

Original breve

Síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea sin trombocitopenia

Alejandro Balestracci^{a,*}, Ismael Toledo^a, Luciana Meni Battaglia^a, Leonardo de Lillo^b, Natalia More^b, Gabriel Cao^c y Caupolicán Alvarado^a

^a Unidad de Nefrología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Pediatría, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^c División de Patología, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de julio de 2016

Aceptado el 10 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Síndrome urémico hemolítico

Atrombocitopenia

Escherichia coli

Niños

R E S U M E N

Antecedentes: La presencia de trombocitopenia es una marca distintiva del síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea (SUH D+); sin embargo, puede ser transitoria y, por lo tanto, no ser detectada. Existe limitada información sobre la prevalencia y el curso de la enfermedad en niños con SUH D+ sin trombocitopenia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de SUH D+ sin trombocitopenia y describir las características clínicas de una serie de niños con esta particularidad.

Pacientes y métodos: Fueron revisadas las historias clínicas de los pacientes con SUH D+ internados entre 2000 y 2016 para identificar a aquellos sin trombocitopenia ($> 150.000 \text{ mm}^3$). De los casos seleccionados se recolectaron las variables demográficas, clínicas y de laboratorio, las cuales fueron analizadas descriptivamente.

Resultados: De 161 pacientes internados durante el periodo de estudio se identificaron 9 sin trombocitopenia (5,6%). La mediana de la edad al diagnóstico fue de 17 meses (7-32) y la de la duración del periodo prodrómico, de 15 días (7-21). Ocho pacientes mantuvieron diuresis normal y uno requirió diálisis. Ningún paciente presentó compromiso extrarrenal severo y/o hipertensión arterial.

Conclusiones: La prevalencia de SUH D+ sin trombocitopenia fue del 5,6% y la mayoría de los casos fueron leves; sin embargo, el requerimiento de diálisis en uno de ellos señala que la normalización del recuento de plaquetas no siempre es un marcador preciso de resolución de la enfermedad. Nuestros resultados también confirman que el momento de presentación de los pacientes con SUH D+ sin trombocitopenia está usualmente alejado de los primeros síntomas intestinales, por lo que es necesario un alto índice de sospecha diagnóstica.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abalestracci@yahoo.com.ar (A. Balestracci).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.12.009>

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Postdiarrhoeal haemolytic uraemic syndrome without thrombocytopenia

ABSTRACT

Keywords:

Haemolytic uraemic syndrome
Non-thrombocytopenia
Escherichia coli
Children

Background: Thrombocytopenia is a hallmark of postdiarrhoeal haemolytic uraemic syndrome (D+ HUS), although it can be transient and therefore undetected. There is scarce information regarding the prevalence and the course of the disease in children with D+ HUS without thrombocytopenia.

Objective: To determine the prevalence of D+ HUS without thrombocytopenia and to describe the clinical characteristics of a series of children with this condition.

Patients and methods: The medical records of patients with D+ HUS hospitalised between 2000 and 2016 were reviewed to identify those without thrombocytopenia ($> 150,000 \text{ mm}^3$). Demographic, clinical and laboratory parameters of the selected cases were collected and descriptively analysed.

Results: Nine cases (5.6%) without thrombocytopenia were identified among 161 patients hospitalised during the study period. Median age at diagnosis was 17 months (7-32) and median prodromal symptom duration was 15 days (7-21). Eight patients maintained normal urine output while the remaining one required dialysis. No patient presented with severe extrarenal compromise and/or hypertension.

Conclusions: The prevalence of non-thrombocytopenic D+ HUS was 5.6% and most cases occurred with mild forms of the disease; however, the need for dialysis in one of them indicated that normalisation of platelet count is not always an accurate marker for disease remittance. Our results also confirm that the time of onset of D+ HUS in patients without thrombocytopenia is usually delayed with respect to the initial intestinal symptoms; thus, heightened diagnostic suspicion is necessary.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea (SUH D+) es una de las principales causas de daño renal agudo en pediatría^{1,2}. Es mediado por cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga (STEC), la cual produce daño endotelial directo induciendo agregación plaquetaria y formación de trombos que ocluyen la microvasculatura de órganos vitales como el riñón^{1,2}. El diagnóstico de SUH D+ se basa en la presencia de pródrómo diarreico asociado a anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo¹⁻³. En raras ocasiones, la trombocitopenia puede ser transitoria y, por lo tanto, no ser detectada en los exámenes de laboratorio⁴. Dado que existe escasa información sobre las características clínicas de los niños con SUH D+ sin trombocitopenia, el objetivo de este estudio es describir el curso clínico de una serie de pacientes con esta particularidad.

