa indica que la aplicación de terapias basadas en la utilización de inhibidores del complemento podría ser eficaz para prevenir o reducir el daño causado por la activación del complemento. En la actualidad, existen varios inhibidores del complemento con potencial aplicación en el SHUa. Uno de ellos es el concentrado de factor H purificado del plasma, designado por la Agencia Médica Europea y actualmente en desarrollo preclínico. Otro tratamiento que ha despertado grandes expectativas para pacientes con SHUa, es el Eculizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína del complemento C5, evitando su activación y que el complemento proceda por la vía lítica dañando las superficies celulares. Informes recientes han señalado que el tratamiento con Eculizumab mejora la función renal durante la recurrencia del SHUa en los pacientes antes y después del trasplante renal. Incluso se ha indicado su utilidad como tratamiento profiláctico y para evitar la recurrencia en pacientes portadores de mutaciones en el factor H que van a recibir un trasplante (66).

Respecto al trasplante renal en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico, es importante considerar también que la experiencia acumulada en estos últimos años muestra, de una manera inequívoca, que el resultado del trasplante se ve muy influido por el gen del complemento que está mutado en los pacientes con SHUa (67).

Los pacientes sometidos a trasplante presentan con frecuencia una recurrencia de la enfermedad en el riñón trasplantado. En el caso de mutaciones en el factor H o en el factor I, proteínas plasmáticas sintetizadas principalmente en el hígado, la recurrencia es de aproximadamente el 80%. Sin embargo, en los

pacientes con mutaciones en el regulador de membrana MCP, el éxito del trasplante es muy elevado, debido a que el MCP expresado en las células del riñón trasplantado corrige el defecto genético del paciente. En estos casos, la recidiva de la enfermedad en el órgano trasplantado es sólo del 20% (39).

En los trasplantes realizados en pacientes con autoanticuerpos antifactor H, realizar una plasmaféresis antes del trasplante que disminuya el título de autoanticuerpos parece ser una buena opción para evitar las recurrencias. Si, además, esta práctica se combina con estrategias para disminuir la producción de anticuerpos (p. ej., la administración de rituximab), se aumentan las probabilidades de éxito y se evitan recurrencias (68) (69). Con el objetivo de evitar los problemas de recidivas asociados con el trasplante renal en pacientes portadores de mutaciones en el factor H, se han realizado trasplantes simultáneos de riñón e hígado (fuente mayoritaria del factor H circulante), con resultados mucho más favorables si el doble trasplante se combina con una plasmaféresis preoperatoria, junto con infusiones de plasma durante y después de la intervención, para permitir al hígado trasplantado que produzca suficiente factor H que evite la activación del complemento en los órganos trasplantados (70).

Es importante señalar que el trasplante de un órgano de donante vivo emparentado con el paciente está contraindicado por el alto grado de recurrencia de la enfermedad en el injerto y el elevado riesgo para el donante (71). Si este tipo de trasplante es la única posibilidad, se recomienda un análisis genético completo en el donante para evaluar la presencia de mutaciones o polimorfismos que confieran riesgo de desarrollar SHUa, sabiendo que un resultado negativo en estos análisis no excluye por completo el riesgo para el donante.

Evolución

El SHU relacionado a la Stx es considerado erróneamente como una enfermedad benigna. En el periodo agudo la mortalidad es de 2.5 a 4%; las

causas más frecuentes son hiperkalemia, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo pulmonar, hemorragia en sistema nervioso central, sepsis (72).

Aproximadamente el 90 % de los niños con SHU se recuperan completamente con terapia de soporte. Un 10% de todos los casos de SHU evoluciona con daño renal hacia insuficiencia renal crónica (IRC) cuyos efectos se pueden prolongar hasta la edad adulta (73). Del 15 al 20 % de los niños pueden presentar hipertensión de 3 a 5 años, después de la aparición de la enfermedad.

En varias series la incidencia de insuficiencia renal crónica terminal varía entre el 3 y 18 % .Algunos pacientes presentan una aparente función renal normal luego del episodio agudo, pero al ser evaluados con cargas proteicas evidencian una reserva funcional renal reducida (75)

La duración de la anuria es otro importante predictor de disfunción renal residual, solo 4 de 53 niños (7,5 %) con una anuria inferior a 10 días presentaron un filtrado glomerular inferior a 80 ml/min/1,73 m² comparados con 15 de 35 (42,8%) en quienes la anuria supero los 16 días (74). La extensión de la injuria estructural aguda y la pérdida de unidades funcionantes renales puede resultar en secuelas a largo plazo de la enfermedad.

En un seguimiento a 15 años, Gagnadoux y colaboradores (76), encontraron secuelas renales en el 83 % de los niños con segmentos de necrosis cortical y un tercio de ellos tenía insuficiencia renal crónica terminal, en tanto que ninguno la presentaba de aquellos con microangiopatía glomerular pura. Independientemente del daño renal, a largo plazo el 10 al 42 % de los niños tienen algún grado de secuelas renales, tales como proteinuria y/o moderada hipertensión arterial o filtrado glomerular ligeramente reducido (74) (76) , el 10 presentan fallo renal crónico (77) (78) y el 2 al 9% insuficiencia renal crónica terminal (74) (76).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) es un cuadro caracterizado por la combinación de insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, el cual afecta tanto a los niños como a los adultos y está causado, en la mayoría de los casos, por cepas de *Escherichia coli* productoras de toxinas del tipo Shiga (verotoxinas), que da origen a un cuadro diarreico prodrómico (SUH-D+), generalmente de características hemorrágicas o disentéricas.

De acuerdo a estudios previos, más de 90% de los enfermos con SHU sobreviven a la fase aguda con un adecuado tratamiento, recuperándose en la mayoría de los casos la función renal, sin embargo a pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes que constituye el 10% restante evoluciona hacia insuficiencia renal crónica. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer cuáles son las manifestaciones tanto clínica como de laboratorio que nos orienten hacia el diagnóstico de esta patología, ya que con un período de incubación de aproximadamente una semana entre el inicio de la diarrea y las manifestaciones del síndrome, los médicos debemos mantener un alto índice de sospecha para diagnosticar y manejar este síndrome.

Con los protocolos actuales de tratamiento para microangiopatía trombótica en niños que incluyen terapias como recambio plasmático, anticuerpos monoclonales, terapia de sustitución renal, con lo que la supervivencia de los pacientes con SHU se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia aproximada de 50% en los años sesenta, a una sobrevivida más alta en la actualidad de 90% dado por un mayor diagnóstico oportuno y por tanto tratamiento del SHU.

Asimismo, la mortalidad de esta entidad se ha reducido significativamente en los últimos 40 años de un 40-50% a la actual 3-5% probablemente como

resultado de un mejor manejo de las medidas de soporte, control de la anemia, insuficiencia renal, hipertensión arterial y del desequilibrio de líquidos y electrolitos. No obstante, no existe ninguna terapia que se haya mostrado ser eficaz en todos los casos para prevenir o limitar el proceso microangiopático y consecuentemente afectar el curso de la enfermedad.

JUSTIFICACION

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), en niños es un causa importante de insuficiencia renal aguda, si bien de esta forma se ha reducido significativamente la mortalidad de esta enfermedad, existe una proporción de niños que presentan secuelas renales o neurológicas severas, lo que le impide en algunos casos una inadecuada integración a la vida productiva y a la sociedad a la que pertenece.

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo a las estadísticas epidemiológicas en el periodo de 1980 al año 2000 se reportaron 14 pacientes con diagnóstico de microangiopatía trombótica primaria de tipo SHU por clínica y por resultados de laboratorio, de los cuales 3 presentaron secuelas con insuficiencia renal crónica, lo que representa el 21.4 % de los pacientes estudiados. Cada uno de estos niños representa para el país y en especial para el sector salud una carga grande considerando que son niños que deben ser atendidos en un centro de alta especialidad y el uso de prácticamente todos los recursos médicos a nuestro alcance.

Debido a factores son predominantes en nuestra sociedad y a los antecedentes de brotes epidemiológicos de *Escherichia coli* como el registrado en el Valle de Chalco estado de México, publicado en el 2002 y a la poca información sobre este proceso patológico en nuestro país, siendo posible se presente esta patología en nuestro medio de manera poco frecuente pero latente, se considera necesario hacer una revisión sobre el tema a fin de que el personal médico siempre tenga en mente la posibilidad de esta patología sobre todo en pacientes en edad pediátrica al ser una de las principales causa de insuficiencia renal aguda en niños, involucrando más a la población sobre medidas preventivas con adecuada información para poder realizar estas actividades para este fin.

Es importante el análisis de los pacientes pediátricos de nuestra institución, ya que en nuestro país existe una llamativa escases de información

publicada al respecto por lo cual no se conocen con precisión las características en población mexicana para el análisis de otros factores ya sean clínicos y bioquímicos que pueden influir en el pronóstico y sobrevida global de estos pacientes. Para el Instituto Nacional de Pediatría siendo un centro de referencia de tercer nivel, es fundamental conocer las manifestaciones clínicas y de laboratorio, así como la respuesta al tratamiento disponible actualmente en nuestro medio, así como la identificación de factores de riesgo relacionados al SHU; conocer a fondo esta patología nos permitirá adentrarnos en su naturaleza para poder identificar los aspectos susceptibles de ser tratados y manejo integral de estos pacientes. Además, debemos tomar en cuenta los casos de pacientes con SHU atípicos, ya que aunque su frecuencia es baja representando aproximadamente el 10 %de los casos, su morbilidad a largo plazo es alta sobretodo con secuelas como IRC, por lo que es una entidad a tener presente ya que en México existen pocos estudios respecto al diagnóstico y manejo de éstos, así como su seguimiento a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio, así como la respuesta al tratamiento en pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico manejados por el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas, datos bioquímicos y el curso clínico de los pacientes con SHU atendidos en el INP.

Objetivos específicos

- Describir las características demográficas
- Describir las características clínicas y de laboratorio al diagnóstico
- Describir la respuesta al tratamiento
- Describir el tiempo libre de enfermedad
- Describir las secuelas de la enfermedad

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Lugar del estudio

El estudio se realizara en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría

Población diana.

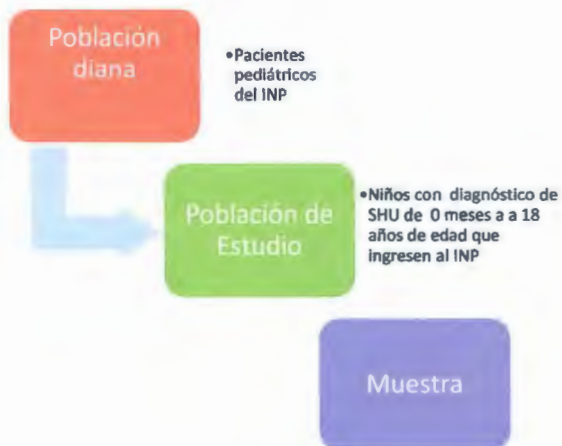
Niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

Población de estudio

Se revisarán los expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con SHU del 01 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2014 y sean tratados por el servicio de Hematología.

