



GAP 2014:

MANEJO DEL SÍNDROME URÉMICO-HEMOLÍTICO

Fecha de última revisión: Junio de 2014

AUTOR:

Dra. Marta Monteverde (Servicio de Nefrología HG)

REVISORES:

Dra. Liliana Briones (Jefe Servicio de Nefrología HG)

Dra. Ana Lorusso (Servicio de Clínica Pediátrica HG)



RESUMEN

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

A. SUH TÍPICO:

DIAGNÓSTICO (ver Algoritmo FIGURA 1)

1. En la práctica clínica el **diagnóstico de SUH** en niños se realiza en base a los hallazgos clínicos y de laboratorio.
2. Considerar para el **diagnóstico clínico de SUH típico** la **tríada** de: **anemia hemolítica microangiopática + plaquetopenia + deterioro de la función renal**.
3. Para establecer la asociación entre enfermedad e infección por **Toxina Shiga (TxS)** en el diagnóstico bacteriológico utilizar los **3 criterios** siguientes: aislamiento y caracterización del patógeno en materia fecal + detección de TxS libre en materia fecal o hisopado anal + detección de anticuerpos anti-TxS en suero.
4. Entre los **diagnósticos diferenciales** considerar:

En el período prodrómico:

- Gastroenteritis
- Apendicitis

En el período de enfermedad:

- Infecciones enterales por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Entamoeba histolítica* y *Clostridium difficile*.

SUH típico secundario a *Shigella dysenteriae* tipo 1: se recomienda **tratamiento antibiótico precoz**.¹⁵ (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)

- Púrpura de Schonlein-Henoch
- Vasculitis
- Coagulación intravascular diseminada (CID) por sepsis o trauma severo o enfermedad neoplásica en el lactante y niño mayor, y por asfixia en el neonato.

TRATAMIENTO

1. Todo paciente con **sospecha de SUH típico o atípico** tiene **criterio de internación**.
2. **Aporte hídrico:**
 - Valorar el **estado de hidratación** del paciente al ingreso mediante examen físico y control de signos vitales: peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
 - En pacientes con **deshidratación grave ($\geq 10\%$)** o **shock hipovolémico**, expandir con **solución fisiológica (SF)** a **20 ml/kg** en **5 a 20 minutos** a fin de reconstituir el volumen intravascular. Repetir la expansión ante la falta de mejoría si fuese necesario. Con la **mejoría** disminuir goteo a **10 ml/kg** hasta normohidratar. (**NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)



- En pacientes con **deshidratación leve a moderada** reponer déficit de fluidos con **SF a 10 ml/kg** hasta la normohidratación. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Ante la presencia de **hipertensión arterial o sobrecarga de volumen** indicar **restricción hídrica (pérdidas insensibles: 0-10 kg de peso: 1 ml/kg/hora, 11-20 kg: 0.75 ml/kg/hora, >20 kg: 0.5 ml/kg/hora)**.
- En el paciente **normohidratado con tolerancia a la vía oral (VO)** comenzar **aporte enteral**. En lactantes: leche sin lactosa (LK o similar) por sonda nasogástrica (SNG) de ser necesario.
- En pacientes con **pérdidas concurrentes, signos de hipovolemia y/o oliguria** en la **fase prodrómica del SUH**, el **aporte precoz de agua y electrolitos por vía endovenosa (EV)** puede tener efecto nefroprotector disminuyendo la frecuencia de fallo renal oligoanúrico, siendo menos efectiva para evitar la necesidad de diálisis durante la enfermedad ya establecida. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Revalorar en forma permanente la **respuesta a la infusión de fluidos** con examen físico, signos vitales y diuresis.

3. Manejo de electrolitos:

- **Sodio:** Es frecuente la **hiponatremia ($Na < 135 \text{ mEq/l}$)**. En el **estadio inicial del SUH** suele ser real por pérdidas digestivas y se corrige con **aporte de Na**. Al instalarse el daño parenquimatoso es de causa dilucional y se indica **restricción hidrosalina**.
- **Potasio:** La **hiperkalemia ($K \text{ sérico} > 5.5 \text{ mEq/l}$)** es frecuente y la urgencia de su tratamiento depende del nivel sérico, la velocidad de ascenso y las alteraciones en el ECG. En pacientes con **deterioro de la función renal** indicar **aporte restringido de K**. Ante **hallazgos electrocardiográficos (ECG)** el manejo es similar a otras causas de **injuria renal aguda (IRA)** (TABLA 1).
- **Fósforo:** En niños con **SUH e IRA** la **hiperfosfatemia** es frecuente. El valor de fósforo sérico a alcanzar es de **4 a 6 mg/dl en niños de 1 a 12 años** y de **3.5 a 5.5 mg/dl en adolescentes**. Se recomienda **restricción del fósforo en la dieta (restricción proteica)** e indicación de **quelantes del fósforo vía oral (V.O.): carbonato de calcio VO a 8 g/1.73 m² de superficie corporal**. Evitar la administración de compuestos con aluminio y antiácidos que contengan Mg o citrato.
- **Calcio:** La **hipocalcemia** es frecuente en la **IRA**. En presencia de acidosis metabólica la fracción de calcio iónico aumenta. El aporte de bicarbonato para corrección de la acidosis metabólica puede disminuir la concentración de calcio iónico y precipitar síntomas de hipocalcemia. Si la **hipocalcemia es sintomática y/o se requiere corrección con bicarbonato EV para tratar la hiperkalemia**, se recomienda administrar **gluconato de calcio al 10% (90 mg de Ca elemental cada 10 ml EV) a 1ml/kg (dosis máxima: 1-2 g) en 30 a 60 minutos** con monitoreo ECG.

4. Manejo de la acidosis:

- La **acidosis metabólica** es también frecuente. El objetivo del tratamiento es mantener un **bicarbonato sérico de 22-24 mEq/l** y un **pH > 7.20**.
- En el paciente con **IRA sin sobrecarga de volumen y sin criterios de diálisis** indicar **aporte de bicarbonato** para corrección del déficit excepto en casos de acidosis leve.
- La **acidosis metabólica con hipervolemia y/o hipernatremia** tiene **indicación de diálisis**.



5. Corrección de la anemia:

- En pacientes con **Hb entre 7-10 g/dl** puede considerarse el uso de **concentrado de glóbulos rojos (CGR)** cuando hay signos, síntomas o evidencia objetiva de incapacidad de satisfacer la demanda tisular de O₂. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- En pacientes **asintomáticos** el uso de **CGR** es apropiado cuando la **Hb** es **<7g/dl**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Si el paciente requiriese **diálisis**, indicar la **transfusión** durante la diálisis para minimizar riesgo de hipervolemia e hiperkalemia.

6. Trombocitopenia:

- La **transfusión profiláctica de plaquetas** no está indicada. Se recomienda fuertemente la consulta al médico hematólogo para el **tratamiento médico no transfusional** (a excepción de pacientes con hemorragia de SNC, de fondo de ojo o gastrointestinal activa). **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- En el paciente con **plaquetopenia $\leq 50.000/mm^3$** que requiera **procedimiento invasivo** indicar **infusión de plaquetas**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

7. Nutrición:

- Fijar una **meta calórica** no **< 120 cal/kg en lactantes** y de **1300-1600 cal/día en niños mayores**.
- Administrar un **aporte proteico** no menor a las **recomendaciones dietéticas (RDA)** para edad con por lo menos el **70%** del mismo con **proteínas de alto valor biológico**.
- Restringir el **aporte de sodio, potasio y fósforo**.
- Utilizar de preferencia la **VO**, de ser necesario utilizar **SNG**. Considerar el uso de leche maternizada enriquecida con polimerosa y aceite o triglicéridos de cadena mediana (TCM) o leche libre de lactosa si el paciente presenta aun diarrea.
- Evitar **restricción de la ingesta proteica** con el objeto de prevenir o retrasar el inicio de la diálisis. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

8. Manejo de la hipertensión arterial:

- La **hipertensión arterial** se define como **TAS y/o TAD > Pc 95** para sexo, edad y talla en 3 o más registros y suele ser por sobrecarga de volumen.
- La elección del **tratamiento** depende del grado de hipertensión, la clínica acompañante y la respuesta a diuréticos.
- Se sugiere la indicación de **bloqueantes cálcicos** como tratamiento inicial:
Nifedipina: 2.5-5 mg cada 24 hs (dosis máxima: 10 g en adultos)
Amlodipina: 0.25-0.5 mg/kg cada 12-24 hs (dosis máxima: 10 mg o 3 mg/kg/día, hasta 120 mg/día)
- No utilizar **inhibidores de enzima de conversión (enalapril)** dado el riesgo de reducción de la perfusión renal y agravamiento de la IRA. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



9. Tratamiento de reemplazo de la función renal:

- La elección de la **terapia dialítica de reemplazo** depende de la clínica y localización del paciente y de la disponibilidad y/o experiencia dialítica.
- La **diálisis peritoneal (DP)** en forma manual intermitente o automatizada con cicladora es la terapia más utilizada en el paciente con SUH y fallo renal “aislado” sin compromiso de otros órganos o sistemas.
- La **hemodiálisis (HD)** y las **terapias de reemplazo continuo (hemodiafiltración-HDF)** son cada vez son más indicadas en las unidades de cuidados intensivos (UCI).
- Las **indicaciones de diálisis** son:
 - a. **Signos de uremia:** alteración del sensorio independientemente de la concentración de urea y/o creatinina en sangre.
 - b. **Sobrecarga de volumen con manifestaciones clínicas:** edema agudo de pulmón y/o insuficiencia cardíaca y/o hipertensión arterial severa que no responden al tratamiento médico.
 - c. **Acidosis metabólica grave ($\text{pH} \leq 7.20$)** con o sin sobrecarga de volumen, especialmente en pacientes con oligoanuria.
 - d. **Anomalías hidroelectrolíticas:** hiperkalemia ($K > 7 \text{ mEq/l}$) o hipo/hipernatremia sin respuesta al tratamiento médico.
 - e. Necesidad de **aporte nutricional** en un niño con **oligoanuria**.
 - f. **Aumento progresivo de los niveles de urea ($>160\text{-}200 \text{ mg/dl}$)** si la recuperación de la función renal no es esperable. En lactantes considerar iniciar terapia de reemplazo con valores más bajos de urea y creatinina.

10. Manejo general:

- Ante un **caso de SUH** efectuar la notificación obligatoria, inmediata e individualizada al **Ministerio de Salud**.
- Se recomienda la **internación** del paciente con **SUH** en **aislamiento** para evitar la diseminación de la ECEH. (**NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- Se sugiere no indicar **medicación antiperistáltica o anticolinérgica** dado que aumenta el riesgo de complicaciones sistémicas. (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- La utilización de **antibióticos (ATB)** no tiene acción protectora para el desarrollo de **SUH** ni altera el curso de la diarrea aguda, por lo que se recomienda no indicar **ATB** en **niños < 10 años** ante la sospecha de ECEH y/o SUH y suspenderlos si se utilizaron previamente a los resultados microbiológicos. (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- Pueden considerarse **factores de mal pronóstico a largo plazo** la presencia de afectación severa del SNC, colitis hemorrágica, o leucocitosis con neutrofilia al inicio de la enfermedad y la prolongación de los días de anuria.



