

## Síndrome hemolítico urémico. Experiencia de un centro pediátrico

Felipe Cavagnaro SM, Juan Cristóbal Gana A<sup>a</sup>, Edda Lagomarsino F, Andrea Vogel S, Alejandra Gederlini G<sup>b</sup>.

### *Hemolytic uremic syndrome. The experience of a pediatric center*

**Background:** Hemolytic uremic syndrome (HUS) is one of the main causes of acute renal failure in the Chilean pediatric population. **Aim:** To report the features of patients with HUS, admitted to the pediatric ward of a clinical hospital. **Material and methods:** Retrospective review of medical records of patients admitted with the diagnosis of HUS between 1995 and 2002. **Results:** During the period, 58 patients were admitted with the diagnosis of HUS but only 43 (age range 1 month to 6 years, 22 females) had complete medical records for review. Ninety five percent presented with prodromic diarrhea, mainly dysenteric. Antibiotics were administered to 70%, in the previous days. Acute renal replacement, mainly peritoneal dialysis, was required in 40%. The clinical signs and laboratory parameters that correlated better with the indication for dialysis were anuria, hypertension, initial and permanently high serum creatinine and blood urea nitrogen. Four patients with blood urea nitrogen over 100 mg/dl but without anuria or hyperkalemia, were treated conservatively, and experienced an uneventful course (permissive azotemia). Hospital stay was almost 3 times greater in dialyzed than in non dialyzed children. No deaths related to HUS were reported in the study period. In an average follow up of 54 months, 11.6% of the patients developed chronic renal failure of diverse magnitude. **Conclusions:** Despite the fact that our study group behaved clinically similar to published HUS patients in other series, no mortality was observed in a retrospective analysis of patients with this disease (Rev Méd Chile 2005; 133: 781-7). **(Key Words:** Hemolytic-uremic syndrome; Kidney failure; peritoneal dialysis)

Recibido el 28 de abril, 2004. Aceptado en versión corregida el 27 de abril, 2005.

Unidad de Nefrología Infantil, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>a</sup>Médico Becario

<sup>b</sup>Estadístico

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad patológica caracterizada por la ocurrencia simultánea de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal

aguda, con grados variables de afectación neurológica e hipertensión arterial. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos y la variedad de sus manifestaciones clínicas, han llevado a catalogar al SHU como una enfermedad sistémica<sup>1,2</sup>.

Fue descrito por primera vez en 1955 por Conrad Gasser y col<sup>3</sup>, quienes sistematizaron la información existente sobre el tema y acuñaron el término SHU. En Chile, Vildósola publicó los

*Correspondencia a:* Felipe Cavagnaro SM. Lira 85, Santiago. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Teléfono: (562) 3543887. Fax: (562) 6384307. E-mail: fcavagna@med.puc.cl

primeros cuatro casos en 1962<sup>4</sup>. Recién en 1983, Karmali descubrió la asociación de SHU con la infección por *E coli*<sup>5</sup>. En la actualidad, la principal etiología del SHU 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. Las verotoxinas 1 y 2 son producidas por algunas cepas de *E coli* enterohemorrágicas que infectan el intestino grueso, adhiriéndose a las células epiteliales. La toxina, compuesta por una subunidad A y cinco subunidades B, alcanza el torrente circulatorio y se une, a través de la subunidad B, al receptor GB3 (globotriaosilceramida) de distintos epitelios, especialmente el endotelio glomerular renal. La subunidad A inactiva enzimáticamente a los ribosomas, bloqueando la síntesis de proteínas que lleva a daño y, eventualmente, muerte celular. Las células endoteliales glomerulares se esfacelan, activando las plaquetas y la cascada de la coagulación, lo que deriva en la lesión clásica de microangiopatía trombótica. El principal órgano extraintestinal afectado es el riñón, pero también se afectan cerebro, páncreas, corazón y pulmón, entre otros. La susceptibilidad de los tejidos está directamente relacionada con la distribución del receptor GB3<sup>6-10</sup>.

La presentación del síndrome no precedido por un cuadro diarreico prodrómico (SHU-D-) es menos frecuente, suele afectar a niños de mayor edad y adultos y se ha descrito asociado a mayor morbimortalidad inicial y a largo plazo<sup>11,12</sup>.