Muestreo

El tipo de muestreo es no probabilístico, por conveniencia e incluirán todos los expedientes de pacientes entre 0 meses y 18 años de edad tratados en el INP durante el periodo de estudio.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Inclusión

Se incluirán los expedientes clínicos de pacientes de 0 meses a 18 años de edad al momento del diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico que sean tratados por el servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo del 01 Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2014.

Exclusión

Pacientes de los que no se cuente en su expediente clínico por lo menos el 80 % de la información necesaria para completar el análisis de las características estudiadas.

VARIABLES

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA
Edad	El número de meses transcurridos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa continua	Numero de meses
Género	Condición orgánica que se asigna en base los órganos sexuales del individuo y que puede ser femenino o masculino	Cualitativa	1) Masculino 2) Femenino
Procedencia Estación	Lugar de origen del paciente	Cualitativa	
	Periodos del año en los que las condiciones climáticas imperantes se mantienen, en una determinada región, dentro de un cierto rango.	Cualitativa nominal	1) Primavera 2) Verano 3) Otoño 4) Invierno
Antecedente de cuadro de gastroenteritis	Inflamación de la membrana interna del intestino causada por agentes infecciosos o sus toxinas.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Antecedente de cuadro de infección de vías respiratorias	Enfermedad infecciosa que afecta el aparato respiratorio y puede dividirse en vías superiores e inferiores.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Antecedente de esquema antibiótico	Sustancia química que destruye o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente bacterias.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Presión arterial	Es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias y tiene 2 componentes: sistólica y diastólica.	Cualitativa nominal	1) p<5 2) p5-25 3) p25-50 4) p50-75 5) p75-90 6) p>95

Fiebre	Aumento de la temperatura corporal, medido en forma objetiva, que sobrepasa los 37.8°C en la región oral o los 38.4°C rectal.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Síndrome anémico	Conjunto de signos síntomas secundarios y determinados de acuerdo al grado anemia.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Ictericia	Coloración amarilla en piel y mucosas debida a un aumento de los niveles de bilirubina que se acumula en los tejidos.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Síndrome hemorrágico	Conjunto de signos y síntomas como consecuencia de la salida de sangre del espacio vascular.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Edema	Acumulación de líquido en el espacio tejido intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Alteraciones neurológicas	Manifestaciones clínicas secundarias a trastornos del sistema nervioso central y/o periférico.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Gasto urinario normal	Diuresis media horaria entre 1-5 ml/kg/hr de acuerdo a edad del paciente.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Oliguria	Diuresis inferior a 300cc/m ² /día o menor a 12 cc/m ² /hora en mayores de 10 Kg. (este es el volumen mínimo necesario para excretar la carga diaria de solutos que es de aproximadamente 500mOsm/24 horas) en lactantes diuresis inferior a 1 mlkg/hora o 0.5 ml/kg/hora en neonatos.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No

Anuria	Cese del gasto urinario, algunas escuelas consideran anuria diuresis menor de 0,5 cc/Kg./hora a cualquier edad o diuresis menor de 100cc/m ² /día.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Niveles de Hb (g/dL)	La hemoglobina es una proteína presente en los glóbulos rojos que transporta el oxígeno a los órganos de su cuerpo y los tejidos y transporta el CO ₂ de los órganos y tejidos de nuevo a los pulmones.	Cualitativa nominal	1) <5 2) 5.1-9 3) 9.1 o mayor
Cuenta de leucocitos (u/L)	Células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos	Cualitativa nominal	1) 5000-10,000 2) 10,100-15,000 3) 15,100-16,000 4) 16,100-20,000 5) >20,000
Neutrófilos (u/L)	Tipo de leucocito polimorfonuclear cuya principal función fagocitar y destruir bacterias, así como participar en el inicio de proceso inflamatorio.	Cualitativa nominal	1) 0-5000 2) 5100-10,000 3) 10,100-15,000
Plaquetas (u/L)	Células producidas por fragmentación citoplasmática de megacariocitos que intervienen en la hemostasia.	Cualitativa nominal	1) <20,000 2) 30,000-50-000 3) 51,000-100,000 4) 101-150,000 5) >150,000
Reticulocitos (%)	Glóbulos rojos que no han alcanzado su madurez total.	Cualitativa nominal	1) 0-2 2) 2.1-4 3) 4.1-6 4) 6.1-8 5) 8.1-10 6) >10
Creatinina	Producto de la degradación de la creatina.	Cualitativa nominal	1) Normal 2) Elevada

Deshidrogenasa láctica (DHL)	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida (DAN), así como de su forma reducida: DANH.	Cualitativa nominal	1) Normal 2) Elevada
Bilirrubina indirecta	Proteína que se produce a partir de la degradación de los eritrocitos.	Cualitativa nominal	1) <1 2) >1
Coombs directo	Prueba de antiglobulina que detecta anticuerpos fijados a los eritrocitos.	Cualitativa nominal	1) Positivo 2) Negativo
Proteinuria anormal	Excreción de proteínas en orina >100 mg/m ² / día o de >4 mg/m ² /hora, o > 150 mg/ día.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Hematuria	Presencia de eritrocitos en orina en cantidades superiores a la normalidad.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Anisocitosis	Glóbulos rojos de diferentes tamaños.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Microesferocitos	Glóbulo rojo de forma esférica.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Esquistocitos	Glóbulos rojos fragmentados.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Basofilia difusa	Gránulos finos, dispersos de color azul que se observan en los eritrocitos debido a precipitación patológica de ribosomas.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Normoblastos	Eritrocitos nucleados inmaduros.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Serie plaquetaria disminuida	Disminución de número de plaquetas al visualizarse frotis de sangre periférica.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
No. de esquistocitos por campo (No. por campo)	Número de eritrocitos fragmentados al visualizarse frotis de sangre periférica.	Cualitativa nominal	1) Ausentes 2) 1-5 xc 3) 6-10 xc 4) >10 xc
Biopsia renal	Obtención de una muestra de tejido renal para ser visualizada al microscopio.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No

Paquete globular (PG)	Unidad que contiene mayoritariamente glóbulos rojos, obtenidos por fraccionamiento de una unidad de sangre total de una donación única o de una sesión de eritroaféresis.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Concentrado plaquetario	Unidad que contiene trombocitos suspendidos en plasma, obtenidos por aféresis o preparados mediante fraccionamiento de unidades de sangre fresca..	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Plasma fresco congelado (PFC)	Plasma obtenido de un donante de sangre total o mediante aféresis y que se congela en un periodo de tiempo y a determinada temperatura.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Plasmaféresis	Procedimiento extracorpóreo, en el cual a partir de la sangre extraída del paciente se procede a separarla en sus componentes plasma y elementos celulares.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Esquema antibiótico	Sustancia química que destruye o impide el crecimiento de ciertos microorganismos sensibles, generalmente bacterias.	Cualitativa nominal	1) Si 2) No
Terapia de sustitución renal	Tratamiento de soporte para IR, para eliminación en la sangre de residuos nitrogenados y mantener homeostasis hidroelectrolítica, e incluye: hemodiálisis, diálisis peritoneal, hemofiltración y trasplante renal.	Cualitativa nominal	1) No 2) Diálisis peritoneal 3) Hemodiálisis 4) Trasplante renal
Sobrevida global	El número de meses transcurridos entre el diagnóstico y la última visita al hospital o muerte del paciente.	Cuantitativa continua	

Características clínicas y de laboratorio, así como respuesta al tratamiento en pacientes con Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) del Instituto Nacional de Pediatría: experiencia de 15 años.

Sobrevida libre de recaída	El número de meses transcurridos entre que se logra el estado sin evidencia de enfermedad activa y la recaída de la enfermedad o última visita al hospital.	Cuantitativa continua	Numero de meses
----------------------------	---	-----------------------	-----------------

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se hará un análisis descriptivo de las variables demográficas, aspectos clínicos y de laboratorio, respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de SHU en el INP.

1. Revisión de datos:

Realizaremos análisis estadístico de las variables individualizado para cada una ellas, en busca de valores no habituales o errores de transcripción o codificación. Para esta finalidad emplearemos la Estadística Descriptiva, mediante una tabla de distribución de frecuencias, que además de permitir detectar posibles errores, nos obligarán a revisar la hoja de recolección de datos para realizar las correcciones, pero aunado a esto, esta tabla nos permitirá comprobar si la distribución de frecuencias es similar a la esperada.

El comportamiento de una Variable Cualitativa la presentaremos con la Distribución de Frecuencias (DF), que consiste en anotar la cantidad de individuos que tiene cada valor de la variable.

Las cantidades obtenidas y reflejadas en esta tabla formarán la Distribución de Frecuencias Absolutas. Estas cantidades se representarán gráficamente en diagramas de sectores o de barras.

Calcularemos porcentaje: dividiendo el número de casos en los que se presenta la característica de la variable por el total de ellos y lo multiplicaremos por 100.

En el caso de las variables dicotómicas (como las que se denominen "sí" y "no"), evaluaremos la proporción de individuos con esa característica en los pacientes estudiados.

PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Instrumento de recolección de datos.

El instrumento de recolección de información incluye variables clínicas y de laboratorio al diagnóstico, que serán recabadas con la revisión del expediente clínico para reconstruir los signos y síntomas al inicio de la enfermedad, así como hallazgos de laboratorio y respuesta al tratamiento. (Anexo 1)

Los datos requeridos para el presente estudio se extraerán de la revisión de expedientes clínicos, conformando así las fuentes de información, las cuales fueron adquiridas con previa autorización del área de archivos del INP para su revisión.

El presente estudio al ser descriptivo-retrospectivo no implicará intervenciones ni contacto directo con los pacientes, por lo tanto no requiere solicitar consentimiento informado; asimismo, se respetará la confidencialidad de los datos que las historias clínicas contienen.

Se identificarán los expedientes clínicos de pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión comentados previamente según los registrados en base de datos del Seguro Popular y los reportados por Archivo Clínico del hospital (período 1 de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2014).

Se tiene como instrumento de recolección de datos, una Hoja de Seguimiento estandarizada para pacientes con microangiopatía incluida en los expedientes clínicos para el llenado del formato de recolección de datos con las variables a analizar, así como la información encontrada en las notas de seguimiento para facilitar la tabulación de los mismos.