B. SUH ATÍPICO (SUHa)

1. SUH ATÍPICO SECUNDARIO:

- En pacientes con **SUH atípico por sepsis a neumococo**: se recomienda evitar la utilización de **plasma, plasmaféresis o GR no lavados** que pueden agravar la hemólisis. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- En el **SUH atípico asociado a Von Willebrand**: pueden indicarse **infusión profiláctica de plasma fresco** en las formas familiares, o **plasmaféresis con aporte de plasma fresco** en las formas adquiridas, asociado a **esteroides**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- En pacientes con **respuesta subóptima al tratamiento estándar** y en las **recaídas** podría estar indicado el uso de **rituximab**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

2. SUH ATÍPICO PRIMARIO:

- Sospecharlo siempre en **neonatos y niños <6 meses** con **signos clínicos y de laboratorio de SUH** (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y deterioro de función renal) y **ausencia de pródromo gastrointestinal**. **(FIGURA 3)**
- Considerar como **signos característicos**: falta de pródromo gastrointestinal, comienzo insidioso o brusco en formas post-infecciosas, evento desencadenante (infección de vía aérea superior, diarrea o embarazo), ausencia de estacionalidad, evolución prolongada previa al desarrollo de IRA, hipertensión arterial severa, evolución con recaídas, fallo renal progresivo y permanente, afectación familiar.
- Obtener las **muestras de sangre para el diagnóstico** siempre antes de la infusión de plasma o de plasmaféresis, excepto para el estudio de la expresión de proteína cofactor de membrana (MCP) en leucocitos de sangre periférica.
- Solicitar como **estudios iniciales**: CH50, C3, C4 y niveles séricos de trombomodulina.

TRATAMIENTO DEL SUHa

1. Tratamiento de soporte:

- En todo paciente con **SUHa** realizar la derivación a un centro de tratamiento que cuente con **Unidad de Nefrología Pediátrica y UCI**.
- La **infusión de plaquetas** sólo está indicada en caso de **sangrado activo o procedimiento quirúrgico o invasivo** en pacientes con **recuento de plaquetas < 50.000/mm³**.
- Efectuar **diálisis peritoneal** o considerar **colocación de acceso venoso central** para **hemodiálisis** en niños mayores o **tratamiento con plasma** **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



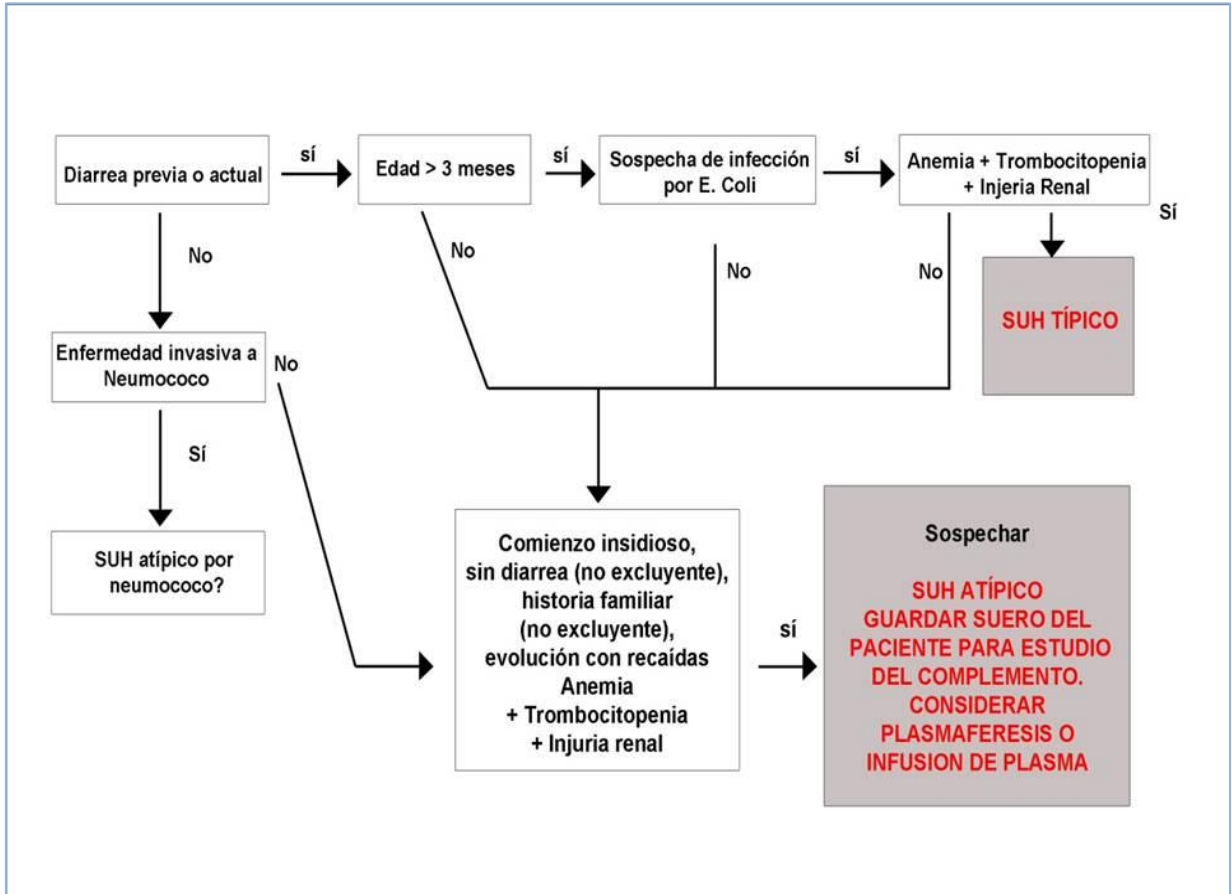
- El **tratamiento con plasma** se considera como **primera opción terapéutica (NIVEL DE VIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**. Se recomienda comenzar con **plasmaféresis**, con intercambio de 1½ volumen de plasma por sesión, y de no poder realizarse, aporte de **plasma fresco congelado (PFC)** a **10-20 ml/kg** dentro de las **24 horas** de la sospecha diagnóstica. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**. Asociar monitoreo hemodinámico estricto. Continuar en forma diaria hasta normalización del recuento de plaquetas, LDH, haptoglobina y Hb y mejoría de la función renal. Espaciar a **5 y luego 3 veces a la semana** durante **2 semanas** cada intervalo, adecuando luego la frecuencia a la evolución clínica y déficit de factor. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**
- En caso de **infecciones**, desencadenante frecuente de recaídas, se recomienda un estricto control clínico y de laboratorio para el **diagnóstico y tratamiento precoz. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

2. Tratamiento con inhibidores del complemento:

- En **Argentina** el uso de **inhibidores del complemento (eculizumab, SOLIRIS®)** se considera una **tecnología sanitaria emergente** para el tratamiento del SUHa primario.
- Previo al tratamiento con **eculizumab** es obligatoria la **vacunación contra meningococo**.
- La utilización de eculizumab en pacientes con **SUHa primario** podría ser efectiva para prevenir complicaciones o mejorar el pronóstico a largo plazo, pero dado su alto costo su prescripción debe ser cuidadosamente evaluada. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



FIGURA 1: ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA SUH





GLOSARIO

- **Síndrome Urémico-Hemolítico** (MeSH: "[Hemolytic-Uremic Syndrome](#)"): Síndrome asociado a enfermedades de la microvasculatura del riñón y caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.
- **Síndrome Urémico-Hemolítico Atípico** (MeSH: "[Atypical hemolytic uremic syndrome](#)" [Supplementary Concept])
- **Injuria Renal Aguda** (MeSH: "[Acute kidney injury](#)", AKI): Disminución abrupta de la función renal definida como un aumento absoluto de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl, un porcentaje de aumento de creatinina sérica $\geq 50\%$, o una disminución del volumen minuto urinario. Comprende el espectro de un síndrome que incluye insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda y otras condiciones de menor severidad.



OBJETIVOS

Proveer información que ayude en la toma de conductas médicas para el cuidado del enfermo pediátrico con síndrome urémico-hemolítico.

PREGUNTAS

1. ¿Cuáles son los **criterios diagnósticos** del **Síndrome Urémico Hemolítico (SUH)**?
2. ¿Cuáles son los principales **tipos de SUH**?
3. ¿Cuál es el **manejo** adecuado del **balance hidro-electrolítico** en un paciente pediátrico con **SUH**?
4. ¿Qué **medicamentos** no indicar para no aumentar la probabilidad de complicaciones?
5. ¿Cuáles son los **factores pronósticos** en **fase aguda** en un paciente con **SUH típico**?
6. ¿Cuáles son las **indicaciones de diálisis** y cuáles son los **métodos** más utilizados?
7. ¿Cuál es la **causa** más frecuente de **SUH atípico**?
8. ¿Cuáles son los **hallazgos clínicos característicos** en un paciente con **SUH atípico asociado a disregulación del sistema del complemento**?

METODOLOGÍA

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda computarizada en **bases de datos bibliográficos (MEDLINE, COCHRANE LIBRARY)** y buscadores de **guías de práctica clínica** en Internet.

Se utilizó como **palabra clave: "uremic hemolytic syndrome"**.

Se priorizó la información proveniente de **revisiones sistemáticas (RS)**, **ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA)**, y **guías de práctica clínica (GPC)** basadas en la evidencia.

GRUPO DE TRABAJO

Las recomendaciones surgidas del análisis de la evidencia científica analizada fueron sometidas a **revisión por expertos**.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Sistema GRADE



INTRODUCCIÓN

DEFINICION DE SINDROME URÉMICO HEMOLITICO (SUH)

El síndrome urémico-hemolítico (SUH) es una entidad clínica y anatómo-patológica caracterizada por presentación aguda de **daño renal, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia**, que puede afectar otros parénquimas como intestino, sistema nervioso central, páncreas, corazón e hígado.¹⁻²

TIPOS DE SUH

En el lenguaje médico común el nombre de **SUH diarrea positivo (SUH d+)** o **SUH típico** describe la forma más frecuente de **SUH** en niños debido al daño provocado por la **toxina de Shiga (TxS) 1, 2 y sus variantes**, producida por la bacteria *Escherichia coli*, principalmente la **cepa 0157:H7** o *Shigella*.

Como contraposición, la denominación de **SUH atípico (SUHa)** ha sido utilizada para describir cualquier **SUH no debido a TxS**. Otra denominación para el **SUHa** ha sido **SUH diarrea negativo (SUH d-)** debido a la ausencia de diarrea sanguinolenta previa, característica del **SUH d+**. Sin embargo, se han descrito pacientes con **SUHa** con pródromo de gastroenteritis.³⁻⁴ Por otro lado, se han encontrado **SUH típico** en niños por *E. coli* productora de **TxS** luego de infecciones que no son **colitis**, como la **infección urinaria**.⁵

A. SUH TIPICO

El **SUH diarrea positivo (SUH d+)** o **SUH típico** comprende el **90% de los casos de SUH en niños**. Como ya mencionamos, es debido al daño producido por la **toxina de Shiga (TxS) 1, 2 y sus variantes**, producida por la bacteria *Escherichia coli*, principalmente la **cepa 0157:H7** o *Shigella*.

ETIOPATOGENIA

Se denomina **Escherichia coli entero-hemorrágica (ECEH)** a aquella con capacidad de provocar **diarrea con sangre** en humanos, con o sin **SUH**. La **ECEH** tiene varios factores de virulencia, pero el más importante es la **toxina de Shiga** (codificada por un bacteriófago), toxina responsable de daño al endotelio vascular (colitis hemorrágica) y de los efectos sistémicos de la infección, como el **SUH**.

La **TxS** tiene **dos subunidades: A y B**. En el órgano blanco afectado la **subunidad B** reconoce y se une a receptores glicolípidos en la superficie de la célula. En humanos este receptor es la **globotriosilceramida (GB3)**, altamente expresada en células tubulares de riñón, cerebro, intestino y endotelio. Luego de su unión a la superficie, por endocitosis penetra a la célula, es transportada al aparato de Golgi y luego al retículo endoplásmico, donde inactiva a la subunidad 60S de los ribosomas eucariotas, con interrupción del ARN ribosomal e inhibición de la síntesis proteica.⁴⁹

La **EHEC** no tiene propiedades entero-invasivas, y los pacientes afectados no desarrollan septicemia.