El SHU-D+ es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en la edad pediátrica y es una importante causa de accidente cerebrovascular e insuficiencia renal crónica en este grupo etéreo<sup>13</sup>. En países de alta incidencia, como Argentina y Sudáfrica, ésta varía entre 1,2 y 7 casos por 100.000 habitantes<sup>1,14,15</sup>. La mortalidad de 50% publicada por los primeros reportes<sup>1</sup>, ha disminuido drásticamente a alrededor de 5% desde la utilización de diálisis peritoneal como tratamiento de la insuficiencia renal aguda.

El objetivo del presente trabajo es evaluar la experiencia clínica en relación con pacientes hospitalizados, en un Servicio de Pediatría, con el diagnóstico de SHU, durante un periodo de 8 años, con énfasis en las características evolutivas, decisiones terapéuticas y evolución a corto y mediano plazo.

Se analizaron, en forma retrospectiva, a través del estudio de fichas clínicas, los casos de los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de SHU hospitalizados entre el 1° de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2002, en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de la Universidad Católica. Para efectos de diagnóstico, se consideraron como casos de SHU a aquellos niños que presentaban, durante la hospitalización, la tríada clásica ya descrita. De las fichas clínicas se obtuvieron datos demográficos (sexo y edad), antecedentes clínicos previos (presencia de diarrea, uso de antibióticos, patologías concomitantes), evolución clínica durante la hospitalización, incluyendo exámenes de laboratorio (nitrógeno ureico en sangre (NU), creatininemia, electrolitos plasmáticos, gases venosos, hemograma con recuento plaquetario, sedimento urinario), cuantificación de la diuresis, presión arterial, uso de drogas (ej.: diuréticos, antihipertensivos, etc.), indicación y métodos de reemplazo renal utilizados, transfusiones de productos sanguíneos, complicaciones, días de hospitalización y seguimiento clínico post alta hospitalaria.

Las cifras de presión arterial fueron consideradas como en rango hipertensivo cuando excedían el percentil 95 de las curvas diseñadas para población pediátrica, diferenciadas según edad, sexo y talla<sup>12</sup>. Los valores normales para exámenes de laboratorio son rutinariamente ajustados según edad en nuestro Laboratorio Central.

La decisión del momento de inicio de reemplazo renal agudo fue tomada en acuerdo conjunto entre intensivistas y nefrólogos pediátricos, previo análisis específico de cada caso en particular.

Para efectos de clasificación de diuresis, se definió como anuria a un flujo urinario <0,25 ml/kg/hr en 24 h, oliguria a valores entre 0,25 y 1 ml/kg/hr en 24 h, y diuresis normal sobre este último valor.

Entre los pacientes dializados y los no dializados se realizaron comparaciones de elementos clínicos y de laboratorio. Para el análisis estadístico se utilizó el test de Fisher exacto para las variables discretas y el test de Kruskal-Wallis para las variables continuas. Se consideró como estadísticamente significativo un p menor de 0,05.

RESULTADOS

Durante el período señalado hubo 58 pacientes hospitalizados con el diagnóstico de SHU (7,25 pacientes/año); en 43 se obtuvo la ficha médica completa (universo en estudio); 20 de ellos fueron pacientes trasladados de otros servicios asistenciales. La edad promedio al ingreso fue de 26 meses (rango entre 1 mes y 5 años 9 meses), distribuyéndose equitativamente en cuanto a sexo (22 mujeres y 21 hombres). Sesenta por ciento de los pacientes fue menor de 2 años.

Noventa y cinco por ciento (41/43) de los pacientes se diagnosticó como SHU D+, y de ellos, 80,5% presentó deposiciones disintéricas. De los 41 pacientes, sólo 17 (41%) tuvieron coprocultivos positivos, 15 (88,2%) para *Escherichia coli* enteropatógena (sin serotipificación), 1 para *Shigella dysenteriae* y 1 para *Citrobacter freundii*. Sólo 2 pacientes fueron SHU D-. La primera fue una paciente de 1 mes de vida que presentó hematuria y azotemia discreta con diuresis normal, sin requerir diálisis peritoneal aguda (DPA), y que evolucionó hacia la insuficiencia renal crónica, en el curso de 12 meses. La segunda fue una niña de 2 años 10 meses con infección urinaria febril, que evolucionó con oliguria, convulsiones y anemia, sin requerir DPA. En el seguimiento al año, sus funciones renal y neurológica eran normales.

