

Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico

Diagnostic sensitivity of extended renal and hematologic criteria to define hemolytic uremic syndrome

Dr. Alejandro Balestracci^a, Dra. Luciana Meni Battaglia^a, Dr. Ismael Toledo^a,
Dra. Sandra M. Martín^a, Dra. Iris Puyol^a, Dra. Laura Beaudoin^a y Dra. Natalia L. Robledo^a

RESUMEN

Introducción. La definición habitual de síndrome urémico hemolítico causado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se basa en la presencia de anemia, plaquetopenia y elevación de los niveles séricos de creatinina, acompañadas o no de proteinuria y/o hematuria. La definición estricta solo acepta como criterio renal el aumento de la creatinina sérica. La definición amplia mantiene criterios renales flexibles, aunque reemplaza la anemia por hemólisis y acepta la caída brusca del recuento plaquetario como indicador de consumo plaquetario. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de dichas definiciones en pacientes con STEC-SUH como diagnóstico de egreso hospitalario.

Población y métodos. Revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con SUH. Se calculó la sensibilidad y el valor predictivo positivo con sus intervalos de confianza 95 % (IC95 %) de las tres definiciones en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia). Se utilizó la prueba de McNemar. **Resultados.** De 208 pacientes, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual; y 199, con la amplia (95,6 %). La sensibilidad resultó menor para la definición estricta (51,4 %; IC 95 %: 44,8-58,3), intermedia para la habitual (63,9%; IC95 %: 56,9-70,4) y mayor para la amplia (95,6 %; IC 95 %: 91,6-97,8); ($p < 0,001$).

Conclusión. Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso generalizado podría disminuir la demora diagnóstica.

Palabras clave: síndrome urémico hemolítico, trombocitopenia, lesión renal aguda, diagnóstico.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.238>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.238>

a. Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dr. Alejandro Balestracci:
abalestracci@yahoo.com.ar

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 18-10-2020

Aceptado: 12-1-2021

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico mediado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC-SUH) se presenta luego de un episodio de diarrea, habitualmente con sangre, y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo.^{1,2} Afecta en forma predominante a niños menores de cinco años, el compromiso renal está presente en todos los pacientes y también puede haber manifestaciones extrarrenales.¹ La mortalidad en la etapa aguda es del 3 %, principalmente por compromiso neurológico, y un tercio presenta secuelas alejadas, sobre todo renales.^{3,4} En Argentina, el SUH es una de las principales causas de lesión renal aguda y de trasplante renal en pediatría, y constituye un problema crítico para la salud pública con alto impacto social, sanitario y económico.^{3,5} Los registros oficiales muestran que es una enfermedad endémica, con la mayor incidencia en el mundo. El promedio de casos por año entre 2014 y 2018 fue de 337, y la incidencia en el año 2019 fue de 6,23 casos cada 100 000 menores de cinco años.⁶

La definición ideal de caso debería ser aquella que maximiza la inclusión de pacientes con STEC-SUH y minimiza la inclusión de quienes no lo tienen; sin embargo, si se tiene en cuenta la incidencia elevada en Argentina, la ausencia de tratamiento específico y la morbilidad también elevada, una definición muy sensible permitiría optimizar el manejo

Cómo citar: Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martín SM, et al. Sensibilidad diagnóstica de la ampliación de los criterios hematológicos y renales para la definición de síndrome urémico hemolítico. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):238-244.

clínico temprano y realizar intervenciones para reducir la diseminación bacteriana.⁷ Existen varias definiciones aceptadas,⁷⁻¹² con diferencias en algunos de sus criterios, pero aún no se ha determinado cómo afectan la capacidad diagnóstica a nivel local. El objetivo de este estudio fue estimar y comparar la sensibilidad diagnóstica de las tres definiciones más utilizadas en pacientes con diagnóstico de egreso hospitalario de STEC-SUH.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional analítico y transversal. La población de estudio estuvo conformada por las historias clínicas de los pacientes internados consecutivamente en un hospital pediátrico entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2019 que reunían los siguientes criterios: diagnóstico de egreso hospitalario de SUH y edad menor de 18 años. Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas con datos insuficientes y SUH atípico confirmado o sospechado, asociado a enfermedades sistémicas y/o a fármacos.