Otras células podrían estar involucradas en la patogenia del **SUH típico**, como el **podocito**, componente central de la membrana de filtración glomerular, que produce y secreta el **factor de crecimiento vascular y endotelial (VEFG)**, factor paracrino vital en la manutención de la salud del endotelio glomerular y que también expresan GB350. El **VEGF** estimula la expresión de **DAF (Decay accelerating factor o CD55)**, proteína de membrana reguladora del sistema del complemento que bloquea la formación del complejo de ataque de membrana y por ende la lisis de la célula blanco.⁵¹⁻⁵² La **toxina de Shiga** también tiene como blanco de daño al **podocito**, pudiendo reducir la expresión del **VEGF** y de **DAF53**.

Los términos **TxS** y **verotoxina** son equivalentes, aunque el primero se utiliza con más frecuencia en la actualidad. Indica la relación con la familia de toxinas similares a la exotoxina de la bacteria **Shigella dysenteriae** tipo 149. El término **verotoxina** refiere a la acción citopatogénica de la toxina sobre las **células Vero** en cultivos.

La infección a **ECEH** no siempre se confirma en un niño con **SUH típico**, dado que su excreción por las heces puede ser transitoria.

DIAGNÓSTICO (ver algoritmo FIGURA 1)

Diagnóstico clínico:

El diagnóstico de **SUH típico** se hace en base a la **tríada** de:

1. **Anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina <10 g/dl con eritocitos fragmentados o esquistocitos) de origen no inmune (Prueba de Coombs Directa negativa, excepto falsos positivos en SUH por *S. pneumoniae*) (ver Diagnósticos Diferenciales).**
2. **Plaquetopenia (plaquetas < 150.000/mm³) aislada, debida a injuria endotelial.**
3. **Deterioro de la función renal (creatinina en suero mayor que el límite normal para edad). La severidad del compromiso renal varía desde la presencia de microhematuria y proteinuria hasta el fallo renal severo con oligoanuria.**

Niveles en suero **elevados de la enzima láctico-deshidrogenasa** y **haptoglobina descendida** confirman la hemólisis intravascular.

Diagnóstico bacteriológico:

Se utilizan **3 criterios diagnósticos** para establecer la **asociación entre enfermedad e infección por TxS:**⁶

1. **Aislamiento y caracterización del patógeno en materia fecal**
2. **Detección de TxS libre en materia fecal o hisopado anal (de no tener deposiciones).**⁷
3. **Detección de anticuerpos anti-TxS (IGM anti-lipolisacáridos) en suero utilizando antisueros de *E. coli*.**⁸



Cuadro Clínico:

En la práctica clínica diaria el **diagnóstico de SUH en niños** se realiza en base a los **hallazgos clínicos y de laboratorio** previamente descriptos: **pródromo de gastroenteritis** (diarrea sanguinolenta en los dos tercios de los casos, como consecuencia del daño local en los vasos del colon producido por la TxS liberada), seguido por la **triada de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo**, de instalación brusca en un paciente previamente sano.

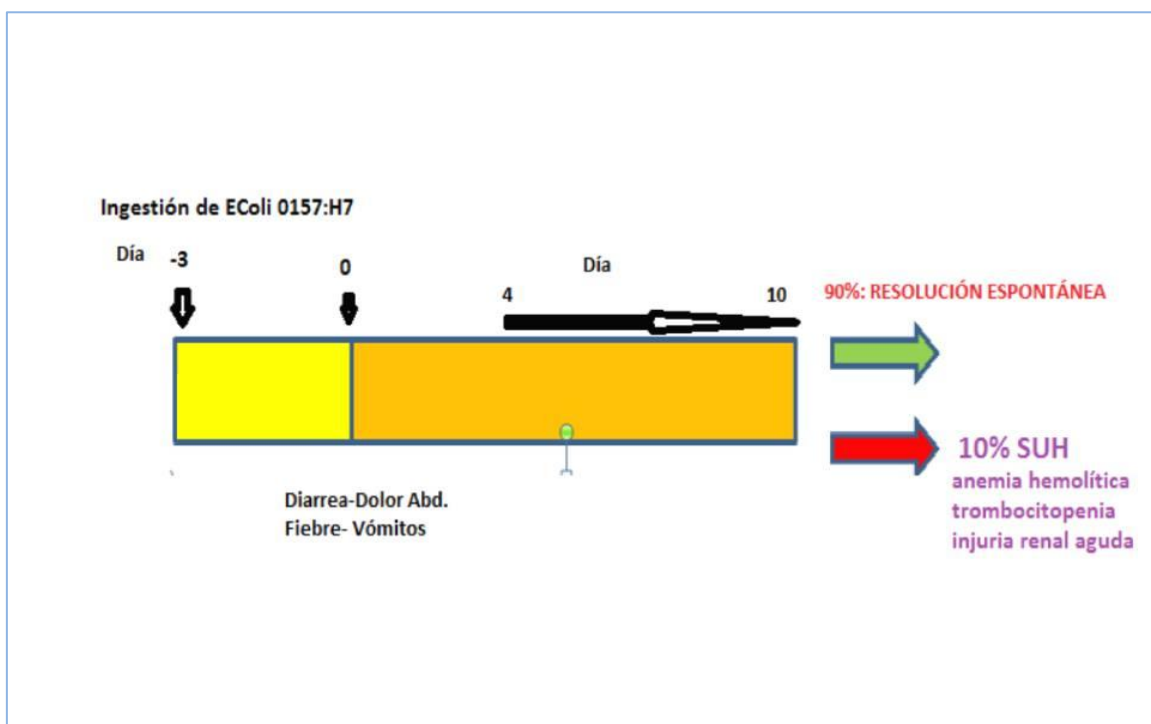
Es una **complicación** presente en el **10% de las infecciones por ECEH**. Comienza **4 días** luego del comienzo de la **diarrea (rango: 1-10 días)**, cuando ésta comienza a mejorar (**FIGURA 2**). Poco frecuente en **menores de 6 meses y niños mayores**, la **edad pico de presentación es entre 1 y 5 años**. El **diagnostico de SUH por TXs** no debe basarse en los resultados del cultivo microbiano, aunque un **resultado positivo avala el diagnóstico**. En **Argentina se confirman el 60% de los casos**.⁹⁻¹⁰

La **palidez** y **oliguria** preceden el **comienzo clínico del SUH**. Algunos pacientes se muestran **deshidratados e hipovolémicos**, otros **hipervolémicos**. La **hipertensión** de inicio no es frecuente.

El **compromiso intestinal por la TxS** puede manifestarse como **prolapso rectal, invaginación, peritonitis, colitis y hemorragia e infarto** de todas las capas del intestino. Son **emergencias quirúrgicas** la **dilatación tóxica del colon**, la **perforación** y la **hemorragia masiva**, a sospechar éstas en un niño con shock e hipoperfusión.

Este síndrome puede también afectar el **sistema nervioso central (SNC)** hasta en el **20%** de los casos, el **páncreas (hasta el 10%)**, el **hígado** y el **miocardio**.¹¹ Existe alguna evidencia de que el **compromiso neurológico severo (convulsiones, coma, accidente cerebro vascular, hemiparesia y ceguera cortical)** es una **complicación extrarrenal** que se asocia con **severidad de la enfermedad renal**.¹²

FIGURA2: PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN A E. COLI O157:H7





Diagnósticos diferenciales:

1. En el período prodrómico:

- **Gastroenteritis o apendicitis:** La diarrea y el dolor abdominal pueden imitar a estas entidades que no cursan con anemia hemolítica, plaquetopenia ni daño renal.

2. En el período de enfermedad:

- **Infecciones enterales:** como las causadas por *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Entamoeba histolítica* y *Clostridium difficile* con dolor abdominal severo, diarrea sanguinolenta y leucocitosis. En ellas el paciente puede presentar elevación de urea y creatinina en sangre, típicamente debido a depleción de volumen y no a enfermedad renal intrínseca. La combinación de **diarrea severa y fallo renal secundario a depleción de volumen (pre-renal** en la gran mayoría de los casos) puede ser confundido con el SUH. Estos hallazgos, en ausencia de anemia hemolítica y trombocitopenia distinguen estas infecciones enterales del SUH.
- **SUH típico secundario a *Shigella dysenteriae* tipo 1:** Tiene similar patogénesis al SUH por ECEH, pero la enfermedad es más severa, con mayor **mortalidad en etapa aguda (15%)**, y mayor **incidencia de daño renal crónico (40%)**.¹³⁻¹⁴ La *Shigella* puede ser **enteroinvasiva**, mientras que la ECEH típicamente no. Se recomienda **tratamiento antibiótico precoz**.¹⁵ (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- **Púrpura de Schonlein Henoch:** El **dolor abdominal** y la **diarrea** pueden imitar a esta enfermedad, que no cursa con anemia microangiopática ni plaquetopenia. El **rash** y las **artralgias**, característicos de la **púrpura de Schönlein-Henoch** también ayudan a diferenciar a esta entidad del SUH.
- **Coagulación intravascular diseminada (CID):** Es un síndrome adquirido caracterizado por **hemorragia y trombosis microvascular**.

Las **causas** más frecuentes son: **en el lactante y niño mayor** la **sepsis**, el **trauma severo** y la **enfermedad neoplásica**, y en el **neonato** la **asfixia**, desórdenes que de forma similar al SUH dañan al endotelio vascular, cursando con **anemia hemolítica microangiopática**, pero que activan la **cascada de coagulación** con producción y depósito de fibrina intravascular y consumo de factores de coagulación y plaquetas, fibrinólisis secundaria, sangrado y trombosis. En el SUH los niveles de los **factores de coagulación** son normales, y tanto el **tiempo de Quick** como el **KPTT** normales o ligeramente prolongados.

Son diagnósticos de CID:

a. Consumo de factores de coagulación y plaquetas:

Tiempo de Quick prolongado, presente en el **50-75%** de las veces (reducción de la actividad de la vía extrínseca y común de la coagulación).

KPTT prolongado, presente en el **50-75%** de las veces (reducción de la actividad de la vía intrínseca y común de la coagulación).

Trombocitopenia (por destrucción de plaquetas).



b. Aumento en la formación de fibrina y aumento en la fibrinólisis:

Fibrinógeno: habitualmente **disminuido** por consumo en la formación de fibrina; pero como es un reactante de fase aguda, su concentración **normal** en sangre puede reflejar una disminución de un valor previamente aumentado en un paciente con inflamación previa.

Anemia hemolítica microangiopática: por daño mecánico de eritrocitos en las mallas de fibrina.

Productos de degradación de fibrina (PDFs): presentes en el **85%** de los pacientes con CID. No son específicos para CID. También presentes en pacientes con LES, enterocolitis necrotizante, trombosis sin CID.

Dímero D: es un neo antígeno que se produce cuando la malla de fibrina es degradada por la plasmina. Elevado en el **90%** de los pacientes con CID.

- **Vasculitis:** Si bien la combinación de **anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal** puede estar presente en niños con **vasculitis sistémicas**, este grupo de enfermedades tienen otros síntomas acompañantes, como **artralgias, rash y síndrome febril**. Generalmente no tienen pródrómo diarreico.

TRATAMIENTO

Todo paciente con **sospecha de SUH típico (con pródrómo gastro-intestinal) o atípico** tiene **criterio de internación**.

1. Aporte hídrico:

- Valorar al ingreso el **estado de hidratación** del paciente afectado. ¹⁶⁻¹⁷
- **Examen físico y control de signos vitales:** peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.
- Desde el punto de vista clínico, se diagnostica un **déficit $\geq 5\%$** cuando el niño presenta al menos uno de los siguientes **signos clínicos: mucosa oral seca, ausencia de lágrimas, ojos hundidos, disminución de la turgencia de la piel, y disminución de la perfusión capilar periférica (relleno capilar > 2 segundos).** ¹⁶⁻¹⁷
- En el paciente con antecedentes de **pérdidas concurrentes** (como diarrea y/o vómitos), y examen físico con signos de **hipovolemia** (hipotensión y taquicardia), y/o **oliguria** administrar **aporte de agua y electrolitos por vía EV**.