Descripción del estudio

1. El presente protocolo se someterá a su aprobación por el comité académico.
 - 1.1. Una vez aprobado se solicitará al departamento de archivo todos los expedientes de los pacientes diagnosticados con SHU durante el periodo de tiempo comprendido entre el 01 de Enero de 2000 hasta el 31 de Diciembre de 2014.
 - 1.2. Con el listado de los expedientes se procederá a solicitarlos al departamento de archivo.
 - 1.3. A todos los expedientes se les realizará una revisión inicial para determinar si son elegibles para el estudio.
2. En la hoja frontal rosa se identificará el diagnóstico de SHU, se buscará dentro de las notas médicas la primera nota de ingreso, se identificarán las hojas de concentración de información del servicio de Hematología y se revisará el resultado de estudios de gabinete.
 - 2.1. En base a la información contenida en éstos se verificará que el paciente cumpla con los criterios de selección para determinar cuáles son los pacientes que se incluirán en la investigación.
3. Una vez identificados, se recolectará la información de acuerdo al instrumento diseño ex profeso (Anexo 1) para cada uno de los sujetos elegibles.
 - 3.1. Los datos de las variables epidemiológicas, curso clínico, respuesta a tratamiento, sobrevida y recaídas se tomarán de las hojas de concentración, nota de ingreso, valoración por trabajo social y estudios de gabinete del expediente.
4. Una vez realizado este procedimiento a cada uno de los expedientes se procederá a hacer la compilación de la información en una base de datos.
5. Ya con la base de datos completa, se realizará el análisis estadístico utilizando el paquete estadístico SPSS.
6. Finalmente se reportarán los resultados encontrados mediante el desarrollo de la tesis.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Será evaluado por el comité Independiente de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría y se realizará bajo los estándares de la Norma para Investigación en México.

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo por lo que este estudio está clasificado como un proyecto de investigación sin riesgo, definido como un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Sin embargo, no está exento de las consideraciones éticas. Por lo que se tomaron las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación.

Para este fin, la base de datos no incluirá los nombres de los pacientes, solo su número de expediente, iniciales y fecha de nacimiento, guardando la confidencialidad de los datos obtenidos y sólo serán utilizados para fines de ésta investigación.

Confidencialidad de los datos: la información de las historias clínicas incluidas en el estudio será manejada por los autores. Esta información se mantendrá confidencial y ninguna persona podrá acceder externamente a los datos.

RESULTADOS

En este estudio se analizaron expedientes clínicos de un total de 21 casos (n=21) que se presentaron en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2014 de los cuales 61.9 % fueron del género masculino y 38.1 % femenino.

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo a género

GÉNERO			
	Fo	Fa	Fr
Masculino	13	61.9	0.62
Femenino	8	38.1	0.38
Total	21	100	1

En el siguiente gráfico se muestra la distribución de pacientes respecto al género siendo 13 masculinos y 8 femeninos.

Gráfica 1. Distribución de pacientes de acuerdo a género



Respecto al rango de edad en meses fue de 1 a 117 meses (9 años 7 meses), siendo más frecuente el grupo de edad entre los 13 y 24 meses con un 42.9 % de los pacientes (n=9) (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a edad

	Edad	Frecuencia (n=21)	%
Rango de edad	0-12meses	6	28.6
	13-24 meses	9	42.9
	25-36 meses	1	4.8
	37-48 meses	3	14.3
	49-84 meses	1	4.8
	85 o más	1	4.8
	Total	21	100

En el gráfico 2 se muestra la distribución de pacientes de acuerdo a cada grupo de edad en meses.

Gráfico 2. Distribución de pacientes de acuerdo a edad



La estación del año al diagnóstico en la mayor parte de los casos reportados fue en primavera e invierno con 6 casos en cada una de ellas (28.6%), seguido por verano en 23.8 % de los casos y con menor frecuencia de casos diagnosticados en otoño (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de estación del año al diagnóstico

Estación	Frecuencia (n=21)	%
Primavera	6	28.6
Verano	5	23.8
Otoño	4	19
Invierno	6	28.6
Total	21	100

El gráfico 3 se muestra la distribución de estaciones del año al momento de realizarse el diagnóstico en los pacientes con SHU.

Gráfico 3. Distribución de estación del año al diagnóstico



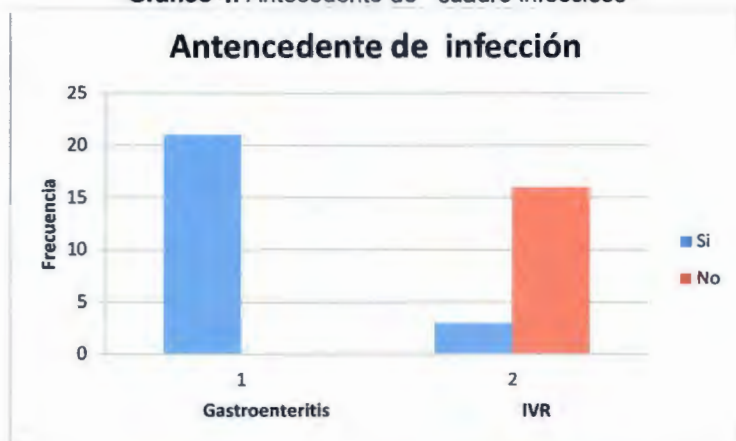
El 100% de los casos presento como antecedente gastroenteritis, mientras que el 23.8% (n=5) infección de vías respiratorias (Tabla 4).

Tabla 4. Antecedentes infecciosos de los pacientes con SHU

Antecedente de GEPI		
	Frecuencia (n=21)	%
Si	21	100%
No	0	0
Antecedente de IVR		
	Frecuencia (n=21)	%
Si	5	23.8
No	16	76.2

El gráfico 4 muestra que 21 de los pacientes tenían el antecedente de cuadro gastrointestinal probable infeccioso y solo 5 pacientes de éstos habían presentado de forma concomitante infección de vías respiratorias (IVR).

Gráfico 4. Antecedente de cuadro infeccioso



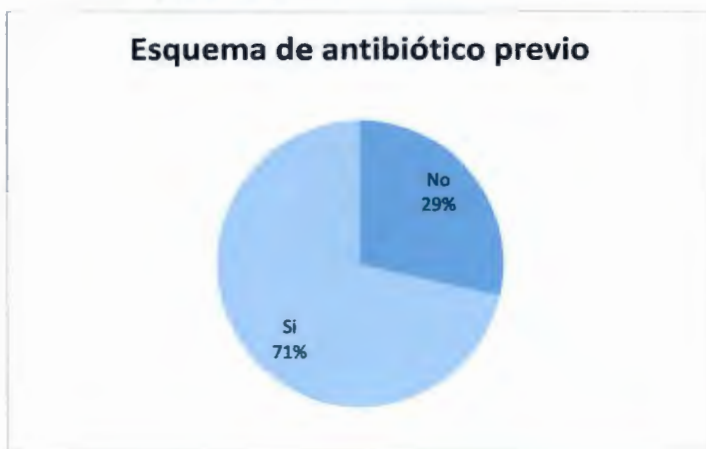
Asimismo, se reportó que en el 71.4% de los casos habían recibido previo a su ingreso algún esquema de antibiótico y variaba entre uno y tres antibióticos ya fuera administrados de manera concomitante o secuencial (Tabla 5).

Tabla 5. Esquema antibiótico previo

Esquema antibiótico previo		
	Frecuencia (n=21)	%
Si	15	71.4
No	6	28.6
Total	21	100

En el siguiente gráfico se muestra que en la mayor parte de los casos (n=15), los pacientes habían recibido ya algún esquema antibiótico previo, lo que representa el 71.4 % del total.

Gráfico 5. Esquema antibiótico previo



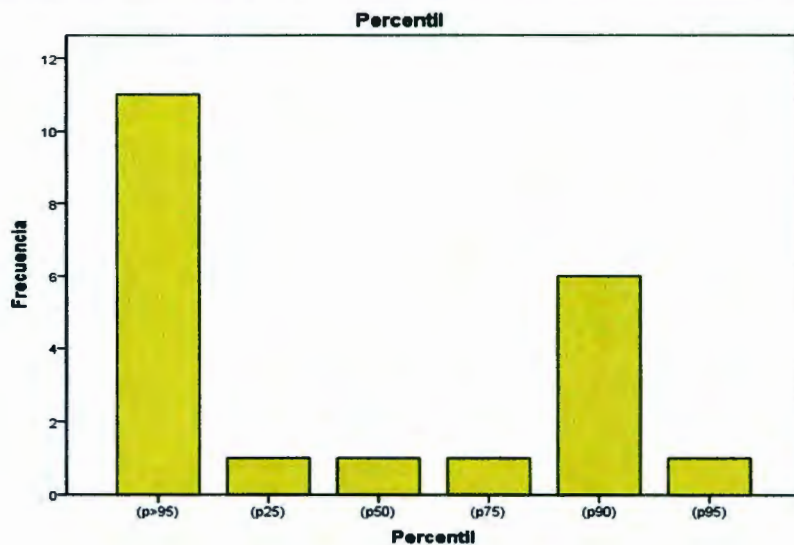
En la tabla 6 se observa la distribución de la tensión arterial sistólica y diastólica en este grupo de pacientes, determinado 103.24 ± 14.03 sistólica y 61.19 ± 13.08 diastólica, así como el porcentaje de pacientes según percentilas encontrando el 42.9% de los pacientes contaba con presiones arteriales en la percentila $p > 95$.

Tabla 6. Percentil de la tensión arterial para la edad en pacientes con SHU

Percentilas	Frecuencia (21)	Porcentaje (100%)
p>95	9	42.9
P95	3	14.3
P90	6	28.6
P75	1	4.8
P50	1	4.8
P25	1	4.8
Distribución	Media	Desviación Estándar
Sistólica	103.24	14.03
Diastólica	61.19	13.8

En el gráfico 6 se presentan las percentilas de tensión arterial de acuerdo a edad de los pacientes.

Gráfico 6. Percentil de la tensión arterial para la edad en pacientes con SHU

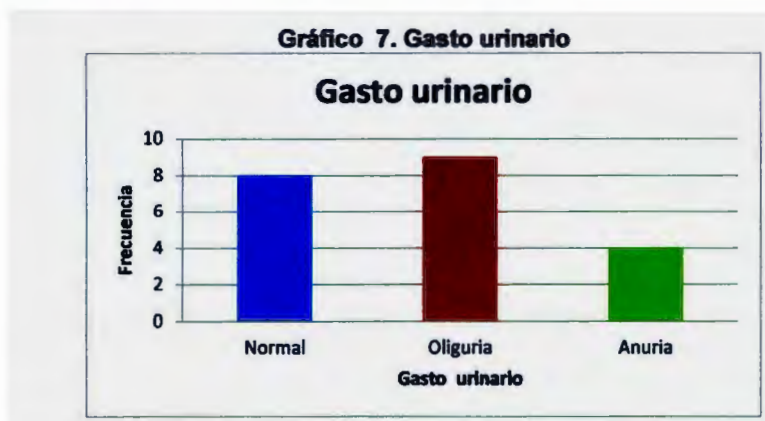


En la tabla 7 se muestra el gasto urinario referido al momento del ingreso del paciente, presentando en la mayoría de los casos oliguria con el 42.9 % del total.

Tabla 7. Gasto urinario

	Frecuencia	%
Normal	8	38.1
Oliguria	9	42.9
Anuria	4	19.0
Total	21	100.0

En el siguiente gráfico se muestra el gasto urinario que presentaba cada uno de los pacientes, observándose ya alteraciones en éste con oliguria o anuria en 61.9 % de los casos.