Las definiciones de caso de STEC-SUH incluyen tres dominios: renal, anemia y trombocitopenia.⁷⁻¹² En este estudio se considera el diagnóstico de egreso hospitalario como estándar de referencia y las definiciones a evaluar se denominaron: a) definición habitual, correspondió a la más utilizada,^{8,9} b) definición estricta, aquella con criterios más rígidos,^{7, 10, 11} y c) definición amplia, basada en criterios más flexibles¹² (Tabla 1).

Las variables evaluadas fueron la duración de la fase prodrómica, la presencia de diarrea acuosa o sanguinolenta, la edad y el sexo. Se registraron los siguientes parámetros de laboratorio en el momento en que fue consignado el diagnóstico de SUH en la historia clínica: hematocrito, recuento

de plaquetas, presencia de esquistocitos, niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y de creatinina, hematuria y/o proteinuria. En los pacientes sin análisis de orina, se consignó si existía anuria, y en los que, al momento del diagnóstico, presentaban hematocrito, creatinina y/o recuento de plaquetas normales, se registraron los días hasta que el hematocrito descendió por debajo del 30 %, la creatinina superó el valor límite y las plaquetas disminuyeron a menos de 150 000/mm³. Además, se registró si hubo rescate de microorganismo. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

Definiciones

El diagnóstico de infección por STEC se confirmó por al menos uno de los siguientes métodos: detección de los genes de la toxina Shiga 1 y 2 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), aislamiento de STEC en coprocultivo, y detección de toxina Shiga libre en materia fecal y/o detección de anticuerpos antilipopolisacáridos.² En los pacientes con resultados negativos y en ausencia de sospecha o confirmación de SUH atípico, se asumió un cuadro infeccioso causado por STEC. Se consideró la fase prodrómica como el período comprendido entre el primer día de diarrea y el diagnóstico de SUH.¹³

Para la demostración de anemia de origen mecánico, se consideró la presencia de esquistocitos en frotis de sangre periférica, y/o aumento de LDH sérica (menores de un año: > 580 UI/L, 1-9 años: > 500 UI/L y 10-19 años: > 330 UI/L) o ambos.¹⁴ El límite superior de creatinina (según el método de Jaffé) se estableció en 0,4 mg/dL para niños menores de un año y en 0,7 mg/dL para niños de entre 1 y 12 años.¹⁴ Se definió hematuria como el hallazgo en orina de más de cinco glóbulos rojos por campo y proteinuria a la positividad en la tira reactiva

TABLA 1. Criterios diagnósticos de las tres definiciones alternativas de síndrome urémico hemolítico

Definición	Criterio para anemia	Criterio para compromiso renal	Criterio para trombocitopenia
Estricta ^{7,10,11}	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad	< 150 000/mm ³
Habitual ^{8,9}	Hematocrito < 30 % con esquistocitos y/o LDH elevada	Creatinina sérica > límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm ³
Amplia ¹²	Hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada)	Creatinina sérica mayor al límite normal para la edad y/o hematuria y/o proteinuria	< 150 000/mm ³ o caída súbita > 50 %

LDH: enzima lactato-deshidrogenasa.

(+ o más).^{15,16} Las complicaciones extrarrenales evaluadas fueron el compromiso intestinal grave, afectación del sistema nervioso central, falla multiorgánica, daño cardíaco, lesión pancreática, alteraciones oculares y/o muerte.

Análisis estadístico

Las variables continuas carecieron de distribución normal (prueba de Shapiro-Wilk) y se expresaron como mediana (intervalo). Las variables categóricas se presentan como frecuencia de presentación y/o porcentaje, y se las comparó con la prueba de chi-cuadrado. Se calculó la sensibilidad diagnóstica y el valor

predictivo positivo con intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) de las definiciones de STEC-SUH mencionadas (estricta, habitual y amplia)⁷⁻¹² en función del diagnóstico de egreso de STEC-SUH (diagnóstico de referencia). Debido a que la población de estudio estuvo conformada por pacientes con diagnóstico confirmado, no se calculó la especificidad ni el valor predictivo negativo de las distintas definiciones. Las sensibilidades se compararon con la prueba de McNemar extendida según Hawass.¹⁷ Dado que el período de estudio abarcó 20 años, se dividió la muestra, de manera arbitraria, en dos subperíodos (antes y después de 2010) para investigar si hubo cambios en la sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones a lo largo del tiempo. Se utilizó el programa Statistix 7[®], con un valor de $p < 0,05$.