La **expansión de volumen precoz** en la **fase de inicio** de la enfermedad puede disminuir la frecuencia de **fallo renal oligoanúrico** en pacientes con **SUH**. ¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ Existe alguna evidencia de que la **nefroprotección** observada secundaria a la expansión de volumen en la **fase prodrómica del SUH** es menos efectiva para evitar la necesidad de diálisis luego que la enfermedad se ha establecido. ¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

- Revalorar con el examen físico, signos vitales y diuresis la **respuesta a la infusión de fluidos**.



- Si al paciente se lo valora con **deshidratación grave ($\geq 10\%$)** o **shock hipovolémico**, expandir con **solución fisiológica a 20 ml/kg** infundida en un tiempo de **5 a 20 minutos**, con el fin de reconstituir el volumen intravascular. Repetir la expansión ante la falta de mejoría si fuese necesario. Con la **mejoría** disminuir goteo a **10 ml/kg** hasta **normohidratar**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Si el paciente tiene **deshidratación leve a moderada**, reponer déficit de fluidos con **SF** a razón de **10 ml/kg** hasta la **normohidratación**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
El objetivo es evitar la restricción prematura de líquidos, teniendo en cuenta que un aumento en el peso no necesariamente es sinónimo de sobrecarga de volumen intravascular. El **edema** por **hipoalbuminemia** y también por **aumento de la permeabilidad vascular** también puede ocurrir.
- Ante la presencia de **hipertensión arterial** o **sobrecarga de volumen** indicar **restricción hídrica** (pérdidas Insensibles: **0-10 kg de peso: 1 ml/kg/ hora, 11-20 kg: 0.75 ml/ kg/ hora, > 20 kg: 0.5 ml/kg/hora**).
- En el paciente **normohidratado** con **tolerancia a la vía oral** comenzar **aporte enteral**. En lactantes: **leche sin lactosa** (LK o similar) por **SNG** de ser necesario.

2. Manejo de electrolitos:

Son frecuentes la **hiponatremia**, la **hiperkalemia**, la **hiperfosfatemia** y la **acidosis metabólica**. Su **tratamiento** es similar al indicado en otras causas de **IRA**.²¹

- **Sodio:** La **hiponatremia ($Na < 135 mEq/l$)** es frecuente en pacientes con **SUH**, inicialmente **real**, por pérdida por tubo digestivo que corrige con el **aporte de sodio**. Luego, al instalarse el daño parenquimatoso es de causa **dilucional**, por lo cual se indica **restricción hidrosalina**.
- **Potasio:** Su aporte debe **restringirse** en la mayoría de los pacientes dado el deterioro de la función renal. Los **hallazgos ECG** en secuencia de acuerdo con la gravedad de la **hiperkalemia ($K \text{ sérico} > 5.5 mEq/l$)** incluyen: **onda T simétrica y picuda**, **prolongación del intervalo PR**, **onda P aplanada**, **intervalo QRS ensanchado**, **taquicardia** y **fibrilación ventricular**. La **urgencia del tratamiento** depende de los niveles séricos, la velocidad de ascenso y las alteraciones en el ECG. **(TABLA 1)**.

TABLA 1: Tratamiento farmacológico de la hiperkalemia

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN	DOSIS	COMIENZO DE ACCIÓN	REACCIONES ADVERSAS
Kayexalate	Intercambio de Sodio por potasio en la mucosa colónica	1 g/kg v.o. o en enema a retener	30 - 60 min	Hipernatremia Constipación
Resina intercambiadora Ca/k	Intercambio de Calcio por potasio en la mucosa colónica	1 g/kg v.o. o en enema a retener	30 - 60 min	Hipercalcemia Constipación
Bicarbonato de Sodio	Moviliza potasio dentro de la célula	1 mEq/kg e.v. a pasar en 10 a 30 minutos	15 - 30 min	Hipernatremia Cambios en Ca iónico



β-agonistas (Salbutamol)	Estimula la captación celular de potasio	1 gota/kg	30 min	Taquicardia Hipertensión
Glucosa Insulina	Estimula la captación celular de potasio	Insulina cristalina: 0.1 a 0.5 U/kg. Glucosa: 3g por c/U de insulina	30-120 min	Hipoglucemia
Gluconato de Ca (10%)	Estabiliza el potencial de membrana	0.5 a 1 ml/kg, a pasar en 5 a 30 minutos	Inmediata	Bradicardia arritmias Hipercalcemia

- **Fósforo y Calcio:** Dado que el **65% del fósforo de la dieta** se excreta por el riñón, la **hiperfosfatemia** es frecuente en niños con **SUH e injuria renal aguda**. El **valor de fósforo sérico** a alcanzar es de **4 a 6 mg/dl en niños de 1 a 12 años** y de **3.5 a 5.5 mg/dl en adolescentes**.²² Se recomienda **restricción del fósforo en la dieta (restricción proteica)** e indicación de **quelantes del fósforo VO** para disminuir su absorción intestinal: **carbonato de calcio VO (dosis sugerida: 8 g/1.73 m² de superficie corporal)**.

Evitar la administración de:

- Compuestos con aluminio**, ya que los mismos en la insuficiencia renal no se eliminan y pueden provocar toxicidad neurológica y ósea.
- Antiácidos que contengan Mg** debido al riesgo de hipermagnesemia.
- Antiácidos que contengan citrato**, dado que éste aumenta la absorción de aluminio.

La **hipocalcemia** es frecuente en la **injuria renal aguda**. Su **etiología** es **multifactorial**: secundaria a hiperfosfatemia, inadecuada producción renal de 1-25 di-OH-vitamina D, y/o resistencia ósea a la acción de la parathormona.

En presencia de **acidosis metabólica** la **fracción de calcio iónico** (la forma activa) aumenta. Es importante tener en cuenta que el **aporte de bicarbonato** para corrección de la acidosis metabólica puede disminuir la concentración de calcio iónico y precipitar **síntomas de hipocalcemia (tetania- convulsiones- arritmias cardiacas)**.

Si la **hipocalcemia** es **sintomática** y/o se requiere **corrección con bicarbonato EV** como tratamiento de hiperkalemia, se recomienda administrar **gluconato de calcio al 10% (90 mg de calcio elemental c/10 ml EV) a 1ml/kg (dosis máxima 1-2 g)** a pasar en **30 a 60 minutos** con **monitoreo ECG**.

3. Manejo de la acidosis:

La **acidosis metabólica** es el resultado de una inadecuada excreción de ácidos, reabsorción y regeneración de bicarbonato debido al deterioro de la función renal. Pueden contribuir también a su génesis mayor producción de ácidos por comorbilidades acompañantes como el shock y/o la hipoperfusión tisular y también pérdida de bicarbonato por diarrea.



- Se tiene como objetivo mantener un **bicarbonato sérico de 22-24 mEq/l** y el **pH de la sangre >7.20**. Diferentes estudios han sugerido que un grado mayor de **acidemia (pH <7.20)** puede producir **inestabilidad hemodinámica** por reducción de la contractilidad ventricular izquierda, arritmias, vasodilatación arterial y vasoconstricción venosa, y alteración de la capacidad de respuesta a los vasopresores.²³⁻²⁴
- En el paciente con **injuria renal aguda sin sobrecarga de volumen y sin otra indicación de diálisis** se puede indicar **aporte de bicarbonato** en presencia o antecedentes de diarrea (pérdida de bicarbonato) o como terapia previa al inicio de la misma.
- Tener en cuenta que la **corrección del déficit de bicarbonato** utilizando **0.6 l/kg como espacio de distribución de bicarbonato** puede en niños no ser confiable, dado que éste puede variar del **50 a 100% del peso corporal**. No se sugiere el aporte de bicarbonato para acidosis leve, dado no se han demostrado beneficios.²⁵
- La **acidosis metabólica con hipervolemia y/o hipernatremia** tiene **indicación de diálisis**, debido a que el aporte de bicarbonato de Na en pacientes con injuria renal puede aumentar el volumen intravascular, disminuir el calcio iónico, con mayor probabilidad de tetania y convulsiones por hipocalcemia y también aumentar la natremia y la osmolaridad plasmática.

Una **revisión Cochrane** sobre **tratamiento de la acidosis metabólica en pacientes con injuria renal aguda** no encontró **estudios randomizados y controlados** para la utilización de bicarbonato, recalcando la urgente necesidad de realización de los mismos.²⁶

4. Corrección de la anemia:²⁷

- En pacientes con **Hb entre 7 y 10 g/dl** el uso de **CGR** podría ser apropiado cuando hay **signos, síntomas** o evidencia objetiva de incapacidad asociada para satisfacer la **demanda tisular de O₂**, la que podría ser exacerbada por la anemia. **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- En pacientes **asintomáticos** el uso de **CGR** es apropiado cuando la **Hb** es **< 7 g/dl**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- Si el paciente requiriese **diálisis**, indicar la **transfusión** durante la diálisis para minimizar riesgo de hipervolemia e hiperkalemia.

5. Trombocitopenia:

- La **transfusión de plaquetas** como **medida profiláctica** no está indicada, dada la fisiopatología de la plaquetopenia. Se recomienda fuertemente consultar al **médico hematólogo** ya que estas afecciones requieren de **tratamiento médico, no transfusional** (a excepción de pacientes que presenten hemorragia de SNC, de fondo de ojo o gastrointestinal activa).²⁷ **(NIVEL DE EVIDENCIA ALTO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**
- En el paciente con **plaquetopenia $\leq 50.000/mm^3$** que requiera un **procedimiento invasivo** está indicada la **infusión de plaquetas**.²⁷ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



Es posible que la adición de plaquetas en la microcirculación pueda exacerbar la formación de microtrombos y empeorar la enfermedad.²⁸⁻²⁹

En **dos estudios retrospectivos** no se observó sangrado relacionado con la realización de procedimientos invasivos, como la colocación de una vía central o una cánula para diálisis peritoneal, tanto en niños que recibieron infusión de plaquetas como en aquellos que no las recibieron.³⁰⁻³¹

La indicación de infusión de plaquetas en estos niños no es frecuente en la práctica diaria.

6. Nutrición:

- Los niños con **injuria renal aguda** presentan aumento de su **catabolismo**, con mayor riesgo de **desnutrición**.³² En lactantes, la **meta calórica** no debe ser **< 120 cal/kg**, y de **1300 a 1600 cal/día** en niños mayores.
- Administrar un **aporte proteico** no menor a las **recomendaciones dietéticas (RDA)** para edad con por lo menos el **70%** del mismo con **proteínas de alto valor biológico**.
- Restringir también el **aporte de sodio, potasio y fósforo**.
- Utilizar de preferencia la **vía oral**, de ser necesario por **SNG**. La **leche maternizada enriquecida con polimerosa y aceite o triglicéridos de cadena mediana (TCM)** es una alternativa a considerar, o **leche libre de lactosa** si el paciente presenta aun diarrea.
- Evitar **restricción de la ingesta proteica** con el objeto de prevenir o retrasar el **inicio de la diálisis**. *(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)*

Los **requerimientos nutricionales óptimos** y la **composición de la ingesta de nutrientes** en el paciente con **injuria renal aguda** siguen siendo inciertos, y se basan en la **opinión de expertos**.³³

7. Manejo de la hipertensión arterial:

Se define como una **TAS y/o TAD > Pc 95** para **sexo, edad y talla** en **3 o más registros**.³⁴

Generalmente es secundaria a **sobrecarga de volumen**. El grado de hipertensión, la clínica acompañante y la respuesta a diuréticos determinarán la elección del tratamiento.