El cuadro clínico según manifestaciones clínicas reportándose en el 100 % de los pacientes la presencia de síntomas gastrointestinales, seguido por fiebre y datos de síndrome anémico en 81 % de los casos, seguido por edema y alteraciones en sistema nervioso central de predominio crisis convulsivas, lo que se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con SHU

Manifestación clínica		Frecuencia (n=21)	%
Fiebre	Si	17	81
	No	4	19
Síntomas gastrointestinales	Si	21	100
	No	0	0
Síndrome anémico	Si	17	81
	No	4	19
Ictericia	Si	2	9.5
	No	19	90.5
Adenomegalias	Si	2	9.5
	No	19	90.5
Sangrado	Si	4	19
	No	17	81
Edema	Si	12	57
	No	8	38.1
	Ascitis	1	4.8
Otros	SNC	7	33
	Síntomas respiratorios	1	4.8
	Sintomatología urinaria	1	4.8

Gráfico 8. Manifestaciones clínicas



Los resultados para la biometría hemática inicial al momento del ingreso se muestran en la tabla 9 observando que el 80.9% (n=17) de los pacientes presentaban una hemoglobina (Hb) menor a 9 con anemia severa con H menos a 5 en el 23.8 % de los casos, mientras que el 85.7% presentaba leucocitosis con predominio de neutrófilos y el 90.4 % de los pacientes tenían trombocitopenia, de los cuales el 38.1 % con cifras de plaquetas menores a 30,000. Además, la mayoría de los pacientes presentaban incremento en la cuenta de reticulocitos, reportándose en el 81 % de los casos porcentajes de reticulocitos mayores a 2 %.

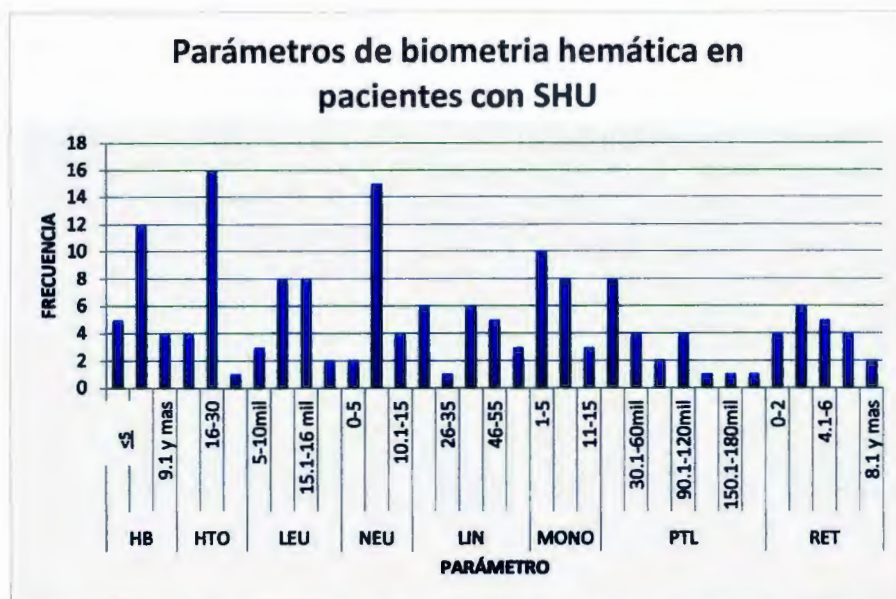
Tabla 9. Parámetros en biometría hemática.

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)	
Hemoglobina	<5	5	23.8
	5-9	12	57.1
	9.1 y mas	4	19.0
Hematocrito	5-15	4	19.0
	16-30	16	76.2
	31 y más	1	4.8
Leucocitos	5-10mil	3	14.3
	10.1-15mil	8	38.1
	15.1-16 mil	8	38.1
	16.1-20 mil	2	9.5
Neutrófilos	0-5	2	9.5
	5.1-10	15	71.4
	10.1-15	4	19.0
Linfocitos	15-25	6	28.6
	26-35	1	4.8
	36-45	6	28.6
	46-55	5	23.8
	56-65	3	14.3
Monocitos	1-5	10	47.6
	6-10	8	38.1
	11-15	3	14.3
Plaquetas	1-30 mil	8	38.1
	30.1-60mil	4	19.0

	60.1-90mil	2	9.5
	90.1-120mil	4	19.0
	120.1-150mil	1	4.8
	150.1-180mil	1	4.8
	180.1 y más	1	4.8
Reticulocitos	0-2	4	19.0
	2.1-4	6	28.6
	4.1-6	5	23.8
	6.1-8	4	19.0
	8.1 y mas	2	9.5

En el siguiente gráfico se muestran los valores reportados en las biometrías hemáticas de los pacientes, respecto a niveles de hemoglobina, cuenta de leucocitos con su diferencial, nivel de plaquetas y porcentaje de reticulocitos.

Gráfico 9. Parámetros de biometría hemática



HB= hemoglobina, HTO=hematocrito, LEU=leucocitos, NEU=neutrófilos, LIN=linfocitos, MONO=monocitos, PTL=plaquetas, RET=reticulocitos.

En la tabla número 10 se muestran los valores de los parámetros de la biometría hemática, al tratarse de variables cuantitativas continuas se les calculó media y desviación estándar, así como valor mínimo y máximo. El nivel de hemoglobina con un mínimo de 3 y máximo de 10.8, cuenta de leucocitos mínima de 7100 y máxima de 22,400 así como cuenta plaquetaria mínima de 9,000 y máximo de 217,000.

Tabla 10. Resultados de Biometría hemática

	Hb	Hto	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas	Retic.
Media	7.44	21.01	15066	7050	64047	4.41
Mediana	7.50	22	15000	6630	34000	4.20
Desv. típ.	2.06	6.31	4131	2921	58261	2.65
Mínimo	3.00	5.80	7100	1.00	9000	0.60
Máximo	10.80	31.70	22400	13200	217000	10.50

En la química sanguínea se reportaron niveles elevados de creatinina de acuerdo a edad en 15 pacientes que representa el 71.4 % de los pacientes.

Tabla 11. Resultados de química sanguínea.

Variable	Frecuencia	Porcentaje	
Creatinina	0-2	11	52.4
	2.1-4	7	33.3
	4.1-6	1	4.8
	6.1-8	1	4.8
	8.1 y mas	1	4.8
BUN	0-20	4	19.0
	21-40	4	19.0
	41-60	3	14.3

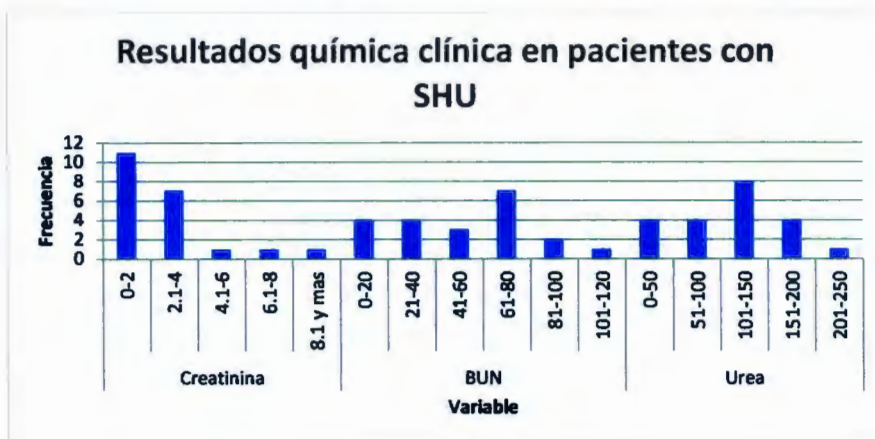
Urea	61-80	7	33.3
	81-100	2	9.5
	101-120	1	4.8
	0-50	4	19.0
	51-100	4	19.0
	101-150	8	38.1
	151-200	4	19.0
	201-250	1	4.8

En la tabla 12 se muestran los valores mínimos y máximos de los parámetros de la QS, reportándose con creatinina mínima de 0.29 y máxima de 9.57, con una mediana de 2, así como urea mínima de 23 y máxima de 239.

Tabla 12. Química sanguínea.

	Creatinina	BUN	Urea
Media	2.52	53.9524	111.8095
Desv. típ.	2.29206	29.12469	60.15531
Mínimo	0.29	10.00	23.00
Máximo	9.57	111.00	239.00

Grafico 10. Resultados de química sanguínea en pacientes con SHU



En la siguiente tabla se muestran los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático que orientan a datos de hemólisis (DHL, bilirrubinas) reportándose DHL elevada en el 100 % de los casos (n=21), además de presentar niveles altos de bilirrubinas totales (BT), mayores a 0.5 mg/dl en 90.5 % de los pacientes de predominio indirecta (BID) (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de pruebas de funcionamiento hepático

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)	
DHL	0-1000	4	19.0
	1001-2000	10	47.6
	2001-3000	4	19.0
	3001-4000	2	9.5
	4001-5000	1	4.8
Bilirrubinas Totales	0-0.5	2	9.5
	0.51-1.00	6	28.6
	1.1-1.5	4	19.0
	1.6-2.0	2	9.5
	2.1-2.5	6	28.6
	2.6-3.0	1	4.8
Bilirrubina Indirecta	0-5	4	19.0

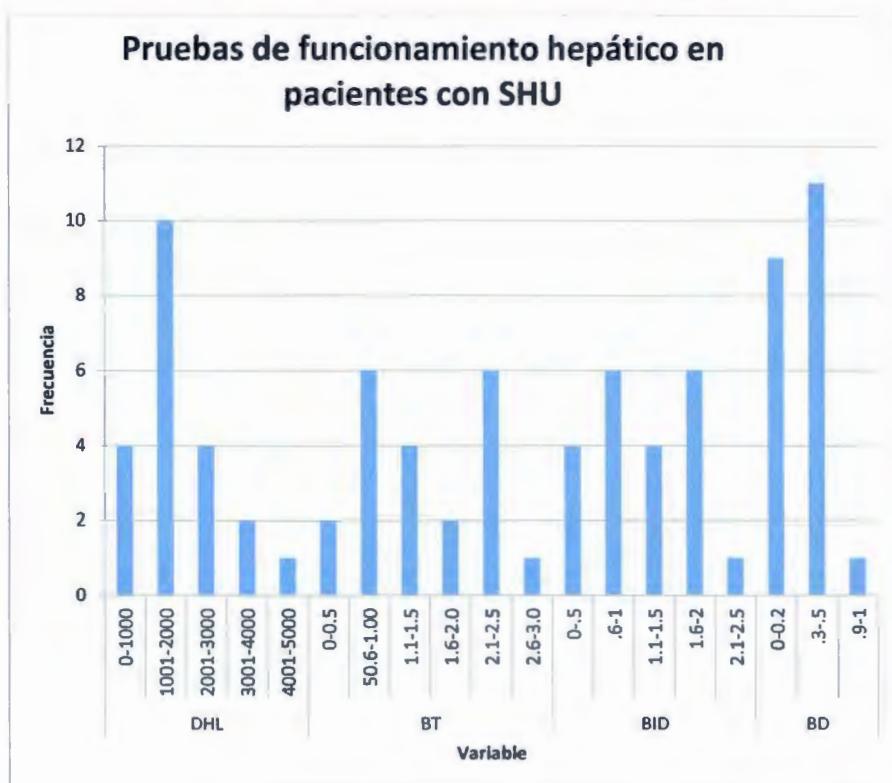
	.6-1	6	28.6
	1.1-1.5	4	19.0
	1.6-2	6	28.6
	2.1-2.5	1	4.8
Bilirrubina directa	0-0.2	9	42.9
	.3-.5	11	52.4
	.9-1	1	4.8

En la tabla 14 se muestran los valores mínimos de DHL en 152 y máximos de 4233, con BT en valor mínimo de 0.5 y máximo de 2.78, con BID de 0.25 y máxima de 2.53.