TABLA 2. Características de los pacientes con síndrome urémico hemolítico incluidos en este estudio

Característica	N (%)
	Mediana (intervalo)
Número de pacientes	208 (100)
Sexo (femenino/masculino)	100 (48) / 108 (52)
Edad (años)	2,08 (0,5-11,9)
Duración de la fase prodrómica (días)	5 (1-21)
Diarrea con sangre	173 (83)
Evidencia de infección por STEC	109 (52,4)
Necesidad de diálisis	102 (49)
Complicaciones extrarrenales	48 (23)
Muerte	5 (2,4)

Datos expresados como frecuencia de presentación (porcentaje) o mediana (intervalo) según corresponda.

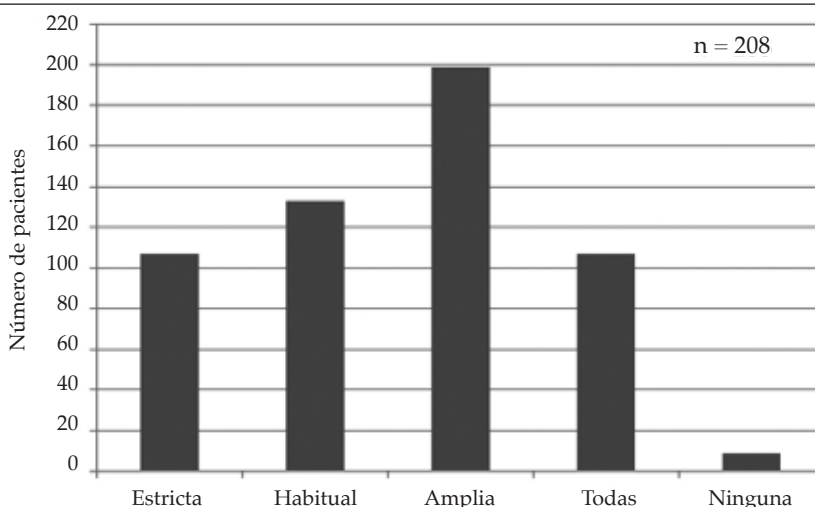
STEC: *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.

RESULTADOS

Durante el período de estudio, 210 pacientes egresaron del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" con diagnóstico de SUH; todos presentaban datos suficientes en las historias clínicas. Se excluyó del estudio a dos pacientes con SUH atípico. Las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos se resumen en la *Tabla 2*.

De los 208 sujetos estudiados, 107 (51,4 %) fueron identificados con la definición estricta, 133 (63,9 %) con la habitual y 199 con la amplia (95,6 %). Ciento siete pacientes cumplieron con las

FIGURA 1. Número de pacientes identificados con cada definición de síndrome urémico hemolítico, con todas y con ninguna de ellas



tres definiciones, determinado por el alcance de la definición estricta, en tanto que solo nueve no cumplieron con ninguna de las definiciones, que corresponde a los que no reunieron los criterios de la definición amplia (Figura 1). La ausencia de anemia (hematocrito < 30 %) fue el criterio no cumplido con mayor frecuencia, que impactó tanto en la definición estricta como en la habitual, ya que ambas lo incluyen (Tabla 3). Sesenta y tres

