

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD
RESIDENTADO MEDICO



TRABAJO ACADEMICO

**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SECUELA
RENAL POR SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN
MENORES DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL MANUEL NUÑEZ
BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2019**

PROYECTO DE INVESTIGACION

PRESENTADO POR

ETIEL KATHERINE MONTES ARIAS

**PARA OPTAR EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA**

PUNO – PERU

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
 FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
 PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO
 COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

TITULO DEL PROYECTO:

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SECUELA RENAL POR SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL MANUEL NÚÑEZ BUTRÓN DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2019

RESIDENTE:

ETIEL KATHERINE MONTES ARIAS

ESPECIALIDAD:

PEDIATRIA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	X	
Índice	X	
1. Título de la investigación	X	
2. Resumen	X	
3. Introducción	X	
3.1. Planteamiento del problema	X	
3.2. Formulación del problema	X	
3.3. Justificación del estudio	X	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	X	
3.5. Marco teórico	X	
3.6. Hipótesis	X	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	X	
4. Marco Metodológico	X	
4.1. Tipo de estudio	X	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	X	
4.3. Criterios de selección	X	
4.4. Población y Muestra	X	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	X	
5. Análisis Estadístico de los Datos	X	
6. Referencias bibliográficas	X	
7. Cronograma	X	
8. Presupuesto	X	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio	X	

Observaciones:

.....
.....
.....
.....

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) **APROBADO** (X)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación)

b) **DESAPROBADO** ()

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 16 días del mes de Agosto del 2019...



[Handwritten signature]

Dr. Julian Salas Portocarrero
DIRECTOR
Prog. S.E. Residentado Médico



[Handwritten signature]

Dr. Fredy Passara Zeballos
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN
PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO

c.c. Archivo

INDICE

TITULO.....	2
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	4
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
A. Introducción.	5
B. Enunciado del problema.....	8
C. Delimitación de la Investigación.	9
D. Justificación de la investigación.	9
CAPITULO II: REVISION DE LITERATURA.....	12
A. Antecedentes	12
B. Marco teórico.	18
CAPITULO III: HIPOTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	32
A. Hipótesis	32
1. General.....	32
2. Específicas	32
4. Estadísticas o de trabajo	33
B. Objetivos.....	33
1. General.....	33
2. Específicos	34
3. Variables y Operacionalizacion de variables:.....	34
CAPITULO IV: MARCO METODOLOGICO	37
A. Tipo de investigación:	37
B. Diseño de investigación:	37
C. Población y Muestra.....	37
1. Población:.....	37
2. Tamaño de muestra:.....	37
3. Selección de la muestra:	38
D. Criterios de selección.	38
1. Criterios de inclusión	38
2. Criterios de exclusión	38
E. Material y Métodos:.....	38
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.	40
1. Instrumentos:.....	40
2. Procedimiento de recolección de datos:	40
G. Análisis estadístico de datos.	41
H. ASPECTOS ÉTICOS:	43
CAPITULO V: CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO.....	44
A. Cronograma:	44
B. Presupuesto:.....	44
CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	45
CAPITULO VII: ANEXOS.....	50
Ficha de recolección de datos.....	50

TITULO

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SECUELA RENAL POR SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2019

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia y los factores asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019. Metodología: El tipo de investigación será retrospectivo, longitudinal y analítico, de diseño epidemiológico de casos y controles, donde los casos serán los niños menores de 5 años que presentaron secuela renal y los controles serán los niños que no presentaron secuela renal, en ambos grupos se evaluará los factores asociados; la población estará constituida por todos los niños menores de 5 años que presentaron síndrome urémico hemolítico en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno entre los años 2015 y 2019; no se calculará tamaño de muestra, ingresarán al estudio todos los niños menores de 5 años que presentaron síndrome urémico hemolítico en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno entre los años 2015 y 2019; la selección de la muestra será de tipo no probabilístico, por conveniencia; se revisarán las historias clínicas de los niños con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico y se registrarán los factores sociodemográficos, laboratoriales y clínicos en tres momentos, al ingreso al alta y al mes de seguimiento; primero se calculará la prevalencia de las secuelas renales en los niños menores de 5 años con síndrome urémico hemolítico, luego se describirán los factores en estudio, para lo cual las variables cuantitativas serán analizadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión; y las variables cualitativas serán analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas; seguidamente se realizará el análisis de los factores asociados