Al evaluar el uso de antibióticos durante la etapa prodrómica con diarrea, 70% de los pacientes recibió algún agente antibacteriano, especialmente cloramfenicol, previo al desarrollo del SHU.

En la hospitalización, 37,2% de los pacientes presentó hipertensión arterial, requiriendo tratamiento 81,3% de este subgrupo. En relación a requerimientos transfusionales de productos sanguíneos, 81,4% del total recibió glóbulos rojos, 28,6% recibió plaquetas y 11,4% plasma fresco congelado.

En la Tabla 1, el promedio de los parámetros de laboratorio es concordante con el diagnóstico de SHU. En el análisis de los rangos, algunas cifras no concuerdan con el planteamiento de SHU, situación que será discutida más adelante.

Desde el punto de vista de la diuresis, 30,2% de los pacientes evolucionó con anuria, siendo todos ellos dializados; 16,3% con oliguria y 53,5% con diuresis normal. De este último grupo, ningún paciente se dializó. El 72,1% del total de los pacientes recibió diuréticos. No fue posible evaluar la duración precisa de la anuria, ya que 20 de nuestros pacientes eran trasladados y no traían la información.

Requirieron alguna forma de reemplazo renal agudo 17 pacientes (41%). Quince de ellos fueron tratados con DPA, 4 de los cuales requirieron cambio a hemofiltración continua, especialmente por peritonitis aguda durante la DPA. Dos pacientes recibieron sólo hemofiltración: uno por oligoanuria, azotemia en ascenso rápido y abdomen agudo. El otro caso, fue intervenido quirúrgicamente en otro servicio por sospecha de peritonitis, la que no se confirmó, evolucionando en nuestro servicio con anuria y azotemia. Ambos

**Tabla 1. Síndrome hemolítico urémico: Laboratorio de pacientes hospitalizados**

Examen de laboratorio	Promedio (DS)	Rango
NU ingreso (mg/dl)	59,7 (38,6)	11-162
NU máximo (mg/dl)	73,1 (41,22)	13-162
Creatininemia ingreso (mg/dl)	2,54 (1,92)	0,4-8,8
Creatininemia máxima (mg/dl)	2,9 (2,15)	0,5-8,8
Hematocrito ingreso (%)	24,3 (5,61)	12-41
Hematocrito mínimo (%)	19,7 (3,0)	12-29
Leucocitos ingreso (x mm <sup>3</sup> )	16.300 (7.390)	5.300-47.000
Plaquetas ingreso (x mm <sup>3</sup> )	123.200 (100.100)	19.000-162.000
Plaquetas mínimo (x mm <sup>3</sup> )	103.300 (87.760)	13.000-162.000
Potasio máximo (mEq/l)	4,7 (0,72)	3,2-6,2

NU: nitrógeno ureico en sangre

**Tabla 2. Síndrome hemolítico urémico: Comparación de exámenes de laboratorio y días de hospitalización entre dializados y no dializados**

	Dializados (mediana)	No dializados (mediana)	Valor p
NU ingreso (mg/dl)	70	47	0,035*
NU máximo (mg/dl)	91	52	0,006*
Creatininemia ingreso (mg/dl)	3,94	1,15	0,001*
Creatininemia máxima (mg/dl)	4,6	1,15	0,001*
Hematocrito mínimo (%)	19,70	19,65	0,911
Leucocitos ingreso (x mm <sup>3</sup> )	16,700	13,550	0,157
Plaquetas mínimo (x mm <sup>3</sup> )	59,000	76,000	0,308
Potasio máximo (mEq/l)	4,2	4,15	0,823
Días de hospitalización	18	6,5	0,001*

\*Estadísticamente significativo. NU: nitrógeno ureico en sangre.

pacientes mejoraron la diuresis previo al retiro del hemofiltro, no requiriendo DPA posteriormente.