Pacientes y métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los niños internados con diagnóstico de SUH D+ en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre los años 2000 y 2016 para identificar a aquellos sin trombocitopenia. Posteriormente, de las historias clínicas seleccionadas se extrajeron las siguientes variables: edad, género, días de evolución entre el primer síntoma y el diagnóstico de SUH D+, signos y síntomas de la

fase prodrómica, hemograma al ingreso (recuento de glóbulos blancos y de plaquetas, hematocrito y hemoglobina), recuento mínimo de plaquetas y su porcentaje de descenso en relación con el valor inicial, creatinina sérica máxima y severidad del daño renal agudo, número de transfusiones de glóbulos rojos recibidas, necesidad y días de diálisis, presencia de manifestaciones extrarrenales severas y/o de hipertensión arterial, y aislamiento etiológico. Además, se registró el tiempo de seguimiento luego de la etapa aguda y la situación renal en el momento del último control.

El estudio fue aprobado por los comités de investigación y de ética de nuestra institución.

Definiciones

Se definió SUH D+ como la presencia de pródrómo diarreico asociado a trombocitopenia ($< 150.000 \text{ mm}^3$), anemia hemolítica microangiopática aguda (hemoglobina $<$ percentil 3 para edad y sexo con presencia de esquistocitos en el extendido de sangre periférica, prueba de Coombs negativa y aumento de lactato deshidrogenasa) y compromiso renal expresado por hematuria y proteinuria con o sin aumento de creatinina para la edad¹⁻³. Se consideraron casos sin trombocitopenia aquellos que en ninguna determinación durante la internación presentaron un recuento plaquetario $< 150.000 \text{ mm}^3$ pero que reunían los restantes criterios⁵. Los recuentos de plaquetas en todos los casos fueron determinados por métodos automatizados y posteriormente confirmados por visualización directa

del extendido de sangre periférica por hematólogos pediátricos de nuestro hospital.

El diagnóstico etiológico se basó en la identificación de STEC o de toxina Shiga en materia fecal y/o en la positividad de anticuerpos contra polisacáridos de los serotipos de STEC más comunes⁶. Dado que nuestro país presenta la mayor incidencia mundial de SUH D+ y que la identificación etiológica en nuestro medio varía entre el 32 y el 54%, también fueron considerados como mediados por STEC aquellos que presentaron pródromo diarreico aun sin rescate de germen^{6,7}. Fueron excluidos los pacientes con SUH familiar o recurrente y los asociados a causas específicas, como desregulación del sistema del complemento, sida, fármacos e infección neumocócica⁸.

Se consideró compromiso extrarrenal grave la presencia de manifestaciones neurológicas como depresión del sensorio, convulsiones o coma, e intestinales como invaginación intestinal, perforación o colitis isquémica⁹⁻¹¹.

Se consideró hipertensión arterial el registro con esfigmógrafo de tensión sistólica y/o diastólica mayor al percentil 95 para edad, talla y sexo según los valores de referencia¹².

Las indicaciones de diálisis fueron anuria > 24 h, alteraciones electrolíticas intratables e hipervolemia^{13,14}.

La determinación de creatinina se realizó con el método colorimétrico de Jaffé y se estimó el filtrado glomerular (FGe) con la fórmula de Schwartz utilizando el valor máximo de creatinina¹⁵. La severidad del daño renal agudo fue estratificada de acuerdo con los criterios de RIFLE pediátricos (*riesgo* descenso del FGe > 25%; *lesión* > 50% y *fracaso* > 75%), asumiendo como FGe basal 100 ml/min/1,73 m² ya que, como suele suceder en niños con daño renal agudo, se desconocía la función renal previa a la internación¹⁶.