- Se sugiere la indicación de **bloqueantes cálcicos** como **tratamiento inicial: nifedipina o amlodipina**.
Nifedipina: 2.5-5 mg cada 24 hs. (dosis máxima: **10 g** en adultos)
Amlodipina: 0.25-0.5 mg/kg cada 12-24 hs. (dosis máxima: **10 mg** o **3 mg/kg/día**, hasta **120 mg/día**)
- No se deben utilizar **inhibidores de enzima de conversión (enalapril)**, dado el riesgo de reducción de la perfusión renal y agravamiento de la **injuria renal aguda**.³⁵ *(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)*



8. Tratamiento de reemplazo de la función renal:

La **elección de la terapia dialítica de reemplazo** depende de diferentes circunstancias clínicas, localización del paciente y disponibilidad y/o experiencia dialítica. La **diálisis peritoneal (DP)** es la terapia más utilizada en el tratamiento del paciente con **SUH y fallo renal "aislado"** sin compromiso de otros órganos o sistemas. Ésta puede ser realizada en **forma manual intermitente** o en **forma automatizada (con cicladora)**. La **hemodiálisis (HD)** y las **terapias de reemplazo continuo (hemodiafiltración - HDF)** son cada vez son más indicadas en las UCI.

Sus indicaciones son:²¹

- **Signos de uremia:** alteración del sensorio, independientemente de la concentración de urea y/o creatinina en sangre.
- **Sobrecarga de volumen con manifestaciones clínicas:** edema agudo de pulmón y/o insuficiencia cardíaca y/o hipertensión arterial severa que no responden al tratamiento médico.
- **Acidosis metabólica grave (ph \leq 7.20):** con o sin **sobrecarga de volumen**, sobre todo en el paciente con oligoanuria.
- **Anomalías hidroelectrolíticas:** **hiperkalemia** (considerar **diálisis con $K > 7$ mEq/l**), **hipo o hipernatremia**, sin respuesta al tratamiento médico.
- Necesidad de **aporte nutricional** en un niño con **oligoanuria**.
- **Aumento progresivo de los niveles de urea ($> 160-200$ mg/dl)** en una situación en que la recuperación de la función renal no es esperable. Los lactantes tienen menor masa muscular por lo que requieren iniciar una terapia de reemplazo con valores más bajos de urea y creatinina.

9. Manejo general:

- El SUH es una **enfermedad de notificación obligatoria, inmediata e individualizada** al Ministerio de Salud. (*Ministerio de Salud: Ley N°15.465/60 y Resolución N° 346/00*).
- En la **internación** el paciente con **SUH** debe estar **aislado** para evitar diseminar la **ECEH**.³⁶⁻³⁷ (**NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- Se sugiere **no** indicar **medicaciones antiperistálticas (anticolinérgicos o similares)** dado que aumentan la probabilidad de **complicaciones sistémicas**.³⁷ (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)
- **No** indicar **ATB** en **niños < 10 años** si existe sospecha de **ECEH y/o SUH**. (**NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE**)

Si bien un **meta-análisis** y una **revisión sistemática** muestran que la utilización de **antibióticos (ATB)** **no** aumentan el riesgo ni tienen tampoco acción protectora en el desarrollo del **SUH**³⁸⁻³⁹ otros **estudios de cohorte prospectiva** han mostrado **mayor riesgo de desarrollo de SUH en niños con tratamiento ATB previo**, comparado con aquellos que no lo recibieron.⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²

Dado que el **tratamiento ATB** no altera el curso de la diarrea aguda, es conveniente suspender los mismos si se utilizaron previamente a los resultados microbiológicos.



PRONÓSTICO

Factores pronósticos en la fase aguda

Diferentes autores han descripto asociación entre una **mayor gravedad de la enfermedad en período agudo** y **peor pronóstico a largo plazo** incluyendo:

- a. **Afectación severa del SNC:** mayor mortalidad en periodo agudo e insuficiencia renal crónica. ⁴⁵⁻⁴⁶
- b. **Días de anuria:** mayor probabilidad de secuela renal alejada (**1 a 10 días: odds ratio, OR = 7.66; ≥ 11 días: OR = 27.56**) ⁴⁵⁻⁴⁶
- c. **Colitis hemorrágica:** Son síntomas clínicos el dolor y distensión abdominal, con proctorragia como manifestación de **afectación isquémica del colon**. ⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸ Se asocia a mayor mortalidad e insuficiencia renal en período agudo.
- d. **Leucocitosis: Recuento de glóbulos blancos $>20.000/mm^3$** con **neutrofilia** al inicio de la enfermedad. ⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸

No se ha encontrado relación entre la severidad de la **anemia** y/o la **trombocitopenia** y el grado de deterioro de la función renal. ⁴⁵⁻⁴⁶ La calidad la evidencia para estas asociaciones es baja.

B. SUH ATÍPICO

Es un grupo heterogéneo de desórdenes responsable del **10% de los casos** en niños que cursan con **SUH** (no debido a TxS). Incluyen:

1. SUH ATÍPICO SECUNDARIO

La causa más frecuente es el **SUH secundario a infección por *Streptococo pneumoniae***. ⁵⁴ Otros agentes descriptos son el **virus NIH155**, y, en pacientes con **trasplantes** el **citomegalovirus (CMV)** ⁵⁶ y el **virus parvo B1957**. ⁵⁸

Con mucho menor frecuencia se lo describe asociado con **drogas inmunosupresoras** (ciclosporina, **tacrolimus** ⁵⁹, **sirolimus** ⁶⁰), **agentes quimioterápicos** (mitomicina C ⁶¹, **bleomicina** ⁶¹ o **cisplatino**), otras drogas como la **quinina** ⁶² y **anticonceptivos orales** ⁶¹, **clopidogrel** ⁶³ y **radiaciones ionizantes** ⁶⁴. También en **trasplante de medula ósea**, pareciendo estar relacionado a **radioterapia** o a **infecciones** luego del trasplante. ⁶⁵⁻⁶⁶

Otras condiciones asociadas son la **hipertensión arterial maligna** ⁶⁷ y **enfermedades sistémicas** (**lupus** ⁶⁸, **esclerodermia** ⁶⁹, **síndrome antifosfolípido** ⁷⁰).

Un raro defecto en el **metabolismo de la cobalamina o vitamina B12**, generalmente debido a una mutación homocigota en el gen de la **enzima metilnetetrahidrofolato reductasa**, puede manifestarse con **SUH** en **neonatos y lactantes < 6 meses**. ⁷¹ Dicha enzima convierte el ácido metil-malónico en succinil-CoA. Los niños afectados tienen **acidemia metilmalónica con homocistinuria**. ⁷² El hallazgo por cromatografía de **homocisteína y metilmalonato elevados en orina**, y de **metionina descendida en plasma** sugiere el **diagnóstico**. La **confirmación** del defecto se realiza por **investigación genética** de mutaciones en el gen responsable del defecto, en el **cromosoma 1p34**. El **pronóstico** de dicha enfermedad se relaciona a la precocidad del **tratamiento sustitutivo**, que incluye **hidroxicobalamina, carnitina y ácido folínico**. ⁷³



1 a. SUH atípico en la sepsis a neumococo:

Es una forma de **SUH** que ocurre como complicación de una **infección a *Streptococo pneumoniae***.⁷⁴⁻
⁷⁵ Es la **forma más frecuente de SUH atípico**. Ha sido reportado entre el **5 y 15% de todos los casos infantiles de SUH**, y en el **40% de los casos con SUH no asociado a TxS**.⁵⁴⁻⁷⁶ Descripto en **lactantes con enfermedad neumocócica invasiva** (neumonía grave, meningitis o bacteriemia), la **morbilidad y mortalidad** de esta forma de **SUH** es mayor que la del **SUH por ECEH**.⁷⁵⁻⁷⁶⁻⁷⁷

Aunque no se ha demostrado in vivo, su patogénesis ha sido atribuida a la acción de la **neuraminidasa A**, enzima que secreta el **neumococo** y remueve el ácido siálico del glicocalix de la célula huésped.⁷⁸ El clivaje del ácido siálico expone a un antígeno oculto, llamado **antígeno de Thomsen-Friedenreich (TF)** de plaquetas, endotelio y glomérulo. Un hallazgo de laboratorio es la **anemia hemolítica Coombs positiva**. Ésta se explica por la presencia de IgM anti antígeno de TF presente en la mayoría de los seres humanos luego de los **3 meses** de edad, probablemente generada luego de la exposición a flora intestinal que posea antígenos similares al de TF.⁷⁹⁻⁸⁰

Dado que los **anticuerpos contra el antígeno de TF** se creen importantes en la patogénesis de la enfermedad, se recomienda evitar la utilización de **plasma, plasmaferesis o glóbulos rojos no lavados**. Estos compuestos contienen anticuerpos IgM naturales contra el antígeno T y pueden agravar la **hemolisis**.⁸⁰ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

1 b. SUH e infección por HIV:

El **SUH típico** fue la **patología renal más frecuente** en niños con enfermedad por **virus de la inmunodeficiencia adquirida (HIV)** atendidos en el **Hospital J.P. Garrahan** entre los **años 1999-2006**.⁸¹

Se ha descripto también **SUH atípico** en pacientes con infección por **HIV**, aunque la incidencia y progresión de la nefropatía a la insuficiencia renal en la **era post-HAART (del inglés: highly active anti-retroviral therapy)** parece ser menor.⁸²⁻⁸³

1 c. SUH atípico y deficiencia de la proteasa de clivaje del factor de Von Willebrand:

El **factor de Von Willebrand (VWF)** es una glicoproteína multimérica sintetizada por el endotelio y almacenada en los cuerpos de Weibel-Palade de las plaquetas. Interviene en la adhesión y agregación plaquetaria normal y transporta al factor VIII de coagulación. Es catabolizado por el **ADAMTS 13 (A Disintegrin-like And Metalloprotease with Thrombospondin type 1 repeats)**, proteína, desintegrina y metaloproteasa sintetizada por el hígado que cliva al **FVW** y transforma multímeros en formas más pequeñas, disminuyendo su actividad.⁸⁴ La **deficiencia de ADAMTS 13** puede ser **heredada** en forma **autosómica recesiva** o **heterocigota compuesta (Síndrome de Upshaw-Schulman)**, o **adquirida por autoanticuerpos circulantes** (IgG, y en forma predominante IgG4) que inhiben la actividad de la proteasa o aumentan su clearance. La **afectación del SNC** es frecuente.⁸⁵⁻⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸⁻⁸⁹ Una **deficiencia severa** se define como la **actividad de proteasa <5-10%**.⁹⁰⁻⁹¹

El **manejo a largo plazo** está basado en **recomendaciones de expertos** y **series de casos** muy pequeñas, habiendo resultado satisfactorias la **infusión profiláctica de plasma fresco**, que aporta niveles normales de **ADAMTS 13** como **tratamiento de las formas familiares**.⁹²⁻⁹³ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**



Para las formas adquiridas, el tratamiento se basa en **plasmaféresis con aporte de plasma fresco**, asociado a **esteroides**.⁹³⁻⁹⁴ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)

El **anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab** ha sido utilizado en pacientes con **respuesta subóptima al tratamiento estándar**⁹⁵, y en los últimos años como **tratamiento inicial asociado a plasmaferesis**⁹⁶⁻⁹⁷ y también en las **recaídas**.⁹⁸⁻⁹⁹ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)

2. SUH ATÍPICO PRIMARIO ASOCIADO A DESREGULACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Es consecuencia de una desregulación de la **vía alterna en el sistema del complemento**.¹⁰⁰⁻¹⁰¹

Su descubrimiento ha tenido un impacto importante en la identificación del defecto subyacente y en el tratamiento de pacientes con **SUH familiar** y aquellos con **mutaciones esporádicas**, cuya enfermedad históricamente ha tenido un **pronóstico pobre**.

Comprende el **5% de los casos de SUH pediátrico**. En **Europa** su prevalencia se estima en **7/1.000.000 niños**.¹⁰² Es la **segunda causa en frecuencia de SUH atípico**.