Tabla 14. Pruebas de funcionamiento hepático.

	DHL	BT	BID	BD
Media	1864	1.47	1.13	.32
Dev. típ.	992	.69	.62	.21
Mínimo	152	.50	.25	.04
Máximo	4233	2.78	2.53	1.00

Grafico 11. Resultados de pruebas de funcionamiento hepático



En la tabla 15 se presentan los hallazgos del EGO, reportándose alteraciones en éste en 81 % de los casos (n=17).

Tabla 15. Examen general de orina

Variable	Frecuencia	Porcentaje
EGO alterado	17	81
Nivel de proteinuria	25	9.5
	75	9.5

Nivel de eritrocituria	150	1	4.8
	250	2	9.5
	500	8	38.1
	505	2	9.5
	5	1	4.8
	6	1	4.8
	15	1	4.8
	23	1	4.8
	25	1	4.8
	30	1	4.8
	31	1	4.8
	54	1	4.8
	75	1	4.8
	150	1	4.8
	250	1	4.8
	1000	1	4.8

Se les realizó prueba de Coombs directo donde reportaron un resultado negativo 85.7% mientras que positivo el 9.5% (Tabla 16).

Tabla 16. Coombs directo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Positiva	2	9.5	9.5	9.5
Negativa	19	90.5	90.5	100.0
Total	21	100.0	100.0	

Gráfico 12. Resultados de Coombs directo

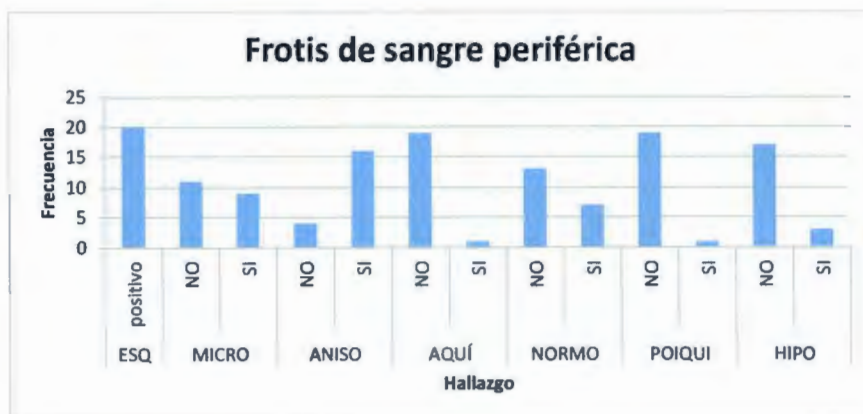


En el frotis de sangre periférica se observaron principalmente esquistocitos en 20 casos, que representa el 95.2 % del total, seguido por microesferocitos en 42.9 % y serie plaquetaria disminuida por apreciación en 71.4 % de los casos.

Tabla 17. Hallazgos en frotis de sangre periférica.

Hallazgo		Frecuencia	%
Anisocitosis	Si	4	19.1
	No	17	80.9
Microesferocitos	Si	9	42.9
	No	12	57.1
Esquistocitos	Si	20	95.2
	No	1	4.8
Equinocitos	Si	1	4.8
	No	20	95.2
Poiquilocitosis	Si	2	9.6
	No	19	90.4
Normoblastos	Si	7	33.4
	No	14	66.6
Serie plaquetaria disminuida por apreciación	Si	15	71.4
	No	6	28.6

Gráfico 13. Hallazgos en frotis de sangre periférica.



Durante la hospitalización en INP, a 10 pacientes se les tomó biopsia renal que representa el 47.6 % de los casos.

Tabla 18. Biopsia renal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Si	10	47.6	47.6	47.6
Válidos No	11	52.4	52.4	52.4
Total	21	100.0	100.0	100.0

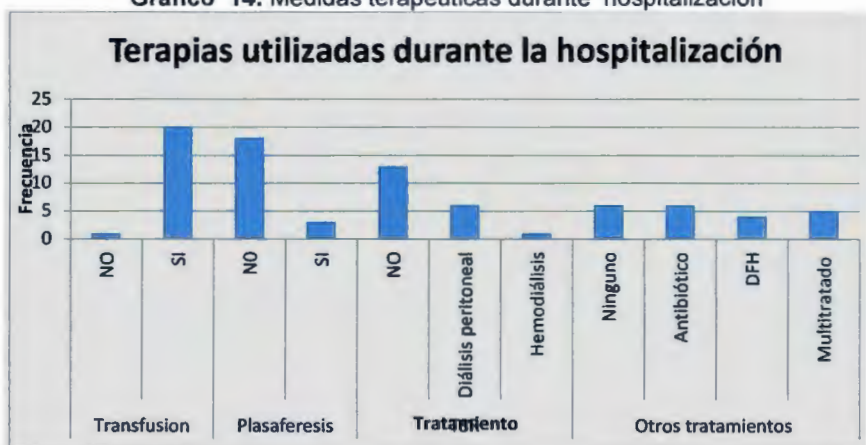
La complejidad del SHU reserva una gran necesidad de procedimientos o técnicas terapéuticas en el manejo de estos pacientes, los resultados demuestran esta variedad reportando la necesidad de transfusión en el 95.2% de PFC y 71.4 % de PG, transfundiéndose plaquetas solo en 19 % de los casos, plasmaferesis en el 14.3 %, terapia de sustitución renal en 33.4% ya sea con diálisis peritoneal o hemodiálisis (esta última en el caso de la paciente con megacolon tóxico que imposibilitó la colocación de catéter de Tenckhoff en peritoneo) (Tabla 19) (Gráfico 14).

En los 3 casos que fueron tratados con plasmaféresis al día 5 posterior al diagnóstico en todos ellos, ésta se realizó debido a hemólisis activa con anemia severa sin respuesta inicial al PFC, realizándose 10, 7 y 4 sesiones de recambio plasmático respectivamente en estos pacientes, sin complicaciones durante el procedimiento.

Tabla 19. Medidas terapéuticas durante hospitalización

Tratamiento		Frecuencia	%
Paquete globular (PG)	Si	15	71.4
	No	6	28.6
Plaquetas	Si	4	19
	No	17	81
Plasma fresco congelado	Si	20	95.2
	No	1	4.8
Plasmaféresis	Si	3	14.3
	No	18	85.7
Terapia de sustitución renal	No	14	66.6
	Diálisis peritoneal	6	28.6
	Hemodiálisis	1	4.8
Otros tratamientos	Esquema antibiótico	6	28.6
	Anticomisial (DFH)	4	19
	Multitratado	5	23.8
	(antihipertensivo/antibiótico)		

Gráfico 14. Medidas terapéuticas durante hospitalización



El diagnóstico y tratamiento oportuno son vitales en cualquier patología para minimizar secuelas en los pacientes y esto puede ser utilizado como una manera alterna de evaluar el adecuado tratamiento, sin dejar de lado otros factores propios del paciente y la enfermedad.

Durante el seguimiento por la consulta externa de Hematología y/o Nefrología del INP para evaluar complicaciones a largo plazo, se reportó que uno de los paciente no acudió a sus citas de seguimiento, el resto se reporta 66.7% de los pacientes libres de secuelas (Tabla 9), mientras que el 33.3% que presento secuelas fueron las siguientes:

1. Cardiopatía e hipoacusia bilateral sensorial
2. Hiperfiltración glomerular
3. Insuficiencia Renal Crónica (IRC)
4. Hipertensión y proteinuria
5. Proteinuria

Siendo la proteinuria asociada con hiperfiltración la secuela más frecuente presentándose en 2 de los 7 pacientes con secuela (28.5 %) y el resto con hiperfiltración glomerular, proteinuria aislada, proteinuria asociada a hipertensión, corticopatía bilateral e hipoacusia sensorial bilateral y otro con IRC, con el 14.2 % cada uno del total de las secuelas.

Tabla 20. Secuelas en los pacientes con SHU

Variable	Frecuencia	Porcentaje (%)
Secuelas	7	33.3
Sin secuelas	13	61.9
Pacientes sin seguimiento	1	4.8

Tabla 21. Secuelas específicas en pacientes con SHU.

Secuela	Frecuencia	Porcentaje (%)
Proteinuria e hiperfiltración	2	28.5
Hiperfiltración glomerular	1	14.2
Proteinuria aislada	1	14.2
Proteinuria e hipertensión	1	14.2
Corticopatía e hipoacusia	1	14.2
IRC	1	14.2

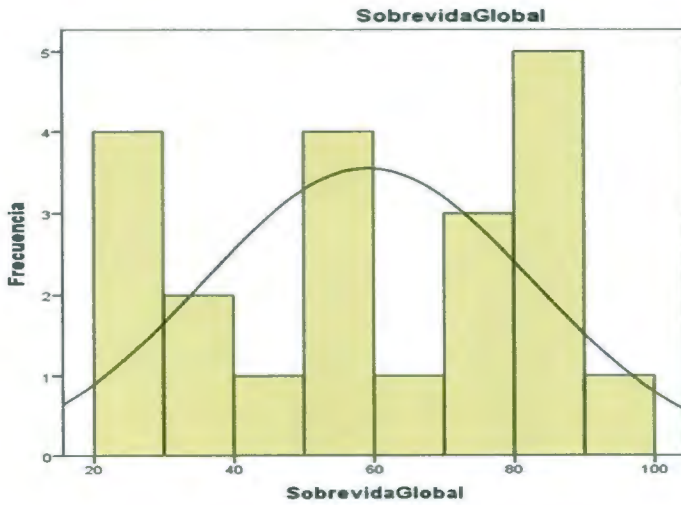
La sobrevida de los pacientes se consideró como promedio y se muestra en mínimo y máximo (tabla 22).

Tabla 22. Sobrevida de los pacientes con SHU

	Sobrevida global	Sobrevida libre de recaída
Min	21	20
Max	92	91
Promedio	59.2	58

En el gráfico 15 se puede observar la Sobrevida global de los pacientes con síndrome hemolítico urémico, con distribución de 59.19 ± 23.61 del número de meses transcurridos entre el diagnóstico y la última visita al hospital.

Gráfico 15. Sobrevida global de los pacientes con SHU



DISCUSIÓN

A pesar de que en nuestro medio, el SHU se ha reportado con poca frecuencia, éste no debe tomarse como una patología rara ya que en algunos países se ha reportado como una de las causas más frecuentes de IRA en pacientes pediátricos, sin embargo en nuestro estudio se observó que la mayoría de los pacientes tuvieron una recuperación total de la función renal.