Se consideró ritmo diurético normal la diuresis > 1 ml/kg/h¹⁷.

Se consideró hematuria la presencia de más de 5 hematíes por campo (con objetivo de 400 aumentos) en orina fresca centrifugada¹⁸.

La presencia de proteinuria se determinó mediante tira reactiva, considerando como resultado positivo la presencia de 1+ o más en la escala colorimétrica¹⁸.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables recolectadas; las continuas se expresaron, según el tipo de distribución (test de Shapiro-Wilk), como mediana (intervalo) o media (desviación estándar), y las categóricas, como frecuencia de presentación. Se utilizó el programa Statistix ver. 7 (IBM version; Analytical Software, Tallahassee, FL, EE. UU.).

Resultados

Durante el periodo comprendido entre los años 2000 y 2016 se internaron en nuestro hospital 161 niños con SUH D+, entre los que se identificaron 9 sin trombocitopenia (prevalencia 5,6%).

La mediana de la edad al diagnóstico fue de 17 meses (7-32), y la de la duración del periodo prodrómico, de 15 días (7-21). Cuatro pacientes no presentaron descenso del recuento plaquetario en relación con el del ingreso y en los 5 restantes la

media de descenso fue de 30 ± 17%); pero todos mantuvieron valores superiores a 150.000 mm³ durante toda la internación. La mediana de transfusiones de glóbulos rojos fue de 1 (0-2) y ningún paciente presentó compromiso extrarrenal severo y/o hipertensión arterial. En cuanto a la severidad del fallo renal de acuerdo con los criterios de RIFLE pediátrico, en 3 casos no se observó daño renal agudo (aunque presentaron hematuria y proteinuria como expresión de afección renal), 2 correspondieron a la categoría *riesgo*, 2 a *lesión* y 2 a la de *fracaso*. Ocho presentaron ritmo diurético normal y una niña que se presentó con anuria y fallo renal severo (creatinina 8,1 mg/dl al ingreso) necesitó diálisis peritoneal. Esta no tenía antecedentes de enfermedad renal ni había recibido fármacos durante la fase prodrómica; sus niveles de C3 (89 mg/dl) y C4 (20 mg/dl) fueron normales y no se detectaron agentes bacterianos ni virales en sangre. Asimismo, la búsqueda de toxina Shiga y el cultivo de materia fecal resultaron negativos. La ecografía reveló riñones hiperecogénicos de tamaño normal. Dada la ausencia de trombocitopenia junto con la severidad del fallo renal y ante la falta de identificación etiológica se realizó una biopsia renal que confirmó el diagnóstico de microangiopatía trombótica. Sus principales hallazgos fueron engrosamiento y disrupción de las paredes capilares glomerulares, mesangiolisis focal y dilatación aneurismática de los capilares glomerulares; necrosis tubular aguda parcheada y edema intersticial que comprometía menos del 5% de la muestra. Las arterias y las arteriolas no presentaban cambios. Por inmunofluorescencia se identificaron trombos de fibrina (fig. 1). Necesitó 7 días de diálisis y 2 transfusiones de glóbulos rojos durante la internación, siendo dada de alta en buen estado clínico y con función renal en progresiva mejoría (creatinina 1,19 mg/dl). Durante el seguimiento ambulatorio se recibió el resultado positivo para anticuerpos polisacáridos contra *Escherichia coli* O145 y se normalizó la función renal (creatinina 0,3 mg/dl). La tabla 1 detalla las características demográficas y clínicas de los pacientes descritos y la tabla 2, los hallazgos de laboratorio durante la fase aguda.

Superada la etapa aguda, los pacientes fueron seguidos durante 2 años (1,5-4) y todos presentaban FGe normal, orina sin proteinuria ni hematuria y tensión arterial normal.