pacientes (30,2 %) no presentaban anemia, pero todos tenían hallazgos compatibles con hemólisis mecánica (esquistocitos y/o LDH elevada). De ellos, 59 desarrollaron anemia luego de dos días (intervalo: 1-5), en tanto que los cuatro restantes no tuvieron anemia durante todo el curso de la enfermedad. La ausencia de anemia al ingreso fue más frecuente en los pacientes con complicaciones extrarrenales y/o muerte (23/48 versus 40/160; $p = 0,002$). La elevación de la creatinina es un criterio solo en la definición estricta e impidió la clasificación adecuada de 40 casos (19,2 %); sin embargo, todos ellos tenían daño renal expresado por hematuria y/o proteinuria. Catorce de estos pacientes superaron el valor límite entre uno y tres días luego del diagnóstico, los 26 restantes mantuvieron valores normales hasta la resolución del cuadro agudo. A diferencia de lo observado con la ausencia de anemia, este criterio no se asoció con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte (6/48 versus 34/160; $p = 0,17$). En relación con los hallazgos en las muestras de orina, 17 pacientes presentaron hematuria aislada y 106 asociada a proteinuria; en los restantes casos no había resultados de orina debido a la presencia de anuria. Por último, 12 pacientes no presentaron trombocitopenia; pero en 3, pese a tener valores > 150 000/mm³, se constató un descenso > 50 % con respecto a los resultados de laboratorio del día previo. Un cuarto paciente presentó caída en el recuento plaquetario, aunque como sucedió luego de tres días de internación, no se lo consideró un

TABLA 3. Criterios no cumplidos en las definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Criterio no cumplido	Número de pacientes n = 208
Definición estricta	
Anemia	49
Anemia + creatinina elevada	14
Creatinina elevada	26
Trombocitopenia + creatinina normal	4
Trombocitopenia	8
Total de pacientes que no cumplen con la definición	101
Definición habitual	
Anemia	63
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Trombocitopenia	12
Total de pacientes que no cumplen con la definición	75
Definición amplia	
Hemólisis mecánica	0
Compromiso renal (creatinina elevada y/o hematuria y/o proteinuria)	0
Consumo de plaquetas	9
Total de pacientes que no cumplen con la definición	9

TABLA 4. Sensibilidad diagnóstica de las distintas definiciones de síndrome urémico hemolítico evaluadas

Definición	Pacientes correctamente identificados, sensibilidad diagnóstica y valor predictivo positivo		
	Período 2000-2019 n = 208	Período 2000-2009 n = 122	Período 2010-2019 n = 86
Estricta	n: 107 (51,4 %) S: 51,4 % (IC 95 %: 44,4-58,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 95,6-100)	n: 62 (50,8) S: 50,8 % (IC 95 %: 41,6-59,9) VPP: 100 % (IC 95 %: 92,7-100)	n: 45 (52,3) S: 52,3 % (IC 95 %: 41,3-63,1) VPP: 100 % (IC 95 %: 90,2-100)
Habitual	n: 133 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 56,9-70,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96,5-100)	n: 78 (63,9) S: 63,9 % (IC 95 %: 54,7-72,3) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,1-100)	n: 55 (64) S: 63,9 % (IC 95 %: 52,8-73,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 91,8-100)
Amplia	n: 199 (95,6) S: 95,6 % (IC 95 %: 91,6-97,8) VPP: 100 % (IC 95 %: 97,6-100)	n: 117 (95,9) S: 95,9 % (IC 95 %: 90,2-98,4) VPP: 100 % (IC 95 %: 96-100)	n: 82 (95,3) S: 95,3 % (IC 95 %: 87,8-98,5) VPP: 100 % (IC 95 %: 94,4-100)

N: número de pacientes; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

Período 2000-2019: definición estricta versus habitual ($p < 0,001$); habitual versus amplia ($p < 0,001$).

Período 2000-2009: definición estricta versus habitual ($p < 0,001$); habitual vs. amplia ($p < 0,001$).

Período 2010-2019: definición estricta versus habitual ($p = 0,004$); habitual vs. amplia ($p < 0,001$).

Período 2000-2009 versus período 2010-2019: estricta ($p = 0,83$); habitual ($p = 0,99$); amplia ($p = 1,00$).

descenso brusco. En consecuencia, solo nueve pacientes no fueron alcanzados por la definición amplia (todos con valores $>150\,000/\text{mm}^3$ de plaquetas y sin caída brusca del recuento).