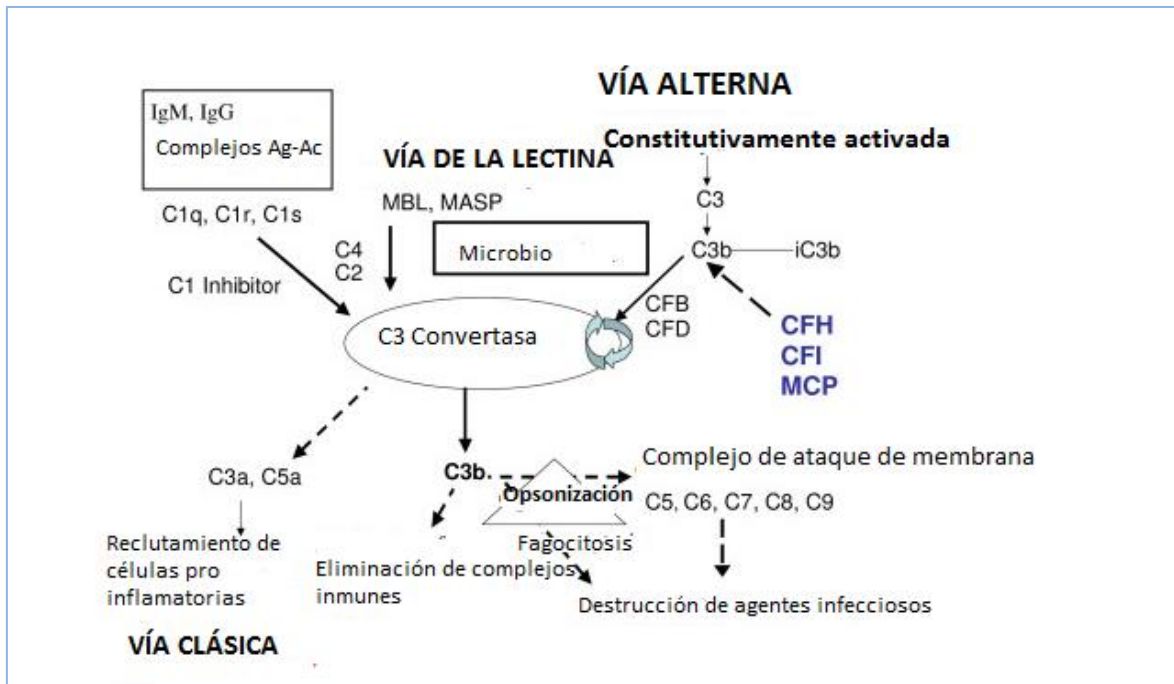
Etiopatogenia:

El **sistema del complemento** es un sistema de defensa antiquísimo, parte de la inmunidad innata, la cual no cambia durante la vida del individuo. Sus **componentes** propiamente dichos se nombran con la **letra C y un número: C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, y C9**. Su función es la **vigilancia del espacio intravascular**: opsoniza y lisa micro organismos, neutraliza virus y elimina complejos inmunes. Promueve también una respuesta inflamatoria local que instruye e influencia los mecanismos de inmunidad adaptativa. Está constituido por proteínas plasmáticas, sintetizadas en su mayoría por el hígado, que circulan como precursores inactivos. Cuando es estimulado, diferentes proteasas clivan proteínas específicas que liberan citoquinas. Se inicia y amplifica una cascada, cuyo resultado final es la activación del **complejo de ataque de membrana (MAC)** y la lisis del microbio.

El **sistema del complemento** puede ser **activado por 3 vías diferentes**: la **vía clásica** (por unión a la porción FC de una inmunoglobulina, IgM o IgG), la **vía de la lectina** (unión de micro organismos) y la **vía alterna** (continuamente autoactivada en un nivel bajo). Esta vía genera **C3b**, que se une indiscriminadamente tanto a patógenos como a células del huésped. En una superficie ajena al huésped, por ejemplo una bacteria, el **C3b** se une al **factor B (CFB)**, y luego es clivado por el **factor D** para formar **C3 convertasa**, la cual favorece el clivaje exponencial de **C3b**, la formación de **C5 convertasa** y el **complejo lítico de ataque de membrana**. El depósito de **C3b** marca al tejido para su destrucción. En condiciones de normalidad las células del huésped están protegidas de la formación de **C3 convertasa** en su superficie por **proteínas regulatorias del complemento** solubles y asociadas a la membrana. Este grupo incluye: **factor H, proteína cofactor de membrana (MCP o CD46), trombomodulina y factor I**. De esta manera, la generación de **C3b** se mantiene a un nivel muy bajo, y cuando se activa el complemento, el depósito de **C3b** y su acumulación posterior se limitan a la superficie de patógenos o las estructuras responsables de su activación.¹⁰³⁻¹⁰⁴ (**FIGURA 3**)



FIGURA 3: SISTEMA DE COMPLEMENTO



Debido a su capacidad pro-inflamatoria y de destrucción celular, es necesaria una regulación precisa y estricta del funcionamiento del complemento para no dañar tejido sano normal. En condiciones patológicas, la **activación del complemento** contribuye al **daño celular y tisular**.¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

En la **patogénesis del SUHa** tienen un rol importante las **mutaciones en los genes de 4 proteínas regulatorias de la vía alternativa del complemento** con la consecuente excesiva activación del mismo y daño endotelial: **factor H (CFH)**, **factor I (CFI)**, **cofactor proteico de membrana (MCP o CD46)**, y **trombomodulina (THBD)**, y de **2 proteínas de C3 convertasa: C3 y factor B**. Se calcula que más del **50% de los casos de SUHa** resultan de mutaciones en estos genes.¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ También se han reportado **mutaciones combinadas** (por ejemplo: asociación de mutación de **CFH** y deficiencia de **ADAMTS 13**, y de **CFH, MCP y factor I**).¹⁰⁹

Sin embargo, en el **30% de los pacientes con SUHa** aún no se han encontrado anomalías genéticas. Puede ser **familiar (20%)** o **esporádico (80%)**.¹¹⁰ El mecanismo propuesto para el desarrollo del **SUH** es un **evento desencadenante**, como una infección o el embarazo en una persona susceptible, con una mutación de un gen y/o anticuerpos contra las proteínas del complemento, lo cual genera una activación continua de la vía alternativa del complemento, formación del MAC, daño al endotelio renal y microangiopatía.

La alteración descrita con mayor frecuencia en promedio en el **25% de los casos** es en el **factor H**, proteína más importante en la **regulación de la vía alternativa del complemento**.¹¹¹⁻¹¹² El **factor H (CFH)**, en conjunto con el **factor I (CFI)** compite con el **factor B del complemento (CFB)** por la unión al **C3b** y acelera la desintegración de la **C3 convertasa**, limitando de este modo la lisis de la célula blanco.

La **mutación homocigota** cursa con **valores bajos de factor H, C3 factor B y CH50**. La mayoría de las mutaciones son **heterocigotas**, con **valores normales o disminuidos de FH y C3**, lo cual afirma que niveles normales de **C3** en pacientes con **SUH** no reflejan la activación del complemento en la superficie endotelial.¹¹³



Se han descrito más de **100 mutaciones en el CFH** siendo el **75%** de las mismas **heterocigotas, deficiencias cuantitativas** (mutaciones tipo I) y cualitativas (mutaciones tipo II), así como también anticuerpos anti-CFH. ¹¹⁴

El **70%** de los pacientes afectados tiene comienzo clínico de su enfermedad **antes de los 12 años de edad**, evolucionando un **70%** de los pacientes a la **insuficiencia renal crónica o muerte**.

La enfermedad es **familiar** en el **20%** de los pacientes diagnosticados, con **transmisión autosómica recesiva o dominante**, pero con penetrancia en la mitad, por lo que es difícil el consejo genético. ¹¹⁵

Presentación clínica:

Sospecharlo siempre en **neonatos y niños < 6 meses** (dada la baja frecuencia de SUH por TxS en < 6 meses, en nuestro país en <3 meses ⁴³) con **signos clínicos y de laboratorio de SUH (anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y deterioro de función renal)** y **ausencia de pródromo gastrointestinal**, aunque puede tener debut clínico a cualquier edad, desde el nacimiento a la adultez (FIGURA 3).

Son **característicos**, aunque no siempre presentes:

- Ausencia de pródromo gastrointestinal.
- Comienzo insidioso, aunque brusco en las formas post-infecciosas.
- Evento desencadenante: infección de vía aérea superior hasta en el **80%** de los pacientes, **diarrea** en un **25%** ¹¹⁶. En mujeres: el **embarazo**. ¹¹⁷
- Ausencia de estacionalidad durante el año.
- Evolución prolongada previa al desarrollo de insuficiencia renal.
- Hipertensión arterial severa.
- Evolución con recaídas.
- Fallo renal progresivo y permanente.
- Afectación familiar.

Distintas **anomalías del complemento** se asocian a determinadas **características clínicas**, que se describen en la **TABLA 2**.



TABLA 2: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO EN SUHA POR ANOMALÍAS DEL COMPLEMENTO¹⁰²

Gen	Incidencia de SUHa	Edad de comienzo		Nivel de expresión en Suero						Riesgo de muerte o IRC a 1 año	Riesgo de recurrencia	Recurrencia post-transplante	Indicación de Plasma
		Niño	Adulto	C4	C3	CFH	CFI	CFB	MCP				
CFH	20-30%	Nac.	cualquier edad	N	N (↓)	N (↓)	N	N (↓)	N	50-70%	50%	75-90%	SÍ
CFI	4-10%	Nac.	cualquier edad	N	N (↓)	N	N (↓)	N (↓)	N	50%	10-30%	45-80%	SÍ
MCP	5-15%	>1a	cualquier edad	N	N (↓)	N	N	N	↓ (N)	0-6%	70-90%	<20%	????
C3	2-10%	7m	cualquier edad	N	↓	N	N	N (↓)	N	60%	50%	40-70%	SÍ
CFB	1-4%	1m	cualquier edad	N	↓	N	N	N (↓)	N	50%	3/3 no en IRC	100%	SÍ
THBD	3-5%	6m	cualquier edad	N	No ↓	?	?	?	N	50%	30%	1 paciente	SÍ
Ac anti CFH	6%	La mayoría 7-11 a		N	↓ (N)	N (↓)	N	N (↓)	N	30-40%	40-60%	Si con título alto	SÍ

Diagnóstico

Excepto para el estudio de la expresión de MCP en leucocitos de sangre periférica, las muestras de sangre siempre deben ser obtenidas antes de la infusión de plasma o de plasmaféresis.

Estudios iniciales:

- **CH50: Complemento hemolítico 50** que evalúa la vía clásica del complemento. El CH50 investiga capacidad del suero del paciente de lisar glóbulos rojos de oveja sensibilizados con IgM de conejo. Se requieren todos los nueve componentes de la vía clásica del complemento (C1 a C9) para tener un valor normal. Es un método útil para detectar un defecto de uno o más componentes por activación de esta vía.
- **C3: Factor C3 del complemento.**
- **C4: Factor C4 del complemento.**
- **Niveles séricos de trombomodulina.**
- **Factor H, Factor I, Factor B, anticuerpos anti-Factor H, expresión de MCP o CD46 en leucocitos:** No disponibles en el laboratorio de rutina en nuestro medio. El valor normal de cada proteína es determinado en cada laboratorio. No hay estándares internacionales.



Interpretación de resultados:

- Niveles disminuidos de C4 y C3 con factor B normal indican activación del complemento por la vía clásica.
- Cuando el complemento se activa por vía alterna, el valor de C4 es normal, mientras que el C3 y factor B se encuentran disminuidos.
- La activación de ambas vías se asocia a C4, C3 y factor B disminuidos.

El hallazgo de C3 y C4 disminuidos en un contexto clínico compatible puede sugerir SUH mediado por complemento.

Sin embargo, las mutaciones de sentido erróneo de las proteínas del complemento (mutaciones *missense*) suelen dar lugar a un deterioro funcional sin afectar a los niveles de proteínas del complemento. Los pacientes con mutaciones homocigóticas de factor H tienen muy bajos niveles séricos de antígeno CFH, bajos niveles de C3 de CFB y de CH50. Pero la mayoría son heterocigotos para la mutación y tienen CFH en suero y/o niveles de C3 normal o sólo ligeramente disminuido.

Los niveles normales de factor H y C3 no excluyen la presencia de una mutación CFH. Excepto para determinar C3, C4 y CH50, la investigación del sistema de complemento requiere de laboratorios especializados. Una vez detectada la mutación se requiere tipificación genética del complemento.