Discusión

La presencia de trombocitopenia es una marca distintiva del SUH D+; sin embargo, puede ser transitoria y, por lo tanto, no ser detectada⁴. Existe limitada información sobre la prevalencia de SUH D+ sin trombocitopenia y además el curso de la enfermedad en estos pacientes no ha sido descrito en detalle. Schifferli et al.¹⁹ encontraron en una cohorte de 102 pacientes con SUH D+ que 7 de ellos (6,8%) carecían de trombocitopenia, una prevalencia similar (6%) a la observada por Siegler et al.²⁰ en 157 casos (89% con pródromo diarreico). De forma coincidente, en nuestra serie de 161 niños la prevalencia de formas atrombocitopénicas fue del 5,6%. Estos resultados difieren de lo observado por Giménez Llord et al.²¹, quienes notaron una prevalencia menor (un caso entre 51 niños, 2%), y con lo comunicado por Ardissino et al.²², quienes encontraron esta condición en el 11% de sus casos, aunque debe aclararse que en este último estudio dicho porcentaje corresponde al

Tabla 1 – Características demográficas y clínicas de niños con síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea sin trombocitopenia

Caso	Edad (meses)	Género (F/M)	Duración de la fase prodrómica (días)	Síntomas de la fase prodrómica	TGR (número)	Diálisis (días)	Compromiso Extrarrenal grave	TA máxima (mmHg)	Etiología
1	8	F	15	Diarrea con sangre Palidez	0	–	–	95/50	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 y Stx2 en materia fecal
2	26	F	15	Diarrea con sangre Fiebre Palidez	1	–	–	90/60	–
3	7	M	15	Diarrea con sangre Fiebre Palidez	1	–	–	85/60	–
4	7	M	8	Diarrea sin sangre Palidez	1	–	–	90/60	–
5	26	M	7	Diarrea con sangre Palidez	2	–	–	85/50	–
6	17	M	15	Diarrea sin sangre Vómitos	1	–	–	95/50	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 y Stx2 en materia fecal
7	32	M	21	Dolor abdominal Diarrea sin sangre Fiebre Palidez	0	–	–	90/60	Stx2 en materia fecal
8	24	F	15	Diarrea sin sangre Palidez	2	7	–	90/50	Anticuerpos contra polisacáridos de <i>Escherichia coli</i> O145
9	8	M	10	Diarrea con sangre	1	–	–	80/50	–

F: femenino; M: masculino; TA: tensión arterial; TGR: transfusión de glóbulos rojos; Stx: toxina Shiga.

Tabla 2 - Parámetros de laboratorio durante el periodo agudo en niños con síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea sin trombocitopenia

Caso	Proteinuria	Hemáties en orina	GB al ingreso (mm ³)	HTO (%) al ingreso	Hb (g/dl) al ingreso	Plaquetas al ingreso (mm ³)	Recuento mínimo de plaquetas (mm ³)	LDH máxima (U/l)	Creatinina máxima (mg/dl)	FGe mínimo (ml/min/1,73 m ²)
1	+++	>15	6.900	19	5,9	599.000	599.000	1.340	0,3	109
2	+++	10-15	13.700	28	9,6	309.000	309.000	1.200	0,9	56
3	++	8-0	27.200	18	6	350.000	151.000	1.560	1,1	26
4	++	10-15	12.000	19	7,1	374.000	374.000	1.180	0,34	90
5	+++	25	15.800	16,5	5	199.000	153.000	1.845	2,2	23
6	+	6-8	8.500	23	7,7	435.000	388.000	1.500	0,66	65
7	+++	15	11.200	21	6,9	374.000	278.000	1.460	0,6	81
8	+++	15-20	13.300	18	6,3	570.000	360.000	1.494	8,1	6
9	+	6	14.800	22	7,1	250.000	250.000	1.230	1	37

FGe: filtrado glomerular estimado; GB: glóbulos blancos; Hb: hemoglobina; HTO: hematocrito; LDH: lactato deshidrogenasa.