Las manifestaciones del cuadro inicial han motivado múltiples publicaciones que revelan gran similitud en la forma de presentación del SHU en los distintos países, aunque con varibilidad en la evolución de la función renal y otras secuelas.

Las características de la población analizada revelaron mayor incidencia en el sexo masculino, con un 61.9 % del total de los pacientes, contrario a los reportado en otros estudios, donde mencionan que no hay predisposición en algún sexo.

Aunque el SHU puede presentarse en cualquier época del año, de acuerdo a estudios anteriores, se ha visto que se presenta principalmente en primavera y verano, dadas las condiciones climáticas que predisponen a infecciones con cuadros gastrointestinales, sin embargo, en este estudio se observó igual incidencia de casos tanto en invierno como en primavera, sobretodo en niños menores de 5 años como lo ya descrito en la literatura, con pico de incidencia en lactantes mayores.

Como se ha reportado en estudios previos en donde se ha visto que hasta el 90 % de los casos de SHU están precedidos por un cuadro infeccioso principalmente diarreico, en el presente estudio el 100 % de los pacientes habían presentado pródromo de evacuaciones diarreicas en su mayoría disentericas y en algunos pacientes cuadro de vías respiratorias de forma concomitante.

En nuestro estudio, no fue posible identificarse la causa específica, como en otros países que se ha reportado como principal agente causal a *E. coli*, esto debido a que solo se tomaron muestras en 3 pacientes para buscar al agente causal, además de que nuestro país no existe un criterio uniforme en el estudio para identificación del agente etiológico del SHU, sumado a la dificultad tecnológica en la tipificación de los diferentes serotipos de *E. coli*.

El uso de antibióticos para tratar la infección por *E. Coli* O157:H7 han mostrado incrementar el riesgo de SUH 17 veces según Wong y cols. (2000), en este estudio el 71 % de los pacientes tenían el antecedente de haber recibido uno o más antibióticos, sin embargo esto no parece haber modificado la evolución satisfactoria de estos pacientes.

Si bien, la triada clásica del SHU es anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y datos de IRA, en este estudio, 2 pacientes (9.5 %) presentaron cuentas plaquetarias normales y 5 pacientes con creatinina normal al ingreso, 2 de los cuales presentaron elevación de azoados durante su hospitalización y el resto de los 21 pacientes con datos de IRA desde su ingreso al INP, con lo que 85.7 % (n=18) de los pacientes cumplieron los criterios de la triada característica de SHU.

Dentro de las características clínicas, el total de los pacientes presentaron síntomas gastrointestinales (uno de ellos con megacolon tóxico) o de vías respiratorias, al igual que fiebre en el 81 % de los casos al igual que síndrome anémico y a pesar de que 90 % (n=19) de los pacientes presentaban trombocitopenia solo 19 % (n=4) tuvieron datos de sangrado ya sea mucocutáneo y uno con hematuria macroscópica que no ponían en riesgo la vida. Además, la mayoría de los pacientes (85.6 %) de los pacientes presentaron hipertensión arterial, asociado en 61.9 % de los casos a sobrecarga hídrica requiriendo en algunos casos manejo con diuréticos y otros cumpliendo criterios para terapia de sustitución renal. Aunque la microangiopatía trombótica afecta principalmente al riñón, éste síndrome

puede tener afectación multisistémica como puede ser a SNC, encontrándose alteraciones en el 33 % (n=7) de los pacientes presentando crisis convulsivas, solo en uno de los casos relacionándose a fiebre además de que uno de los pacientes presentó corticopatía bilateral e hipoacusia bilateral sensorial.

Se encontraron alteraciones en el EGO en el 81 % de los casos, siendo esto mucho más alto a lo descrito por Kaplan y Proesmas que reportaron en 30-40 % de los casos proteinuria y/o hematuria. Aunque se ha visto en otros estudios que la prueba de antiglobulina (Coombs) es negativa en SHU, en este estudio se reportaron 2 casos con positividad a esta prueba en dilución baja (1:4 y 1:8 respectivamente), cuyo resultado pudo ser positivo secundario a proceso infeccioso activo en ese momento.

Cuando se efectúa una biopsia renal característicamente se encuentra una microangiopatía trombótica (MAT), la cual se caracteriza en la microscopía de luz por engrosamiento difuso y uniforme de la pared capilar por duplicación de las membranas basales, edema de células endoteliales, trombos plaquetarios intraluminales, oclusión focal de capilares glomerulares y arteriolas por trombos de fibrina, expansión del mesangio y engrosamiento de arteriolas, siendo compatibles con los hallazgos reportados en los 10 pacientes a los que se les tomó biopsia renal.

Durante su estancia intrahospitalaria, a cada paciente se le evaluó la respuesta al tratamiento con seguimiento de la evolución clínica sobretodo de datos de síndrome anémico o de sangrado, además de control seriado de biometrías hemáticas con revisión de frotis de sangre periférica en búsqueda de datos de hemólisis por microangiopatía (basofilia difusa, microsferocitos, esquistocitos), así como otros parámetros de hemólisis como DHL, bilirrubina indirecta, reticulocitos, reportándose respuesta al tratamiento en promedio a los 7 días con disminución de datos de hemólisis, manteniendo niveles de

hemoglobina sin requerimientos transfusionales de concentrado eritrocitario, así como incremento de la cuenta plaquetaria.

En la literatura siempre ha existido una gran confusión en cuanto al tratamiento del SHU. Ello debido, por lo menos en parte, a la gran heterogeneidad del síndrome y a las múltiples teorías etiopatogénicas que se han propuesto para explicarlo..

De acuerdo a Mead y cols.(1998), quienes reportaron que hasta 50 % de los pacientes que desarrollan SHU requieren tratamiento dialítico y que 75% necesitan de transfusiones de glóbulos rojos, contrario a los resultados de este estudio donde la necesidad de terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal fue en 28.6 % de los casos y 4.8 % con hemodiálisis, con similitud en necesidad de transfusión de paquete globular (71.4%), solo 19 % de los pacientes fueron transfundidos con plaquetas, ésto solo previo a procedimiento invasivo como fue colocación de catéter venoso central o de catéter para terapia de sustitución renal.

A pesar de no existir un tratamiento específico y a que se ha reportado que con tratamiento de sostén se recuperan más del 95 % de pacientes con SHU atípico. En el INP, de acuerdo a los casos analizados el 95 % de los pacientes fueron manejados con plasma fresco congelado desprovisto de crioprecipitados.

Debido a las secuelas renales que puede producir el SHU, se considera imprescindible realizar controles periódicos de forma ambulatoria para valorar la función renal de estos pacientes, incluso a pesar de que al alta no presenten ninguna alteración clínica ni analítica. En el seguimiento realizado a nuestros pacientes, se ha reportado una evolución bastante aceptable en comparación con otros trabajos publicados como en una serie de 88 niños de Fitzpatrick y colaboradores, donde se reportó en un 39 % de los casos alteraciones de la función renal a largo plazo, encontrándose un filtrado glomerular inferior a 80 ml/min/1,73 m² en el 18% de los pacientes y microalbuminuria persistente en el 31

% (74), o en un seguimiento a 15 años, Gagnadoux y colaboradores, encontraron secuelas renales en el 83 % de los niños con segmentos de necrosis cortical y un tercio de ellos tenía insuficiencia renal crónica terminal, a diferencia de los resultados en nuestro estudio, en donde con un seguimiento máximo hasta el momento de 89 meses, solamente uno de los 21 casos presentó IRC sin embargo ésta no se relacionó directamente a la microangiopatía sino secundaria a uropatía obstructiva, datos que coinciden con lo publicado por Milford y cols., mientras que otros presentaron hiperfiltración, proteinuria residual en 4 pacientes (19 %) en tratamiento con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o hipertensión con adecuada respuesta al tratamiento. Sin embargo, hay que ser prudentes con el análisis de estos resultados, ya que las secuelas renales pueden aparecer varios años después del diagnóstico inicial.

La mortalidad de esta entidad se ha reducido significativamente en los últimos 40 años de un 40-50% a la actual 3-5 % probablemente como resultado de un mejor manejo de las medidas de soporte, control de la anemia, insuficiencia renal, hipertensión arterial y del desequilibrio hidroelectrolítico, no obstante, no existe ninguna terapia que se haya mostrado eficaz para prevenir o limitar el proceso microangiopático y consecuentemente afectar el curso de la enfermedad. Durante fase aguda del cuadro y en el seguimiento, no se reportó ninguna muerte en los pacientes de este estudio.

CONCLUSIONES

En base a los resultados encontrados y a la discusión de estos resultados este estudio nos permite concluir que los pacientes con síndrome hemolítico urémico que fueron tratados en el servicio de Hematología del INP son en su mayoría del sexo masculino (61.9%) con predominio en el grupo etario entre los 13 y 24 meses, procedentes del Distrito Federal (57.1 %) y el resto del Estado de México, nivel socioeconómico bajo (54%), sin embargo estos dos últimos datos pueden estar en relación al blanco poblacional que atiende el INP y no a las características epidemiológicas de la enfermedad.

Tradicionalmente, pueden distinguirse dos formas de SHU, la forma más frecuente (en el 90% de los casos) se denomina SHU clásico o típico y se asocia con diarrea provocada por infección por *Escherichia coli* y mayoría de los pacientes con SHU-típico evolucionan satisfactoriamente al cabo de 2-3 semanas, si bien un 10% evolucionan hacia enfermedad renal crónica y un 25% desarrollan secuelas renales permanentes. El 10% de casos restantes presentan el SHUa, enfermedad rara, no asociada con diarrea y de peor pronóstico, donde la mayoría de los pacientes presentan recurrencias y más de un 50% desarrollan una insuficiencia renal crónica (IRC). A pesar de que todos los casos de este estudio tuvieron como pródromo cuadro de gastroenteritis aislado o junto con cuadro de vías respiratorias y que el 95.3 % de los eran menores de 5 años de edad, algunos pacientes presentaron cuadro de SHU severo principalmente con anemia severa o IRA sin adecuada evolución inicial requiriendo terapia de sustitución renal o en algunos casos con manifestaciones neurológicas principalmente crisis convulsivas que pueden relacionarse a cuadro de SHU atípico, por lo que en estos pacientes se sugiere descartar otras causas de microangiopatía trombótica, ya que se ha establecido que el SHUa posee un claro componente genético, y que se asocia con frecuencia con mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento, desgraciadamente en México aún no se encuentran disponibles éstos recursos, además de cuantificación de ADAMTS 13 para el abordaje diagnóstico.

En estudios como éste, es de suma importancia determinar el agente etiológico del brote, ya que las medidas que se deben tomar para el estudio y control sanitario son diferentes en el caso de infecciones por parásitos, bacterias o virus. En el caso de ETEC las estrategias específicas incluyen las medidas de intervención (rehidratación oral, uso de antibióticos) y de promoción de la higiene (agua y alimentos limpios, manejo adecuado de excretas). El aislamiento del agente etiológico permite, además, la vigilancia epidemiológica de microorganismos de notificación inmediata como E. coli O:157 H:7.