El tiempo promedio en DPA fue de 9,4 días (rango 3 a 24 días), las indicaciones fueron: anuria en 41%, oligoanuria asociado a un NU elevado en 47%. De 12% restante (2 pacientes), uno presentó oliguria mantenida por 36 h, con elevación discreta del NU; el otro cursó con oliguria asociada a edema, hipertensión arterial y signos de congestión pulmonar.

Hubo cuatro pacientes con NU sobre 100 mg/dl (entre 105 y 162) que no fueron dializados; 3 de ellos tenían diuresis normal, uno con oliguria discreta; ninguno presentó hiperkalemia. Ninguno requirió diálisis por alteraciones electrolíticas o ácido-básicas.

Al comparar algunos exámenes de laboratorio entre los pacientes con SHU dializados y los no dializados (Tabla 2), hubo diferencias significativas en los valores de ingreso y máximos del NU y creatininemia. En relación a variables discretas entre los dializados y no dializados, hubo diferencia significativa entre los que desarrollaron anuria versus los que mantuvieron diuresis normal, y entre los que presentaron hipertensión arterial durante la hospitalización y los normotensos. No hubo diferencia entre los pacientes con o sin síndrome disentérico, ni tampoco entre los que habían recibido antibióticos o no.

El tiempo promedio de hospitalización fue de 11,8 días (rango 2 a 58 días). Los pacientes dializa-

dos casi triplican los días de hospitalización de aquellos que no se dializaron (p <0,001). Los 4 pacientes que alcanzaron niveles de NU sobre 100 mg/dl que no fueron dializados, estuvieron un promedio de 9 días (rango 7 a 11 días), la mitad del grupo dializado, aunque debido al escaso número de pacientes, no se obtuvo diferencia significativa.

De los 17 pacientes sometidos a DPA, 5 se complicaron: 4 presentaron peritonitis, uno un absceso que requirió drenaje asociado al catéter de DPA, otro filtraciones en el sitio de salida del catéter de DPA, otro, un hematoma retroperitoneal y un hematoma intramural intestinal que requirieron cirugía, y otro desarrolló obstrucción intestinal por adherencias peritoneales. Tres de los pacientes que se complicaron requirieron hemofiltración continua, de los cuales uno desarrolló una infección del catéter vascular.

En un seguimiento promedio de 54 meses (rango 18 a 92 meses), 5 pacientes (11,6%) evolucionaron con ascenso paulatino de NU y creatininemia, por más de 3 meses, compatibles con insuficiencia renal crónica<sup>16</sup>. Ningún paciente tuvo recurrencia del SHU. No hubo pacientes fallecidos en esta serie clínica.

#### DISCUSIÓN

El SHU continúa siendo una importante causa de daño renal agudo, y en ocasiones crónico, en la

población pediátrica, si bien la mortalidad asociada a esta patología ha descendido, al menos en regiones con mayor desarrollo tecnológico y recursos médicos<sup>14</sup>. La experiencia aquí presentada no refleja la prevalencia a nivel nacional, pues se desarrolla en un hospital universitario sin un área sanitaria asignada, y al cual se derivan pacientes de otros centros de salud regionales y locales, como ocurrió con la mitad de nuestros casos (20/43). Existe la impresión de que la incidencia de SHU estuviera aumentando en nuestro país, situación que no ha sido demostrada en los estudios de Cordero y cols, en 1990<sup>17</sup> con 154 casos en 20 años de observación, ni por Delucchi y Zambrano con 288 pacientes reunidos en evaluación retrospectiva de 12 años<sup>18</sup>. En la detección de un mayor número de casos incide el mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, lo que conlleva a una mejor pesquisa del SHU en grupos de riesgo, como lo son los niños menores que han cursado una diarrea disintérica, especialmente secundaria a alguna cepa de *E coli* enterohemorrágica, en los días previos. Otro elemento a considerar es el diagnóstico de cuadros clínicos más leves de SHU, como lo son cuadros sin compromiso de la función renal, pero con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y alteraciones del sedimento de orina (hematuria, cilindruria, proteinuria) no explicables por otras razones<sup>19</sup>.