TRATAMIENTO DEL SUHa

1. Tratamiento de soporte:

- **Derivación:** Todo paciente con SUHa debe ser derivado a un centro de tratamiento que cuente con Unidad de Nefrología Pediátrica y Unidad de Cuidados Intensivos, para tratamiento adecuado de la injuria renal aguda, la hipertensión arterial, la realización de diálisis, aporte de plasma o plasmáferesis (PF).
- **Transfusión de plaquetas:** Al igual que el SUH por TxS, la infusión de plaquetas sólo está indicada en caso de sangrado activo (excepcional) o cuando esté indicado realizar un procedimiento quirúrgico en pacientes con recuento de plaquetas $< 50.000/mm^3$, dado que puede empeorar la microangiopatía trombótica.
- **Diálisis:** Aunque la mejor opción dialítica en lactantes y niños pequeños es la diálisis peritoneal, considerar colocación de acceso venoso central para realizar hemodiálisis en niños mayores o tratamiento con plasma (ver Tratamiento específico). (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)
- **Terapia con plasma:** Hasta el año 2010 el tratamiento con plasma ha sido la primera opción terapéutica, basada más en opinión de expertos que en ensayos clínicos y sin estudios prospectivos controlados.¹¹⁸⁻¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE). El plasma fresco congelado (PFC) aporta cantidades normales de CFH, CFI, CFB, C3 y anticuerpos anti CFH. La plasmáferesis remueve CFH, CFI, CFB, C3, anticuerpos anti CFH y otros desencadenantes de disfunción endotelial y agregación plaquetaria. Evita sobrecarga de volumen, hiperproteíнемia secundaria al aporte de plasma y con la restitución con plasma fresco aporta proteínas funcionalmente normales.



Dado que los **resultados de los estudios del complemento y ADAMTS 13** no se disponen al momento que el niño presenta síntomas de **SUHa**, se recomienda comenzar empíricamente con **PF**, con **intercambio de 1½ volumen de plasma por sesión**, y en caso de no poder ser ésta realizada, **aporte de PFC a 10-20 ml/kg** dentro de las **24 horas de su sospecha diagnóstica**.¹¹⁸⁻¹¹⁹⁻¹²⁰⁻¹²¹⁻¹²²⁻¹²³ **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

Se recomienda el **monitoreo cuidadoso de la hemodinamia** del paciente (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial) evitando sobrecarga de volumen e hipertensión arterial. Realizar el tratamiento en **forma diaria** hasta la normalización del recuento de plaquetas, LDH, haptoglobina y Hb y mejoría de la función renal; espaciarlo a **5 y luego 3 veces a la semana** durante **2 semanas** cada intervalo, adecuando luego la frecuencia a la evolución clínica y déficit de factor. La **mutación aislada de MCP** permite suspender el tratamiento con plasma. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN DÉBIL)**

En caso de **infecciones**, desencadenante frecuente de recaídas, se recomienda un **estricto control clínico y de laboratorio** para diagnosticar y tratar la misma en forma **precoz**. **(NIVEL DE EVIDENCIA BAJO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

2. Tratamiento con inhibidores del complemento:

Eculizumab (SOLIRIS®) es un **anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2/4κ)** producido a partir de células de mieloma murino mediante tecnología de ADN recombinante. Actúa inhibiendo al complemento, uniéndose a la proteína C5 inhibiendo su clivaje a C5a y C5b, evitando la generación del complejo de ataque de membrana C5b-9.¹²⁴

Su utilización para el **tratamiento del SUHa** en nuestro país ha sido autorizada por el **ANMAT** en **diciembre del 2012**¹²⁵, en **Europa** por la **AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA)** en el año **2009**, y en los **EE.UU.** por la **FOOD AND DRUG ADMINISTRACION (FDA)** a fines del año **2011**.¹²⁶ En **Argentina** se la considera como una **tecnología sanitaria emergente para el tratamiento del SUHa**.¹²⁵

Dado que existe mayor riesgo de infección a **Neisseria meningitidis** por el bloqueo de la vía terminal del complemento por esta droga, es obligatorio **vacunar** al paciente previo al tratamiento.¹²⁶⁻¹²⁷

En una **RS de 3 estudios no controlados** sobre la **eficacia y seguridad** del **eculizumab** en pacientes con **SUHa** de reciente publicación, el **84%** de los pacientes que participaron en **estudios prospectivos** bajo tratamiento con **eculizumab** no padecían **microangiopatía trombótica** (recuento de plaquetas estable, no PF ni PFC, ni diálisis) a **114 semanas de tratamiento**. No se registraron **muerres ni episodios de septicemia a meningococo**, concluyendo que **eculizimab** es **clínicamente efectivo para el tratamiento del SUHa primario**. Los autores sostienen como aspectos positivos vinculados a la **fortaleza** de la revisión, un **tiempo de seguimiento** de los pacientes tratados no inferior a **2 años**, lo que indica que los beneficios del tratamiento son sostenidos en el tiempo, y como **debilidad** el **bajo número de pacientes** incluidos y la **utilización de marcadores indirectos de resultados** relacionados al paciente.¹²⁸

Dado su **alto costo**, la **prescripción de eculizumab** debe ser cuidadosamente evaluada. Los **requisitos para la prescripción** son: **(NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO - RECOMENDACIÓN FUERTE)**

- **Paciente derivado a centro de alta complejidad con servicio de Nefrología y UCI.**
- **Diagnóstico clínico de SUHa con muestra guardada para estudio de anomalía del complemento.**
- **Indicación consensuada con Nefrología.**
- **Vacunación previa para Neisseria meningitidis.**



BIBLIOGRAFIA

1. Gianantonio CA, M, Mendilaharsu F, Ruty A et al. The hemolytic-uremic síndrome. *J. Pediatr.* 1964; 64: 478-491.
2. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 4: 1035-1050.
3. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL: The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 1126-1133.
4. Noris M, Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 10: 1844-1859.
5. Hogan MC, Gloor JM, Uhl JR, et al. Two cases of non-O157:H7 *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome caused by urinary tract infection. *Am. J. Kidney Dis.* 2001; 4: e22.1-e22.6.
6. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I y col. Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66 (Supl. 3): 27-32.
7. Parma YR, Chacana PA, Lucchesi PMA y cols. Detection of Shigatoxin-producing *Escherichia coli* by sandwichenzyme linked immunosorbent assay using chicken egg yolk Ig Y antibodies. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2012; 2 (84): 1-8.
8. Fernandez-Brando RJ, Betancor LV, Mejías MP et al. Antibody response to Shiga toxins in Argentinian children with enteropathic hemolytic uremic síndrome at acute and long-term follow-up periods. *PLoS One* 2011; 6 (1): e19136.
9. Fernández-Brando RJ, Betancor LV, Mejías MP et al. Actualización en el tratamiento del Síndrome Urémico Hemolítico endémico. Patogénesis y tratamiento de la complicación sistémica más grave de infecciones por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. *Medicina (Buenos Aires)* 2011; 71: 383-389.
10. Lopez EL, Diaz M, Grinstein S, et al. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: the role of Shiga- like toxins. *J. Infect. Dis.* 1989; 160: 469-475.
11. Siegler RL. Spectrum of extrarenal involvement in postdiarrheal hemolytic-uremic syndrome. *J. Pediatr.* 1994; 125: 511-518.
12. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1218-1228.
13. Houdouin V, Doit C, Mariani P, et al. A pediatric cluster of *Shigella dysenteriae* serotype 1 diarrhea with hemolytic uremic syndrome in 2 families from France. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: e96-99.
14. Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of *Shigella* dysentery in Kwazulu, Natal. *Pediatr.Nephrol.* 1997; 11: 560-564.
15. Bennish ML, Khan WA, Begum M et al. Low risk of hemolytic uremic syndrome after early effective antimicrobial therapy for *Shigella dysenteriae* type 1 infection in Bangladesh. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 42(3): 356- 362.
16. Escobal N, Rodriguez J, Figueroa C, Piedras L. Hidratación y Deshidratación. Criterios de atención. *Hospital JP Garrahan.* 1997-2002.



17. *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers. 4th rev (2005)* WHO. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241593180.pdf>
18. Ake J, Jelacic S, Ciol M, et al. *Relative nephron-protection during Escherichia coli O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. Pediatrics* 2005; 115: e673-e680.
19. Hickey C, Beattie T, Cowieson J. et al. *Early volume expansion during diarrhea and relative nephron-protection during subsequent hemolytic uremic syndrome. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2011; 165: 884-889.
20. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. et al. *Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 1407-1410.
21. Monteverde ML. *GAP 2012: Manejo de la Injuría Renal Aguda en Niños. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP-2012-IRA.pdf*
22. *KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. AJKD* 2005; 46 (4), Suppl 1: S26-S28.
23. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. *The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. Kidney Int.* 1972; 1: 375-379.
24. Marsh JD, Margolis TI, Kim D. *Mechanism of diminished contractile response to catecholamines during acidosis. Am. J. Physiol.* 1988; 254: H20-H27.
25. Kraut JA, Madias NE. *Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8: 589-601.
26. Hewitt J, Uniacke M, Hansi NK, et al. *Sodium bicarbonate supplements for treating acute kidney injury. Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Jun 13; 6: CDO09204.
27. Del Pozo A, Benzadon R, Fernandez J, y col. *GAP 2011: Uso de Transfusiones en Pediatría. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2011-USO-DE-TRANSFUSIONES-VERSION-IMPRESA.pdf*
28. Harkness DR, Byrnes JJ, Lian EC, et al. *Hazard of platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. JAMA* 1981; 246: 1931-1933.
29. Lind SE. *Thrombocytopenic purpura and platelet transfusion. Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 478.
30. Weil BR, Andreoli SP, Billmire DF. *Bleeding risk for surgical dialysis procedures in children with hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1693-1698.
31. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. et al. *Impact of platelet transfusions in children with post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol.* 2013; 28: 919-925.
32. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al. *Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 581-593.
33. Li Y, Tang X, Zhang J, Taixiang Wu T. *Nutritional support for acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15; 8: CD005426.



34. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-576.
35. Cox ZL, McCoy AB, Matheny ME, et al. Adverse drug events during AKI and its recovery. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 7: 1070-1078.
36. Preventing person-to-person spread following gastrointestinal infections: guidelines for public health physicians and environmental health officer. Disponible en: http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/+http://www.hpa.org.uk/cdph/issues/cdphvol7/no4/guidelines2_4_04.pdf
37. Thielman NM, Guerrant RL. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 38-47.
38. 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.
39. Panos GZ, Betsi GI, Falagas ME. Systematic review: are antibiotics detrimental or beneficial for the treatment of patients with *Escherichia coli* O157: H7 infection? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24: 731-742.
40. Wong CS, Jelacic S, Habeeb L. The risk of the Hemolytic-Uremic Syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia Coli* O157:H7 infections. *NEJM* 2000; 342(26): 1930-1936.
41. Nelson JM, Griffin PM, Jones TF, et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in Food Net Sites. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52: 1130-1132.
42. Wong CS, Mooney JC, Brandt JR et al. Risk Factors for the Hemolytic Uremic Syndrome in Children Infected With *Escherichia coli* O157:H7: A Multivariable Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55: 33-41.
43. Spizzirri F.D, Rahman RC, Bibiloni N et al. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term followup and prognostic features. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11: 156-160.
44. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1749-1760.
45. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term Renal Prognosis of Diarrhea-Associated Hemolytic Uremic Syndrome A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *JAMA* 2003; 290 (10): 1360-1370.
46. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R. et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 229-233.
47. Hooman N, Otukesh H, Delshad S, Farhood P. Surgical complications of hemolytic uremic syndrome: single center experiences. *J. Indian Assoc. Pediatr. Surg.* 2007; 12: 129-132.
48. Gerber A, Karch H, Allerberger F et al. 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. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 493-50.
49. Sandvig K. Shiga toxins. *Toxicon* 2001; 39: 1629-1635.