El diagnóstico se basa en la detección de la Stx de la E. Coli en heces. La recuperación del microorganismo de las heces se reduce del 90 % en los primeros 6 días de la enfermedad al 33% en heces recolectadas más tardíamente, lo cual enfatiza la importancia del screening precoz. Puesto que la E. Coli O157:H7 no fermenta el sorbitol, los cultivos que contienen sorbitol (SMAC) permiten un simple, poco costoso y confiable screening de la infección.

El tratamiento médico cuidadoso de las manifestaciones hematológicas y renales, junto con la diálisis peritoneal precoz y frecuentemente ofrece las mejores perspectivas de recuperación en la fase aguda.

A pesar de la importante mejoría del índice de mortalidad durante la fase aguda, como se ha mencionado previamente en algunos países un número de pacientes han presentado secuelas importantes, lo que obliga a un control y seguimiento prolongado en estos pacientes. Estos hechos contrastan con los de nuestros pacientes, en donde ninguno falleció y donde la tasa de insuficiencia renal terminal ha sido baja, con un caso reportado donde no se atribuyó directamente a esta microangiopatía.

El SHU es una patología infrecuente aunque grave, que puede conducir a una morbimortalidad importante, la cual puede disminuir con el tratamiento de forma precoz y en unidades médicas especializadas. De la misma forma, es importante realizar controles de forma periódica, para valorar las posibles secuelas que puede producir, incluso en los pacientes que se han recuperado sin ninguna alteración.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	MESES				
	2015				
	ENERO	FEBRERO	MARZO		ABRIL
Elaboración del protocolo					
Recolección de datos					
Tabulación de datos					
Análisis estadístico					
Elaboración de informe final					
Envío de informes a la comisión de investigación					
Impresión final del trabajo					

BIBLIOGRAFIA

1. *An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillares:an undescribed disease.* **E., Maschcowitz.** Wroclaw, Poland : Arch Inter Med, 1925, Vol. 36, págs. 33-39. 89-93.
2. *Thrombotic microangiopathic haemolytic anemia.* **W., Symmers.** 2, s.l. : Br. Med J, 1952. 897-903.
3. *Thrombotic thrombocytopenic purpura: Hemorrhagic diathesis with generalized platelet thromboses.* **K, Singer y FP., Bornstein.** 2, s.l. : Blood, 1947. 542-54.
4. *The haemolytic uraemic syndrome of infancy and childhood.* **Barnard PJ., Kibel M.** 4, s.l. : Cent Afr J Med, 1965, Vol. 11.
5. *Modelo animal del síndrome uremico hemolítico asociado a diarrea ¿qué lecciones hemos aprendido.* . **MR., Lou.** s.l. : Nefro Pediatr, 2004. 94-102.
6. *The hemolytic uremic syndrome.* **Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE y Sojo.** 11, s.l. : Nephron, 1973. 174-192.
7. *Acute renal failure in south indian children: A ten year experience.* **Raghupathy P, Date A, Shastry JCM, Sudarsanam A y Jadhav MR.** 39, s.l. : Ann Trop Paediatr, 1981, Vol. 1.
8. *Hemolytic uremic syndrome epidemiology: A population based study in king country.* **Tarr PI, Hickman RO.** 80, Washington : s.n., 1987. 41-45.
9. *The haemolytic uraemic syndrome. A survey in Southem Africa.* **Kibel MA, Barnard PJ.** 692, s.l. : S Afric Medic, 1968, Vol. 42.
10. *Hemolytic uremic syndrome.* **E., Lieberman.** 1, s.l. : J Pediatr, 1972, Vol. 80.
11. *Haemolytic uremic syndrome.* **Donckerwolcke RA, Kuljten RH, Tiodensha, Van Gool JD.** 378, s.l. : Paediatrician, 1979, Vol. 8.
12. *Síndrome hemolítico urémico en la edad pediátrica: conceptos actuales.* **R., Areses.** 5, s.l. : Nefrología, 1995, Vol. XV. 420-434.
13. *Haemolytic uraemic syndrome. An analysis of prognostic faetures.* **Trompeter RS, Schwartz R., Chantler C.** 58, 1983 : Arch Dis Child. 101-105.
14. *Haemolytic uraemic syndrome: Evidence of multiple viral infections in a cluster of ten cases.* **RP., Larke.** 51, s.l. : J Med Virol, 1983, Vol. 12.

15. *Síndrome Hemolítico Urémico*. Córdoba CB, Blanco AR, Malawka JS, Ojeda VVC. 166, s.l. : Revista de Posgrado de VI Cètedra de Medicina., Febrero 1997. 25-31.
16. *The hemolytic uremic syndrome*. Remuzzi, G. and Ruggenenti, P. 66, s.l. : Kidney Int Suppl, 1998. 54-57.
17. *Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term followup and prognostic features*. Spizzirri, F. D., Rahman, R. C., Bibiloni, N., Ruscasso, J. D. and Amoreo, O. R. 11, 1997. 156-160.
18. *Incomplete hemolytic uremic syndrome in Argentinean children with bloody diarrhea*. Lopez, E. L., Contrini, M. M., Devoto, S., de Rosa, M. F., Grana, M. G., Aversa, L. 127, s.l. : J Pediatr, 1995. 364-367.
19. *Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin producing Escherichia coli infections*. Paton, J. C. and Paton, A. W. 11, s.l. : Clin Microbiol Rev, 1998. 450-479.
20. *Virulence properties of Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) strains of serogroup O118, a major group of STEC pathogens in calves*. Wieler, L. H., Schwanitz, A., Vieler, E., Busse, B., Steinruck, H., Kaper, J. B. 36, s.l. : J Clin Microbiol. 1604-1607.
21. *Epidemiological relatedness and clonal types of natural populations of Escherichia coli strains producing Shiga toxins in separate populations of cattle and sheep*. Beutin, L., Geler, D., Zimmermann, S., Aleksic, S., Gillespie, H. A. and Whittam, T. S. 63, s.l. : Appl Environ Microbiol. 2175-2180.
22. *The pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura*. Ruggenenti P, Remuzzi G. 56, s.l. : Med J Haematol, 1996. 191-207.
23. *Hemolytic uremic syndrome in practice*. GH., Neild. 393, s.l. : Lancet., 1994. 398-401.
24. *Risk of the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections*. M, O'Ryan y V., Prado. 343, s.l. : N Engl J Med, 2000. 191-195.
25. *Entry of ricin and Shiga toxin into cells: molecular mechanisms and medical perspectives*. Sandvig, K. and van Deurs, B. 19, s.l. : Embo J, 2000. 5943-5950..

26. *Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy.* . **GT., Andrcoli PS. Trachtman H. Achcson D. Sicgler LR. Obrig.** 17, s.l. : *Pedial Nephrol*, 2002. 293-298.
27. *Elevated serum elastase and alpha-1-antitrypsin levels in hemolytic uremic syndrome.* . **Kaplan, B. S. and Mills, M.** 30, s.l. : *Clin Nephrol*, 1988. 193-196.
28. *Role of polymorphonuclear leukocytes in the pathophysiology of typical hemolytic uremic syndrome.* **Exeni, R. A., Fernandez, G. C. and Palermo, M. S.** 17, s.l. : *Scientific World Journal*, 2007. 1155-1164.
29. *Nuevos avances en el estudio de los mecanismos fisiopatologicos de la forma típica del síndrome hemolítico urémico (0+ SHU) La respuesta inflamatoria. inflamatoria., Nuevos avances en el estudio de los mecanismos fisiopatologicos de la forma típica del síndrome hemolítico urémico (0+ SHU) La respuesta.* 4, s.l. : *Arch L Nefro Ped*, 2004. 130-142.
30. *Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome.* **Eriksson, K. J., Boyd, S. G. and Tasker, R. C.** 84, s.l. : *Arch Dis Child*, 2001. 434-435.
31. *Escherichia coli Shiga toxin 1 and TNF-alpha induce cytokine release by human cerebral microvascular endothelial cells.* . **Eisenhauer, P. B., Jacewicz, M. S., Conn, K. J., Koul, O., Wells, J. M., Fine, R. E.** 36, s.l. : *Microb Pathog*, 2004. 189-196.
32. *Direct evidence of neuron impairment by oral infection with verotoxin-producing Escherichia coli O157:H- in mitomycin-treated mice.* . **Fujii, J., Kita, T., Yoshida, S., Takeda, T., Kobayashi, H., Tanaka, N., Ohsato, K.** 62, s.l. : *Infect Immun* , 1994. 3447-3453.
33. *Astrocyte-mediated induction of tight junctions in brain capillary endothelium: an efficient in vitro model.* . **Arthur, F. E., Shivers, R. R. and Bowman, P. D.** 433, s.l. : *Brain Res*, 1987. 155-159.
34. *Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability.* **Abbott, N. J.** 20, s.l. : *Cell Mol Neurobiol*, 2000. 131-147.
35. *Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome.* **Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G.** 18, s.l. : *J Am Soc Nephrol*, 2007. 2392-2400.

36. *Screening for complement system abnormalities in patients with atypical hemolytic uremic syndrome.* **Kavanagh D, Richards A, Fremeaux-Bacchi V, Noris M, Goodship T, Remuzzi G.** 2, s.l. : Clin J Am Soc Nephrol., 2007. 591-596..
37. *Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes.* **Kavanagh D, Richards A, Atkinson J.** 59, s.l. : Annu Rev Med, 2008. 293-309.
38. *Complement hyperactivation may cause atypical haemolytic uraemic syndrome: gain-of-function mutations in factor B.* **Caprioli J, Remuzzi G.** 22, s.l. : Nephrol Dial Transplant, 2007. 2452-2454.
39. *Síndrome hemolítico urémico atípico.* **Rodríguez De Cordoba S., Montes T.** 1, s.l. : Nefrología Suplemento Extraordinario., 2011, Vol. 2. 58-65.
40. *Sushmita B. Syndrome, Hemolytic Uremic.* s.l. : Indian Pediatrics, 2009, Vol. 46. 1075-1084.
41. *The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants.* **W., Kaplan BS y Proesmans.** 24, s.l. : Semin Hematol., 1987. 148-160.
42. *Cardiac Dysfunction in hemolytic uremic syndrome.* **Sheth KJ, Wilson AD y Haworth N.** 18, s.l. : Pediatr Res, 1984. 129-136.
43. *Hemolytic uremic syndrome: diagnosis and therapeutic dilemma for the surgeon.* **Smith CD, Schuster SR y Gruppe WE.** 13, s.l. : J Pediatr Surg, 1978. 597-604.
44. *Abdominal mass and colonic perforation in a case of the hemolytic uremic syndrome.* **Liebhaber MI, Parker BR, Morton JA y Tune BM.** 131, s.l. : Am J Dis Child., 1977. 1168-1176.
45. *Initial clinical presentation mimicking ulcerative colitis.* **W., Berman.** 81, s.l. : J Pediatr., 1972. 275-278.
46. *Ischemic colitis and stricture after hemolytic uremic syndrome.* **Sawaf H, Sharp MJ y Yong KJ.** 61, s.l. : Pediatrics, 1978. 315-321.
47. *Pancreatic islet cell necrosis: Association with hemolytic uremic syndrome.* **Burns JC, Berman ER, Fagre JL, Shikes H y Lum GM.** 100, s.l. : J Pediatr., 1982. 582-584..