Los exámenes de laboratorio de ingreso de algunos pacientes no concuerdan con el diagnóstico clásico de SHU (disminución en el hematocrito y plaquetas con alza concomitante de sustancias nitrogenadas en plasma). Esto se debió a que si bien estaban en rangos normales al ingreso, se alteraron durante la estadía hospitalaria. También influyó el hecho de que algunos pacientes fueron trasladados desde otros centros asistenciales y cuyos datos de laboratorio no fueron incorporados en forma completa en el resumen de traslado. Por último, en un grupo de pacientes con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y marcada alteración del análisis de orina (proteinuria, hematuria o cilindruria), el diagnóstico de SHU fue planteado pese a no desarrollar nunca azotemia, situación ya analizada.

En relación a la etiología del SHU D+, el bajo porcentaje de positividad de nuestros coprocultivos (41%) puede estar relacionado al frecuente

uso de antibióticos (70%), indicados por personal de salud previo a la hospitalización. Los cultivos positivos fueron mayoritariamente a *E coli* (88,2%) cuya serotipificación en esa época no fue hecha en forma rutinaria. Actualmente, tanto la búsqueda dirigida de cepas de *E coli* productoras de toxina tipo Shiga 1 y 2, así como la presencia de estas toxinas en deposiciones a través de técnicas de reacción de polimerasa en cadena (PCR) o ELISA, se está llevando a cabo en nuestro y otros centros hospitalarios con miras a delimitar mejor su diagnóstico, diseminación y elementos de virulencia<sup>20,21</sup>. El uso de antibióticos previo al diagnóstico no pareció incidir en la gravedad del SHU. Si bien esta asociación ha sido sugerida<sup>22</sup>, estudios de metaanálisis recientes no han corroborado esta hipótesis<sup>23</sup>.

De los elementos de laboratorio que destacaron en la decisión de indicar diálisis, el NU y creatininemia elevados, tanto en su valor máximo como al ingreso, fueron claramente diferenciadores. En este mismo sentido, el elemento clínico más significativo fue la presencia de anuria que no responde a diuréticos, así como a la inversa, una diuresis normal fue altamente predictora de un manejo conservador. La presencia de hipertensión arterial durante la hospitalización también fue un evento más frecuente entre los dializados, asociación no descrita previamente pero explicable probablemente en relación a una mayor concentración de pacientes con anuria e hipervolemia. En este punto de la discusión, parece razonable considerar que, como se ha explicado previamente, la decisión de diálisis no fue ceñida a protocolos previamente establecidos, por lo que no necesariamente se pueden asimilar los pacientes más graves a los que requirieron diálisis. De hecho, es interesante resaltar que una pequeña proporción de nuestros pacientes (4/43) con elevadas cifras de NU o creatininemia pero sin anuria, hiperkalemia o sobrecarga de volumen, fueron manejados sin reemplazo renal agudo, con excelente evolución posterior. Este concepto de manejo conservador, que hemos bautizado como *azotemia permisiva*, fue descrito previamente por Schulman y Kaplan<sup>24</sup>, y obliga a replantearse los criterios de inicio dialítico en los pacientes con SHU<sup>25</sup>. Además, es importante considerar que en nuestro estudio hubo una diferencia significativa en los días de hospitalización entre el grupo

dializado versus el no dializado, con el consiguiente ahorro económico que ello significa. Nuestro porcentaje de dializados (40%) es similar a lo descrito en la literatura internacional<sup>26</sup>, pero menor a lo descrito recientemente a nivel nacional (75%)<sup>18</sup>, lo que puede explicarse por diagnósticos de casos más leves y criterios más estrictos de diálisis. Parece importante que los centros que tratan pacientes con SHU cuenten con todas las modalidades de reemplazo renal agudo para enfrentar casos de insuficiencia renal aguda, en que alguna de las técnicas esté temporal o permanentemente contraindicada, como nos sucedió en 6 de 17 pacientes.