La sensibilidad diagnóstica resultó menor para la definición estricta, intermedia para la habitual y mucho mayor para la amplia, con diferencias significativas entre ellas. Por otro lado, al hacer un corte en la mitad del período analizado, se observó que la sensibilidad de las tres definiciones fue similar (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

Una barrera potencial para el manejo adecuado del STEC-SUH es la incertidumbre que puede existir entre las distintas definiciones de caso comúnmente aceptadas. Esto es relevante porque muchos pacientes consultan varias veces antes del diagnóstico, el cual es relativamente sencillo porque se basa en pruebas de laboratorio que suelen estar disponibles.¹⁸ En este estudio, se observó una diferencia grande en sus sensibilidades, que varió de 51,4 % en la definición estricta a 95,6 % en la más flexible. Dado que solo se incluyeron pacientes con diagnóstico de certeza de STEC-SUH, no se calcularon sus especificidades; sin embargo, debido a la prevalencia elevada de esta enfermedad en Argentina, el uso de una definición muy sensible parece razonable. Desde el punto de vista clínico, es importante que el diagnóstico se establezca lo antes posible para indicar la hospitalización del paciente para que se instauren, de manera oportuna, las medidas de sostén necesarias.^{7,19} Tanto la definición estricta como la habitual exigen la presencia de anemia,⁷⁻¹¹ su ausencia fue la causa más frecuente de falla diagnóstica en toda la serie. El hematocrito elevado refleja deshidratación secundaria a pérdidas gastrointestinales, hecho que se ha observado en más de un tercio de los pacientes al momento de la internación.²⁰ De manera remarcable, la hemoconcentración se asocia a mal pronóstico,^{3,21-23} como se confirma en la serie que aquí se presenta: su hallazgo muestra una asociación significativa con la presencia de complicaciones extrarrenales y/o muerte. Por lo tanto, dado que los pacientes más graves no suelen presentar anemia al inicio del cuadro,^{3,21-23} estas definiciones puede demorar el reconocimiento de la enfermedad, con la consiguiente pérdida de la mejor oportunidad de tratamiento (por ejemplo, la corrección rápida de la volemia que ha demostrado ser eficaz en disminuir los requerimientos de diálisis y la mortalidad) y/o el traslado a centros de alta

complejidad.^{24,25} El reemplazo de la anemia como requisito indispensable por el hallazgo de hemólisis mecánica demostrable por la presencia de esquistocitos y/o aumento de LDH podría facilitar el diagnóstico temprano de la enfermedad.¹² El consumo de haptoglobina también puede utilizarse para el mismo fin;¹² sin embargo, en este estudio no se evaluó porque esta determinación no se realiza de manera sistemática en el hospital.

La definición estricta es aún menos sensible que la habitual porque, además del obstáculo que representa la anemia, requiere como criterio renal el aumento de la creatinina.^{7,10,11} Debe considerarse que, en casos leves o diagnosticados en etapas muy tempranas, puede ser difícil documentar cierto grado de lesión renal, porque los niveles de creatinina pueden estar dentro del rango normal a pesar de un aumento de más del 50 % con respecto al valor inicial, que suele desconocerse.²⁶ Además, muchos niños tienen hipoalbuminemia secundaria a una ingestión baja de proteínas los días previos; esta situación de hipercatabolismo también puede acompañarse de valores de creatinina engañosamente bajos.^{27,28} En la casuística de los autores, casi el 20 % de los pacientes tenían niveles normales de creatinina al momento de la internación, lo que hubiera impedido una clasificación adecuada. A diferencia de lo que ocurrió con la anemia, que apareció en 59 casos durante el curso de la enfermedad, 26 casos mantuvieron niveles normales de creatinina hasta el alta. En cambio, la incorporación de los hallazgos urinarios (hematuria y/o proteinuria) al dominio renal, como lo hace la definición habitual,^{8,9} permitió identificar 26 pacientes más, lo que aumentó de manera significativa la sensibilidad diagnóstica. De manera similar, la definición amplia también incorpora los hallazgos urinarios con la consiguiente mejora de la sensibilidad.¹² Dado que la orina puede contaminarse en pacientes con diarrea y que la hemoglobinuria detectada por tira reactiva puede representar hemoglobina intravascular libre filtrada o mioglobinuria, algunos autores observaron que el criterio renal basado en los niveles de creatinina es más específico.²⁸ En los pacientes incluidos en este trabajo, se consideró la hematuria en relación con el sedimento urinario y, si bien no se evaluó la especificidad, los autores creemos que la presencia concomitante de los otros criterios (hemólisis y trombocitopenia) en un niño (en general menor de 5 años) con antecedente de diarrea con sangre sumado al contexto epidemiológico local, debe inducir una

sospecha elevada de diagnóstico de STEC-SUH. La imposibilidad de recolectar orina por anuria no afectó la capacidad diagnóstica porque todos los pacientes anúricos tenían niveles elevados de creatinina y cumplían, de esta manera, el criterio renal.