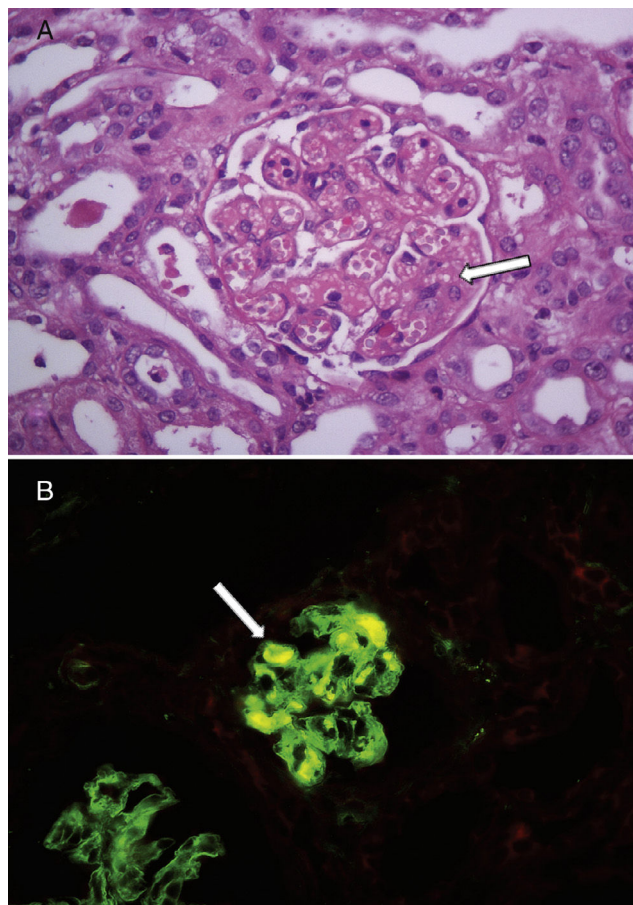


Figura 1 - Hallazgos en la histología renal de un niño con síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea sin trombocitopenia.
A: glomerulos renales con dilatación de capilares y mesangiolisis (flecha blanca). Hematoxilina y eosina, ×400.
B: la inmunofluorescencia mostró trombos de fibrina en algunos glomerulos (flecha blanca), ×400.

de los pacientes con recuentos de plaquetas $>150.000 \text{ mm}^3$ en el momento del ingreso, pero no especifica si disminuyeron posteriormente durante el curso de la enfermedad. Finalmente, en Argentina, López et al.⁵ encontraron entre 254 niños con diarrea sanguinolenta que 6 desarrollaron SUH y que 14 presentaron «formas incompletas» (no reunían los 3 criterios diagnósticos), siendo en 3 de ellos la ausencia de trombocitopenia el criterio ausente. Es interesante, además, el caso comunicado por Meier et al. de un niño con diarrea por STEC, quien desarrolló anemia microangiopática sin compromiso renal ni trombocitopenia. Los autores especularon que la toxina Shiga podría producir daño directo en la membrana del eritrocito como una posible explicación de dicha presentación²³.

Según nuestro conocimiento, esta es la primera serie de casos que describe específicamente el curso de la enfermedad de los pacientes con SUH D+ sin trombocitopenia. La mediana de edad del grupo estudiado (17 meses) es consistente con la de los niños que reúnen todos los criterios diagnósticos⁶. Una característica a destacar es que la mediana de días entre

el primer síntoma y el diagnóstico (15 días) fue mayor de lo habitual (la mediana es aproximadamente de 7 días)²⁴. El diagnóstico tardío podría explicar la ausencia de trombocitopenia; es posible que los niños aquí estudiados hayan presentado trombocitopenia de forma transitoria, pero que en el momento de realizarse las pruebas de laboratorio se haya detectado el rebote del recuento plaquetario²⁴. Aún más, en ningún paciente se observó un descenso por debajo de 150.000 mm³ ni tampoco hubo reducciones bruscas del recuento plaquetario en relación con el valor inicial (el promedio de descenso fue del 30%). Además, el diagnóstico tardío también pudo haber sido responsable del bajo aislamiento de STEC en materia fecal en nuestros pacientes³, que solo fue posible en 3 de 9 casos, aunque la tasa de rescate se encuentra dentro de la habitual en nuestro medio^{6,7}.

En el SUH D+ la normalización del recuento de plaquetas comúnmente precede a la recuperación de la función renal; de hecho, el momento de alcanzar un recuento > 150.000 mm³ fue propuesto como un marcador indirecto de resolución del proceso microangiopático⁸. En concordancia, ha sido postulado que estos casos tardíos sin trombocitopenia son usualmente leves²⁴. Nuestros resultados confirman dicho supuesto: ningún paciente presentó compromiso extrarrenal grave y, si bien la severidad del daño renal agudo fue variable, 8 de 9 conservaron un adecuado ritmo diurético sin necesidad de diálisis; una tasa menor a la previamente comunicada en niños con SUH D+^{13,14,25}. Además, ningún paciente presentaba signos de secuela renal en el momento del último control.