48. *Development of insulin-dependent diabetes mellitus during the hemolytic uremic syndrome.* **JM., Andreoli SP y Bergstein.** 100, s.l. : J Pediatr, 1982. 541-545.
49. *The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants.* **W., Kaplan BS y Proesmans.** 24, s.l. : Semin Hematol, 1987. 148-160.
50. *Hemolytic uremic syndrome.* **Kaplan BS, Levin M y Chadarevian JP.** Boston. : Pediatric kidney disease., 1992. 1383-1405.
51. *Hemolytic Uremic Syndrome.* **J., Corrigan.** s.l. : Pediatrics in Review, 2001, Vol. 22. 365-369.
52. *Microangiopathic anemia: Mechanisms of red-cell fragmentation. In vitro studies.* **Bull BS, Rubenberg ML, Dacie JU y Brain MC.** 14, s.l. : Br J Haematol, 1968. 643-652.
53. *The polymorphonuclear leucocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome.* **Walters MDS, Matthei IU, Kay R, Dillon MS y Barrat TM.** 3, s.l. : Pediatr Nephrol., 1989. 130-134.
54. *Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome.* **Robson WL, Leung AKC, Fick GH y McKenna AI.** 62, s.l. : Nephron, 1992. 296-299.
55. *Serum immunoglobulin levels in the hemolytic uremic syndrome in children.* **Monnens L, Samwel-Mantinch M, Lestijo BJ y Munster PV.** 33, s.l. : Acta Paediatr Belg., 1980. 157-161.
56. *Hemolytic uremic syndrome and T-cryptantigen exposure by neuraminidasa producing pneumococci: An emerging problem?* **Novak RW, Martin CR y Orsini EN.** 1, s.l. : Pediatr Pathol., 1983. 409-413.
57. *Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndrome.* **Kaplan BS, Cleary TG y Obrig TG.** 4, s.l. : Pediatr Nephrol., 1990. 273-286.
58. *Hemolytic uremic syndrome of childhood.* **BS., Chadarevian JP de y Kaplan.** 4, s.l. : Perspect Pediatr Pathol., 1978. 465-502.
59. *An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document.* **M. Campistol¹, Manuel Arias², Gema Ariceta³, Miguel Blasco.** 1, Madrid. : Nefrologia., 2013, Vol. 33. 27-45.

60. *How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura- hemolytic uremic syndrome.* . **JN., George.** 96, s.l. : Blood, 2000. 1223-1229.
61. *Microangiopatía trombótica.* **Chiurchiu C., Remuzzi G.** s.l. : Nefrologia., 2003, Vol. XXIII. 13-20.
62. *Systemic hypertension an plasma renin activity in children with the hemolytic uremic syndrome.* **Grunfeld B, Giménez M y Liapchuc S.** 3, s.l. : Int J Pediatr Nephro., 1982. 211-214..
63. *Teh risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of Escherichia coli O157:H7 infections.* **Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI.** 342, s.l. : N Engl J Med., 2000. 1930-1936.
64. *Effectiveness of the cryosupernatant fraction of plasma in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura.* **Byrnes JJ, Moake JL, Klug P, Periman P.** 34, s.l. : Am J Hematol, 1990. 169-174..
65. *Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations.* **Salvadori M, Bertoni E.** 3, s.l. : World Journal of Nephrology, 2013, Vol. 2. 56-76.
66. *Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic uremic syndrome.* **Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G.** 362, s.l. : N Engl J Med., 2010. 1746-178.
67. *Consensus Study G. Liver-Kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome.* . **Saland JM, Ruggenenti P, Remuzzi G.** 20, s.l. : J Am Soc Nephrol., 2009. 940-949.
68. *Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome.* **Kwon T, Dragon-Durey M, Macher M.** 23, s.l. : Nephrol Dial Transpl., 2008. 2088-2090.
69. *Anti-factor H autoantibodies in a fifth renal transplant recipient with atypical hemolytic and uremic syndrome.* **Le Quintrec M, Zuber J, Noel LH.** 9, s.l. : Am J Transpl., 2009. 1223-1229.
70. *Hemolytic uremic syndrome.* . **Noris M, Remuzzi G.** 16, s.l. : J Am Soc Nephrol., 2005. 1035-1050.
71. *Recurrence of hemolytic uremic syndrome after live related renal transplantation associated with subsequent de novo disease in the donor.* **Donne RL, Abbs I, Barany P.** 40, s.l. : Am J Kidney Dis., 2002.

72. *Síndrome urémico hemolítico. Experiencia en 1059 pacientes entre 1976 y 2000.* **Fayad A, Vallejo G, Cañepa C.** 195, s.l. : Hosp Niños Baires., 2001, Vol. 43. 288-294.
73. *Síndrome urémico hemolítico. Tratamiento de la glomerulopatía secundaria.* **Galeti MG, Gallo G.** 65, s.l. : Rev Hosp Niños Baires., 2005. 395-401.
74. *Long term renal outcome of childhood hemolytic uremic syndrome.* . **Fitzpatrick, M.M., Shah, V., Trompeter, R.S., Dillon, M.J. and Barratt, T.M.** 303, s.l. : BMJ, 1991. 489-492.
75. *The pivotal role of the endothelial cell in the pathogenesis of HUS.* **Zoja, C. and Remuzzi, G.** New York. : s.n., 1989. 389-404.
76. *Long-term (15-25 years) outcome of childhood hemolytic-uremic syndrome.* . **Gagnadoux, M.F., Habib, R., Gubler, M.C., Bacri, J.L. and Broyer, M.** 46, s.l. : Clinical Nephrology., 1996. 39-41.
77. *Hemolytic-Uremic Syndrome: a 10-year follow-up study of 73 patients.* . **Jong, M. and Monnes, L.** 3, s.l. : Nephrol Dial Transplant, 1988. 379-388.
78. *Hemolytic uremic syndrome: glomerular filtration rate, 6 to 11 years later measured by 99m Tc DTPA plasma slope clearance.* . **O'Regan, S., Blais, N., Russo, P., Pison, C.F. and Rousseau, E.** 32, s.l. : Clin Nephrol, 1989. 217-220.
79. *Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin producing Escherichia coli infections.* **Paton J.C., Paton A.W.** 11, s.l. : Clin Microbiol Rev, 1998. 450-479.
80. *Virulence properties of Shiga toxin-producing Escherichia coli(STEC) strains of serogroup O118, a major group of STEC pathogens in calves.* **Wieler, L. H., Schwanitz, A., Vieler, E., Busse, B., Steinruck, H., Kaper, J. B. and.** 36, s.l. : J Clin Microbiol, 1998. 1604-1607.
81. *Prevalence and some properties of verotoxin (Shiga-like toxin)- producing Escherichia coli in seven different species of healthy domestic animals.* **Beutin, L., Geier, D., Steinruck, H., Zimmermann, S. and Scheutz, F.** 31, s.l. : J Clin Microbiol, 1993. 2483-2488.
82. *Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term followup and prognostic features.* **Spizzirri, F. D., Rahman, R. C., Bibiloni, N., Ruscasso, J. D. and Amoreo, O. R.** (. 11, s.l. : Pediatr Nephrol. . 156-160.

83. *Inflammatory mediators in Escherichia coli O157:H7 hemorrhagic colitis and hemolytic-uremic syndrome.* . Proulx, F., Turgeon, J. P., Litalien, C., Mariscalco, M. M., Robitaille, P. and Seidman E. 17, s.l. : *Pediatr Infect Dis J.*, 1988. 899-904.
84. *Hemolytic urcmie syndrome: pathogenesis. treatment and outcome.* R., Sieglcr R. Oakes. 17, s.l. : *Current Opinion in Pediatrics*, 2005. 200-204.
85. *The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants.* W., Kaplan BS y Proesmans. 24, s.l. : *Semin Hematol.*, 1987. 148-160.

ANEXOS

ANEXO 1

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN PACIENTE No. _____

“Características clínicas y de laboratorio, así como respuesta al tratamiento en pacientes con síndrome Hemolítico Urémico (SHU) del Instituto Nacional de Pediatría: experiencia de 15 años”.

1. Datos Generales

Nombre: _____ Edad (meses) _____

No. de registro _____

Fecha de nacimiento. ___/___/___ Fecha de diagnóstico ___/___/___

Procedencia: _____

Género F M

2. Antecedente de GEPI Sí _____ No _____

3. Antecedente de IVRS Sí _____ No _____

4. Antecedente de fiebre Sí _____ No _____

5. Síntomas gastrointestinales Sí _____ No _____

6. Recibió esquema antibiótico previo Sí _____ No _____

¿Cuál? _____ ¿Cuánto tiempo? _____

7. TA al ingreso _____ (p _____)

8. Manifestaciones clínicas:

-Síndrome anémico Sí _____ No _____ ¿Cuáles manifestaciones?

- Ictericia Sí _____ No _____

- Adenomegalias Sí _____ No _____

- Síndrome hemorrágico Sí _____ No _____ ¿Cuáles manifestaciones?

- Edema/Sobrecarga hídrica Sí _____ No _____ ¿Cuáles manifestaciones?

-Manifestaciones neurológicas Sí _____ No _____ ¿Cuáles manifestaciones?

- Otras _____

9. Gasto urinario Normal _____ Oliguria _____ Anuria _____

10. BH inicial

Hb _____ Hcto _____ Reticulocitos _____ %
Leucocitos _____ Neutrófilos _____ Linfocitos _____ Monocitos _____
Plaquetas _____

11. Hallazgos en FSP _____

12. Química sanguínea inicial:

Creatinina _____ Urea _____ BUN _____

12. PFH:

DHL _____ BT _____ BID _____ BD _____

13. EGO:

Normal _____
Proteinuria _____ Hematuria _____ Eritrocituria _____ Hemoglobinuria _____

14. Coombs directo: Negativo _____ Positivo _____

15. Tasa de filtración glomerular (Índice de Schwartz) _____

16. ¿Ameritó toma de biopsia renal? Sí _____ No _____

17. ¿Requirió transfusión de hemoderivados?

PG Sí _____ No _____ Volumen _____
Concentrado plaquetario Sí _____ No _____ Volumen _____
PFC Sí _____ No _____ Volumen _____

18. Tratamiento:

PFC _____ Plasmaféresis _____ (No. de recambios)
Esquema antibiótico (INP) Sí _____ No _____ ¿Cuál por qué? _____
Terapia de sustitución renal:
- Diálisis _____ No. de días _____
- Hemodiálisis _____ No. de sesiones _____

Secuelas a largo plazo

Comorbilidades: No _____ Sí _____ ¿Cuál? _____
Secuelas neurológicas a largo plazo No _____ Sí _____ ¿Cuál? _____
Secuelas renales a largo plazo No _____ Sí _____ ¿Cuál? _____

5. Curso Clínico

Sobrevida libre de enfermedad _____ meses
Sobrevida global _____ meses
Sobrevida libre de recaída _____ meses
Muerte tras recibir tratamiento _____ meses
Tiempo en vigilancia _____ meses