La evolución clínica hacia insuficiencia renal crónica fue levemente superior al 10%, similar a lo descrito en publicaciones internacionales<sup>19,26</sup>. Se ha planteado que la anuria prolongada, la evolución con hipertensión arterial<sup>27</sup> y el valor de leucocitosis inicial<sup>28,29</sup> serían predictores de daño renal secular. Si bien nuestro escaso número de pacientes con evolución renal tórpida y un tiempo de seguimiento de rango mediano impiden hacer inferencias estadísticas, se observó una tendencia predictiva sólo en la presencia de anuria (3/5) e hipertensión arterial (4/5). La leucocitosis inicial no fue relevante en este estudio, al menos en lo que respecta a la necesidad de diálisis.

El concepto de peor pronóstico de los pacientes con SHU-D- en relación a los SHU-D+ es aún controversial<sup>30,31</sup>, pudiendo explicarse este hecho por que el SHU-D- engloba etiologías de diversa gravedad y duración, como lo son las causas genéticas, inmunológicas, infecciosas y tóxicas, entre otras<sup>26</sup>. Incluso, y ha sido nuestra experiencia en algunos casos recientes no incluidos en el presente trabajo, algunos SHU-D- pueden resultar positivos en la detección de verotoxina en deposiciones, lo cual los asemejaría, en lo fisiopatológico y pronóstico a los SHU-D+<sup>30</sup>. De nuestros dos casos de SHU-D-, sólo uno evolucionó con daño renal crónico, probablemente relacionado a una variedad hereditaria de presentación precoz<sup>32,33</sup>; el segundo caso estuvo relacionado a una infección urinaria, asociación etiológica descrita entre las probables causas de SHU<sup>34</sup>.

El presente análisis no reporta defunciones asociadas a SHU, aunque la mortalidad descrita en países desarrollados estaría en torno al 5%<sup>26</sup>. Estos resultados pueden relacionarse a la adecuada formación de un equipo multidisciplinario con amplia disponibilidad de recursos técnicos para el manejo de cada caso, a la baja incidencia de SHU-D-, y a la baja tasa de complicaciones neurológicas presentadas, lo que se asocia claramente a un peor pronóstico vital<sup>19</sup>.

#### REFERENCIAS

1. GIANANTONIO CA, VITACO M, MENDILAHARZU F, RUTTY A, MENDILAHARZU J. The hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1964; 64: 478-91.
2. HABIB R, MATHIEU H, ROYER P. Le syndrome hemolytique et uremic de l'enfant: Aspect cliniques et anatomiques dans 27 observations. *Nephron* 1967; 4: 139-72.
3. GASSER C, GAUTIER E, TEK A, SIEBENMANN E, OECHSLIN R. Haemolytisch urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen haemolytischen Anemien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-9.
4. VILDÓSOLA J, BRAVO M, EMPARANZA E. Síndrome hemolítico urémico en la infancia. *Pediatría (Santiago)* 1962; 5: 292-309.
5. KARMALI MA, PETRIC M, LIM C, FLEMING PC, ARBUS GS, LIOR H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 775-82.
6. LÓPEZ EL, PRADO-JIMÉNEZ V, O'RYAN-GALLARDO M, CONTRINI MM. Shigella and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 41-65.
7. BOYCE TG, SWERDLOW DL, GRIFFIN PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 364-8.
8. BITZAN M, MOEBIUS E, LUDWIG K, MULLER-WIEFEL DE, HESEMANN J, KARCH H. High incidence of serum antibodies to *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide in children with hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991; 119: 380-5.
9. NEILL MA, TARR PI, CLAUSEN CR, CHRISTIE DL, HICKMAN RO. *Escherichia coli* O157: H7 as the predominant pathogen associated with hemolytic uremic syndrome: a prospective study in the Pacific Northwest. *Pediatrics* 1987; 80: 37-40.