50. Qiu Y, Hoareau-Aveilla C, Oltean S. et al. The anti-angiogenic isoforms of VEGF in health and disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37 (Pt 6): 1207-1213.
51. Psołka MA, Obata F, Kolling GL. et al. Shiga toxin 2 targets the murine renal collecting duct epithelium. *Infect. Immun.* 2009; 77: 959-969.
52. Mason JC, Steinberg R, Lidington EA et al. Decay-accelerating factor induction on vascular endothelium by vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via a VEGF receptor-2 - (VEGF-R2)- and protein kinase Calpha/epsilon (PKCalpha/epsilon)-dependent cytoprotective signaling pathway and is inhibited by cyclosporin A. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 41611-41618.
53. Okuda T, Tokuda N, Numata S. et al. Targeted Disruption of Gb3/CD77 Synthase Gene Resulted in the Complete Deletion of Globo-series Glycosphingolipids and Loss of Sensitivity to Verotoxins. *J. Biol. Chem.* 2006; 281: 10230-10235.
54. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS. et al. Non-Enteropathic Hemolytic Uremic Syndrome: Causes and Short-Term Course. *Am. J. Kid. Dis.* 2004; 6: 976-982.
55. Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172: 15-22.
56. Ramasubbu K, Mullick T, Koo A, Hussein M, Henderson JM, Mullen KD, Avery RK. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients: a case based review. *Transpl. Infect. Dis.* 2003; 5: 98-103.
57. Ardalan MR, Shoja MM, Tubbs RS, Jayne D. Parvovirus B19 microepidemic in renal transplant recipients with thrombotic microangiopathy and allograft vasculitis. *Exp. Clin. Transplant.* 2008; 6: 137-143.
58. Brodin-Sartorius A, Mekki Y, Bloquel B, Rabant M, Legendre C. Parvovirus B19 infection after kidney transplantation. *Nephrol. Ther.* 2012; 8: 5-12.
59. Oyen O, Strøm EH, Midtvedt K et al. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in renal allograft recipients with thrombotic microangiopathy / hemolytic uremic syndrome. *Am. J. Transplant.* 2006; 6: 412-418.
60. Sartelet H, Toupance O, Lorenzato M, et al. Sirolimus-induced thrombotic microangiopathy is associated with decreased expression of vascular endothelial growth factor in kidneys. *J. Transplant.* 2005; 5: 2441-2447.
61. MedDlott JS, Danielson CF, Blue-Hnidy DE, McCarthy LJ. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura / hemolytic uremic syndrome: a concise review. *Ther. Apher. Dial.* 2004; 8: 102-111.
62. Kojouri K, Vesely SK, George JN. Quinine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: frequency, clinical features, and long-term outcomes. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135: 1047-1051.
63. Zakarija A, Kwaan HC, Moake JL et al. Ticlopidine and clopidogrel-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): review of clinical, laboratory, epidemiological, and pharmacovigilance findings (1989-2008). *Kidney Int.* 2009; 112: S20-S24.



64. Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B et al. Cancer-associated hemolytic-uremic syndrome: analysis of 85 cases from a national registry. *J. Clin. Oncol.* 1989; 7: 781-789.
65. George JN, Li X, Mc, Minn JR et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura - hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: a diagnostic dilemma. *Transfusion* 2004; 44: 294-304.
66. Hale GA, Bowman LC, Rochester RJ et al. Hemolytic uremic syndrome after bone marrow transplantation: clinical characteristics and outcome in children. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 912-920.
67. Shibagaki Y, Fujita T. Thrombotic microangiopathy in malignant hypertension and hemolytic uremic syndrome (HUS)/ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): can we differentiate one from the other? *Hypertens. Res.* 2005; 28: 89-95.
68. Vasoo S, Thumboo J, Fong KY. Thrombotic thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus: disease activity and the use of cytotoxic drugs. *Lupus* 2002; 11: 443-450.
69. Ricker DM, Sharma HM, Nahman NS Jr. Acute renal failure with glomerular thrombosis in a patient with chronic scleroderma. *Am. J. Kidney Dis.* 1989; 14: 524-526.
70. Espinosa G, Bucciarelli S, Cervera R, Lozano M, Reverter JC, de la Red G, Gil V, Ingelmo M, Font J, Asherson RA. Thrombotic microangiopathic haemolytic anaemia and antiphospholipid antibodies. *Ann. Rheum. Dis.* 2004; 63: 730-736.
71. Kind T, Levy J, Lee M, et al. Cobalamin C disease presenting as hemolytic-uremic syndrome in the neonatal period. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002; 24: 327-329.
72. Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD et al. Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, *cbfC* type. *Nat. Genet.* 2006; 38: 93- 100.
73. Sharma AP, Greenberg CR, Prasad AN, Prasad C. Hemolytic uremic syndrome (HUS) secondary to cobalamin C (*cbfC*) disorder. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 2097-2103.
74. Brandt J, Wong C, Mihm S, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002; 110: 371-376.
75. Waters AM, Kerecuk L, Luk D et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. *J. Pediatr.* 2007; 151: 140-144.
76. Bender JM, Ampofo K, Byington CL, et al. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae*-induced hemolytic uremic syndrome in Utah children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: 712-716.
77. Banerjee R, Hersh AL, Newland J, et al. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome among children in North America. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 736-739.
78. Coats MT, Murphy T, Paton JC et al. Exposure of Thomsen-Friedenreich Antigen in *Streptococcus pneumoniae* Infection is Dependent on Pneumococcal Neuraminidase A. *Microb. Pathog.* 2011; 50: 343-349.
79. Marshall P, Hasegawa A, Davidson EA, Nussenzweig V, Whitlow M. Interaction between complement proteins C5b-7 and erythrocyte membrane sialic acid. *J. Exp. Med.* 1996; 184: 1225-1232.



80. Copelovitch L & Kaplan BS. *Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 1951-1956.
81. Melechuk S, Monteverde M, Bologna R & Delgado N. *Enfermedad renal por virus de HIV en niños. Abstract N212 (pág.53). 3er. Congreso de Nefrología Pediátrica. Mayo 2006. Sociedad Argentina de Pediatría.*
82. Ramsuran D, Bhimma R, Ramdial P et al. *The spectrum of HIV-related nephropathy in children. Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 821-827.
83. Bhimma R, Purswani MU & Kala U. *Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. J. Int. AIDS Soc.* 2013; 16: 185-189.
84. Fujikawa K, Suzuki H, McMullen B & Chung D. *Purification of human von Willebrand factor-cleaving protease and its identification as a new member of the metalloproteinase family. Blood* 2001; 98: 1662-1666.
85. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al. *von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1578-1584.
86. Tsai HM, Lian EC. *Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 1585-1594.
87. Remuzzi G, Galbusera M, Noris M, et al. *von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS13) is deficient in recurrent and familial thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. Blood* 2002; 100: 778-785.
88. Kokame K, Matsumoto M, Soejima K, et al. *Mutations and common polymorphisms in ADAMTS13 gene responsible for von Willebrand factor-cleaving protease activity. Proc, Natl, Acad, Sci, USA* 2002; 99 (18): 11902-11907.
89. Veyradier A, Obert B, Haddad E, et al. *Severe deficiency of the specific von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in a subgroup of children with atypical hemolytic uremic syndrome. J. Pediatr.* 2003; 142: 310-317.
90. Kremer Hovinga JA and Lammle B. *Role of ADAMTS13 in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology* 2012; 2012: 610-616.
91. Bianchi V, Robles R, Alberio L, et al. *Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in thrombocytopenic disorders: a severely deficient activity is specific for thrombotic thrombocytopenia Blood* 2002; 100: 710-713.
92. Loirat C, Girma JP, Desconclois C, et al. *Thrombotic thrombocytopenic purpura related to severe ADAMTS13 deficiency in children. Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 19-29.
93. Furlan M, Robles R, Morselli B et al. *Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Thromb. Haemost.* 1999; 81: 8-13.
94. Edel E, Haifa Kathrin AA, A Seeger S et al. *Efficacy and Safety Profile of Solvent/Detergent Plasma in the Treatment of Acute Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: A Single-Center Experience. Transfus. Med. Hemother.* 2010; 37: 13-19.



95. Caramazza D, Quintini G, Abbene I et al. Relapsing or refractory idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: the role of rituximab. *Transfusion* 2010; 50: 2753-2760.
96. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS 13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005; 106: 1932-1937.
97. George JN, Woodson RD, Kiss JE et al. Rituximab therapy for thrombotic thrombocytopenic purpura: a proposed study of the Transfusion Medicine / Hemostasis Clinical Trials Network with a systematic review of rituximab therapy for immune-mediated disorders. *J.Clin. Apher.* 2006; 21: 49-56.
98. Heidel F, Lipka DB, von Auer C et al. Addition of rituximab to standard therapy improves response rate and progression-free survival in relapsed or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura and autoimmune haemolytic anaemia. *Thromb. Haemost.* 2007; 97: 228-233.
99. Rüfer A, Brodmann D, Gregor M, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Wuillemin WA. Rituximab for acute plasmarefractory thrombotic thrombocytopenic purpura. A case report and concise review of the literature. *Swiss Med. Wkly.* 2007; 137: 518-524.
100. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V: Does hemolytic uremic syndrome differ from thrombotic thrombocytopenic purpura? *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2007; 3: 679-687.
101. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 1035-1050.
102. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 37-47.
103. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1058-1066.
104. Walport MJ. Complement. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1140-1144.
105. Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol. Med.* 2011; 17: 317-329.
106. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol.* 2009; 30: 83-90.
107. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Frémeaux-Bacchi. The Interactive Factor H-Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Mutation Database and Website: Update and Integration of Membrane Cofactor Protein and Factor I Mutations with Structural Models. *Human Mutation* 2007; 28: 222-234.
108. Dragon-Durey MA, Kumar SS, Bagga A et al. Clinical Features of Anti-Factor H Autoantibody-Associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 2180-2187.
109. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011; 6: 60.
110. Neumann HP, Salzmann M, Bohnert-Iwan B. et al. Haemolytic uraemic syndrome and mutations of the factor H gene: a registry-based study of German speaking countries. *J. Med. Genet.* 2003; 40 (9): 676-681.



111. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2392-2400.
112. Noris M, Caprioli J, Bresin E. et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1844-1859.
113. Geerdink LM, Westra D, van Wijk J.A et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 1283-1291.
114. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A et al. Genetics and Outcome of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Nationwide French Series Comparing Children and Adults. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8: 554-562.
115. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Frémeaux-Bacchi V. et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum. Mutat.* 2007; 28: 222-234.
116. Geerdin LM, Westra D, Van Wijk JAE et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr. Nephrol.* 2012; 27: 1283-1291.
117. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F et al: Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 859-867.
118. Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1676-1687.
119. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23:1957-1972.
120. Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al: Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 687-696.
121. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship TH: Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br. J. Haematol.* 2010; 148: 37-47.
122. Loirat C, Garnier A, Sellier-Leclerc AL, Kwon T: Plasmatherapy in atypical hemolytic uremic syndrome. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36: 673-681.
123. Clark W. Thrombotic microangiopathy: current knowledge and outcomes with plasma exchange. *Semin. Dial.* 2012; 25: 214-219.
124. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina L, et al. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat. Rev. Nephrol.* 2012; 8:643-645.
125. Superintendencia de Servicios de Salud. Boletín Oficial N° 32.536. Resolución 1561/2012. Miércoles 5 de diciembre de 2012.
126. Schmidtko J, Peine S, El-Housseini Y, et al. Treatment of atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic microangiopathies: a focus on eculizumab. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 289- 299.
127. Ram S, Lewis L, Rice PA. Infections of People with Complement Deficiencies and Patients Who Have Undergone Splenectomy. *Clinical Microbiology Reviews* 2010; 23: 740-780.
128. Rathbone J, Kaltenthaler E, Richards A, et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS) *BMJ Open* 2013; 3: e003573.