Por último, la definición amplia presentó una excelente sensibilidad, ya que no exige la presencia de anemia ni de niveles elevados de creatinina,¹² solo nueve pacientes no fueron alcanzados por esta definición (y, en consecuencia, por ninguna) debido a la ausencia de trombocitopenia o imposibilidad de documentar un descenso brusco del recuento plaquetario al momento de la consulta. La ampliación de este criterio al incorporar el descenso brusco del recuento permitió clasificar de manera adecuada a tres pacientes adicionales con recuentos normales, pero en los que se pudo constatar dicho descenso. Los nueve pacientes que no pudieron ser identificados con la definición más flexible mantuvieron recuentos de plaquetas normales durante toda la internación y, aunque en uno de ellos se documentó un descenso > 50 %, dado que ocurrió luego de tres días, no se lo consideró como súbito. La ausencia de trombocitopenia es un hallazgo infrecuente (6-11 %) ^{12,29,30} en niños con STEC-SUH y se debe a que, en ocasiones, la caída de plaquetas es transitoria y, por lo tanto, no se detecta.³¹ Además, la ausencia de este criterio podría tener poco impacto clínico, ya que suele observarse en pacientes con formas leves de la enfermedad.^{32,33} Algunos autores también proponen el aumento de la fracción de formas inmaduras (> 3 %) como marcador de consumo de plaquetas;¹² este parámetro no fue estudiado en los pacientes de esta serie. Por último, y no menos importante, desde el punto de vista epidemiológico también es relevante disponer de una definición altamente sensible para implementar, de manera oportuna, medidas de aislamiento destinadas a limitar la diseminación bacteriana.⁷

Si bien el número de pacientes analizados en este estudio es grande, merecen mencionarse algunas limitaciones. En primer lugar, solo se incluyeron pacientes con SUH confirmado, por lo que no se evaluó la especificidad; sin embargo, debido a la gravedad de esta enfermedad, conocer la sensibilidad de las distintas definiciones puede ser importante para reducir al mínimo el número de pacientes no detectados oportunamente, sobre todo en países con incidencia elevada, como el caso de Argentina. Un estudio realizado en Italia demostró que, al momento de la internación, 25 % de los pacientes no tenía anemia, 14 %

presentaba niveles normales de creatinina y 11 % carecía de trombocitopenia; notablemente, ninguno recibió un diagnóstico diferente en los días subsiguientes.¹² Otra limitación potencial del trabajo es que, durante el extenso período estudiado, haya habido variaciones en la cantidad de pacientes identificados con las distintas definiciones, con la consiguiente alteración de la sensibilidad de estas (por ejemplo, en los últimos años hubo un mayor reconocimiento de la forma de presentación sin anemia).^{21,34} Sin embargo, este supuesto fue descartado, ya que no se observaron diferencias al dividir la muestra en dos períodos de extensión similar.

CONCLUSIÓN

Las distintas definiciones de STEC-SUH presentaron diferencias significativas en la sensibilidad diagnóstica. Dado que la definición amplia alcanzó una sensibilidad superior al 95 %, su uso generalizado podría disminuir la demora diagnóstica. ■

REFERENCIAS

1. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol*. 2019;34(12):2495-507.
2. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta GA. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)*. 2006;66 Suppl 3:27-32.
3. Alconcher LF, Coccia PA, Suarez ADC, Monteverde M, et al. Hyponatremia: a new predictor of mortality in patients with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1791-8.
4. Grisaru S. Management of hemolytic-uremic syndrome in children. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:231-9.
5. Caletti MG, Petetta D, Jaitt M, Casaliba S, Gimenez A. Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del síndrome urémico hemolítico en sus distintas etapas evolutivas. *Medicina (B Aires)*. 2006; 66 (Supl. 3):22-6.
6. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. 2014;SE30(222). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin%20Integrado%20De%20Vigilancia%20N222-SE30.pdf>
7. Freedman SB, Eltorki M, Chui L, Xie J, et al. Province-Wide Review of Pediatric Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Case Management. *J Pediatr*. 2017;180:184-90.e1.
8. Argentina. Ministerio de Salud. Boletín Integrado de Vigilancia. Edición ampliada. 2020;SE2(481). [Consulta: Septiembre de 2020]. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/biv_481_edicion_ampliada.pdf
9. Adragna M, Balestracci A. Microangiopatía trombótica en pediatría. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:171-80.
10. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins S, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005;115(6):e673-80.
11. Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, von Eiff C, et al. Shiga toxin-mediated hemolytic uremic syndrome: time to change the diagnostic paradigm?. *PLoS One*. 2007;2(10):e1024.