10. CORDOVEZ A, PRADO V, MAGGI L, CORDERO J, MARTÍNEZ J, MISRAJI A ET AL. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* associated with hemolytic-uremic syndrome in Chilean children. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2153-7.
11. KAPLAN BS, CLEARY TG, OBRIG TG. Recent advances in understanding the pathogenesis of the hemolytic uremic syndromes. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 276-83.
12. TAYLOR CM, CHUA C, HOWIE AJ, RISDON RA. BRITISH ASSOCIATION FOR PAEDIATRIC NEPHROLOGY. Clinico-pathological findings in diarrhoea-negative haemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 419-25.
13. SIEGLER RL. The hemolytic uremic syndrome. *Ped Clin North Am* 1995; 42: 1505-29.
14. REPETTO HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997; 52: 1708-19.
15. RANDALL M, MEDA L, SIEGLER RL. Modelo animal del síndrome hemolítico urémico asociado a diarrea: ¿qué lección hemos aprendido? *Arch Latin Nefr Ped* 2004; 4: 94-9.
16. LAGOMARSINO E, VALENZUELA A, CAVAGNARO F, SOLAR E. Chronic renal failure in pediatrics. 1996: Chilean survey. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 288-91.
17. CORDERO J, FIELBAUM O, VARELA M, SAIEH C, BAEZA J. Síndrome hemolítico urémico. Experiencia en 154 casos. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 235-42.
18. ZAMBRANO P, DELUCCHI A, HEVIA P, NAZAL V, ROSATI P, BARRERA P ET AL. Síndrome Hemolítico Urémico en Santiago de Chile. Evolución de la función renal y factores pronósticos. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76: 48-56.
19. GARG AX, SURI RS, BARROWMAN N, REHMAN F, MATSELL D, ROSAS-ARELLANO MP ET AL. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360-70.
20. ALEXANDRE M, PRADO V, ULLOA MT, ARELLANO C, RÍOS M. Detection of enterohemorrhagic *Escherichia coli* in meat foods using DNA probes, enzyme-linked immunosorbent assay and polymerase chain reaction. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2001; 48: 321-30.
21. GERBER A, KARCH H, ALLERBERGER F, VERWEYEN HM, ZIMMERHACKL LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500.
22. WONG C, JELACIC S, HABEEB RL, WATKINS SL, TARR PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930-6.
23. SAFDAR N, SAID A, GANGNON RE, MAKI DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: a meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996-1001.
24. SCHULMAN SL, KAPLAN BS. Management of patients with hemolytic uremic syndrome demonstrating severe azotemia but not anuria. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 671-4.
25. BHIMMA R, COOVADIA HM, ADHIKARI M, CONNOLLY CA. Re-evaluating criteria for peritoneal dialysis in "classical" (D+) hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 2001; 55: 133-42.
26. NIAUDET P. Treatment of hemolytic uremic syndrome in children. Up to Date. www.utdol.com (consultado 24 de febrero de 2004).
27. DE JONG M, MONNENS L. Haemolytic-uraemic syndrome: A 10-year follow-up study of 73 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 379-82.
28. BUTEAU C, PROULX F, CHAIBOU M, RAYMOND D, CLERMONT MJ, MARISCALCO MM ET AL. Leukocytosis in children with *Escherichia coli* O157:H7 enteritis developing the hemolytic-uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 642-7.
29. WALTERS MD, MATTHEI IU, KAY R, DILLON MJ, BARRATT TM. The polymorphonuclear leukocyte count in childhood haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1989; 3: 130-4.
30. TROMPETER RS, SCHWARTZ R, CHANTLER C, DILLON MJ, HAYCOCK GB, KAY R ET AL. Haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of prognostic features. *Arch Dis Child* 1983; 58: 101-5.
31. GIANVITI A, TOZZI AE, DE PETRIS L, CAPRIOLI A, RAVA L, EDEFONTI A ET AL. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1229-35.
32. CAPRIOLI J, CASTELLETTI F, BUCCHIONI S, BETTINAGLIO P, BRESIN E, PIANETTI G ET AL. Complement factor H mutations and gene polymorphisms in haemolytic uraemic syndrome: the C-257T, the A2089G and the G2881T polymorphisms are strongly associated with the disease. *Hum Molecular Genetics* 2003; 12: 3385-95.
33. SCHNEPPENHEIM R, BUDDE U, HASSENPLUG W, OBSER T. Severe ADAMTS-13 deficiency in childhood. *Semin Hematol* 2004; 41: 83-9.
34. SCHEUTZ F, OLESEN B, NORGAARD A. Two cases of human urinary tract infection complicated by hemolytic uremic syndrome caused by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 815-6.