En conclusión, la prevalencia de SUH D+ sin trombocitopenia fue del 5,6% y la mayoría de los casos fueron leves; sin embargo, dado que un paciente requirió diálisis merece destacarse que la normalización del recuento de plaquetas no siempre es un marcador preciso de resolución de la enfermedad. Adicionalmente, nuestros resultados demuestran que el momento de presentación de los casos de SUH D+ con recuentos de plaquetas normales está usualmente alejado de los primeros síntomas intestinales, por lo que es necesario un alto índice de sospecha diagnóstica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

- Scheiring J, Rosales A, Zimmerhackl LB. Clinical practice. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169:7-13.
- Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1749-60.
- Davis TK, van de Kar NC, Tarr PI. Shiga toxin/verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections: Practical clinical perspectives. *Microbiol Spectr*. 2014;2: EHEC-0025-2014.
- Avner ED, Harmon WH, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*, 6th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1155-80.
- López EL, Contrini MM, Devoto S, de Rosa MF, Graña MG, Aversa L, et al. Incomplete hemolytic-uremic syndrome in Argentinean children with bloody diarrhea. *J Pediatr*. 1995;127:364-7.
- Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta G. 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.
- Rivero M, Passucci J, Lucchesi P, Signorini M, Alconcher L, Rodríguez E, et al. Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in two regions of Buenos Aires Province. *Medicina (B Aires)*. 2013;73:127-35.
- Ardissino G, Daccò V, Testa S, Civitillo CF, Tel F, Possenti I, et al. Hemoconcentration: A major risk factor for neurological involvement in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2015;30:345-52.
- Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, Charbit M, Launay EA, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1218-28.
- Bauer A, Loos S, Wehrmann C, Horstmann D, Donnerstag F, Lemke J, et al. Neurological involvement in children with *E. coli* O104:H4-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1607-15.
- Rahman RC, Cobeñas CJ, Drut R, Amoreo OR, Ruscasso JD, Spizzirri AP, et al. Hemorrhagic colitis in postdiarrheal hemolytic uremic syndrome: Retrospective analysis of 54 children. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:229-33.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 2 Suppl 4th Report:555-76.
- Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: Long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:156-60.
- Adragna M, Balestracci A, García Chervo L, Steinbrun S, Delgado N, Briones L. Acute dialysis-associated peritonitis in children with D+ hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:637-42.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics*. 1976;58: 259-63.
- Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*. 2007;71:1028-35.
- Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol*. 2009;24:253-63.
- Comité Nacional de Nefrología Pediátrica. *Nefrología Pediátrica*. 2.ª ed. Buenos Aires, Argentina: Sociedad Argentina de Pediatría; 2008. p. 60-74.
- Schifferli A, von Vigier RO, Fontana M, Sparta G, Schmid H, Bianchetti MG, et al. Hemolytic-uremic syndrome in Switzerland: A nationwide surveillance 1997-2003. *Eur J Pediatr*. 2010;169:591-8.
- Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20-year population-based study of postdiarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics*. 1994;94:35-40.
- Giménez Llord A, Camacho Díaz JA, Vila Cots J, Vila Santandreu A, Jordán García Y, Palomeque Rico A, et al. Hemolytic-uraemic syndrome. A review of 58 cases. *Am J Pediatr (Barc)*. 2008;69:297-303.

22. 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:e29.
23. Meier PW, Pachlopnik JM, von der Weid NX, Rudin C, Bianchetti MG. Microangiopathic anemia without thrombocytopenia and kidney disease in a child with diarrhea caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2004;38:e25-6.
24. Tarr PI. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Distinct mechanisms of pathogenesis. *Kidney Int Suppl.* 2009: S29-32.
25. Balestracci A, Martin SM, Toledo I, Alvarado C, Wainsztein RE. Laboratory predictors of acute dialysis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Int.* 2014;56:234-9.