12. Ardissino G, Possenti I, Tel F, Testa S, Paglialonga F. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2014;25(2):e29.
13. Davis TK, McKee R, Schnadower D, Tarr PI. Treatment of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2013;27(3):577-97.
14. Díaz Moreno A, Gálvez H. Valores normales de laboratorio. En: Ferraris JR, Briones Orfila L (eds). *Nefrología Pediátrica*. 3ra ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2017:599-608.
15. Meyers KE. Evaluation of hematuria in children. *Urol Clin North Am.* 2004;31(3):559-73.
16. Bergstein J. A practical approach to proteinuria. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(8):697-700.
17. Hawass NE. Comparing the sensitivities and specificities of two diagnostic procedures performed on the same group of patients. *Br J Radiol.* 1997;70(832):360-6.
18. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Alvarado C. Prodromal Phase of Hemolytic Uremic Syndrome Related to Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: The Wasted Time. *Pediatr Emerg Care.* 2019 [published online ahead of print, 2019 Jul 8].
19. McKee RS, Schnadower D, Tarr PI, Xie J, et al. Predicting Hemolytic Uremic Syndrome and Renal Replacement Therapy in Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*-infected Children. *Clin Infect Dis.* 2020;70(8):1643-51.
20. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Dehydration at admission increased the need for dialysis in hemolytic uremic syndrome children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1407-10.
21. Ardissino G, Daccò V, Testa S, Felice Civitillo C, et al. Hemoconcentration: a major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(2):345-52.
22. Mody RK, Gu W, Griffin PM, Jones T, et al. Postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in United States children: clinical spectrum and predictors of in-hospital death. *J Pediatr.* 2015;166(4):1022-9.
23. Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(2):229-33.
24. Ardissino G, Tel F, Possenti I, Testa S, et al. Early Volume Expansion and Outcomes of Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20152153.
25. Bonany P, Bilkis MD, Iglesias G, Braun A, et al. Fluid restriction versus volume expansion in children with diarrhea-associated HUS: a retrospective observational study. *Pediatr Nephrol.* 2020;36(1):103-9.
26. Grisar S, Midgley JP, Hamiwka LA, Wade AW, Samuel SM. Diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome in southern Alberta: A long-term single-centre experience. *Paediatr Child Health.* 2011;16(6):337-40.
27. Serebruany VL, Christenson MJ, Pescetti J, McLean RH. Hypoproteinemia in the hemolytic-uremic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol.* 1993;7(1):72-3.
28. Tarr GAM, Oltean HN, Phipps AI, Rabinowitz P, Tarr PI. Case definitions of hemolytic uremic syndrome following *Escherichia coli* O157:H7 infection vary in validity. *Int J Med Microbiol.* 2018;308(8):1121-7.
29. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics.* 1994;94(1):35-40.
30. Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Sparta G, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: a nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr.* 2010;169(5):591-8.
31. Johnson S, Mark Taylor CM. Hemolytic Uremic Syndrome. En: Avner ED, Harmon WH, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2009:1155-80.
32. Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl.* 2009;112(S29-32).
33. Balestracci A, Toledo I, Meni Battaglia L, de Lillo L, et al. Postdiarrhoeal haemolytic uremic syndrome without thrombocytopenia. *Nefrologia.* 2017;37(5):508-14.
34. Balestracci A, Martin SM, Toledo I. Hemoconcentration in hemolytic uremic syndrome: time to review the standard case definition? *Pediatr Nephrol.* 2015 Feb;30(2):361.

Archivos hace 75 años



El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.