y se calculará el Odds Ratio (OR), el intervalo de confianza (IC), y análisis multivariado de regresión logística; se trabajará con un nivel de confianza del 95%, un error máximo permitido de 5% (valor de $p=0.05$); para considerar un factor en estudio asociado a secuela renal se debe cumplir las siguientes 3 premisas: el OR debe ser diferente de 1, el IC no debe contener el 1, y el valor de p debe ser menor a 0.05; se utilizará el programa estadístico SPSS versión 21

PALABRAS CLAVE

Síndrome, Urémico, Hemolítico, Secuelas renales.

ABSTRACT

Objective: to determine the prevalence and factors associated with renal sequelae due to hemolytic uremic syndrome in children under 5 years of age at the Manuel Núñez Butrón de Puno Hospital in the period 2015 to 2019. **Methodology:** The type of research will be retrospective, longitudinal and analytical, of Epidemiological design of cases and controls, where the cases will be children under 5 years of age who presented renal sequelae and controls will be children who did not present renal sequelae, in both groups the associated factors will be evaluated; The population will consist of all children under 5 years of age who presented hemolytic uremic syndrome at the Manuel Núñez Butron Hospital in Puno between 2015 and 2019; no sample size will be calculated, all children under 5 years of age who presented hemolytic uremic syndrome at the Manuel Núñez Butron Hospital in Puno between 2015 and 2019 will enter the study; Sample selection will be non-probabilistic, for convenience; the medical records of children diagnosed with hemolytic uremic syndrome will be reviewed and sociodemographic, laboratory and clinical factors will be recorded at three times, upon admission to discharge and one month follow-up; First, the prevalence of renal sequelae in children under 5 years of age with hemolytic uremic syndrome will be calculated, then the factors under study will be described, for which the quantitative variables will be analyzed using measures of central tendency and dispersion; and qualitative variables will be analyzed by absolute and relative frequencies; then the analysis of the associated factors will be performed and the Odds Ratio (OR), the confidence interval (CI), and multivariate logistic regression analysis will be calculated; Work will be done with a 95% confidence level, a maximum allowed error of 5% (p value = 0.05); to consider a factor under study associated with renal sequelae, the following 3 premises must be met: the OR must be different from 1, the CI must not contain 1, and the p -value must be less than 0.05; the statistical program SPSS version 21 will be used

KEYWORDS

Syndrome, uremic, hemolytic, renal sequelae

CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.

El síndrome urémico hemolítico (SUH), fue descrito por primera vez en Suiza por Gasser en 1955; y se refiere a un cuadro en el cual se presenta insuficiencia renal aguda (IRA), trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática; la mayoría de las veces se da posterior a un episodio de diarrea acuosa, acompañada de moco y sangre (1).

Se presenta en cualquier lugar del mundo y que su frecuencia está incrementándose (2).

Existen zonas endémicas en África meridional, el oeste de los Estados Unidos de Norteamérica, Holanda, etc. Dentro de las zonas endémicas, se han notificado brotes epidémicos y se describen casos esporádicos.

En general, el SHU afecta preferentemente a los lactantes y a los niños menores de 5 años, y es mucho menos frecuente en adultos. No obstante, la edad media de las distintas series publicadas difiere considerablemente de unos países a otros. En África meridional, la edad media es de 8,5 meses, en Argentina de 9,5 meses, 6 en Holanda de 23 meses y en las distintas zonas de los Estados Unidos, oscila entre 3 y 4,5 años. En relación con el sexo, algunos han descrito una mayor incidencia en el femenino (3).

En el año 2011, en Alemania, se presentó un brote de infecciones por E. coli entero hemorrágica O104:H4; fueron afectados 16 países informaron casos y el 96.8 % correspondieron a Alemania; el 25 % fueron casos de Síndrome Urémico Hemolítico; la tasa de letalidad general es del 1% y la letalidad por SHU 3 % (4).

En América Latina la prevalencia es 10 veces más alta que en otros continentes, por ejemplo, el caso de Argentina de 10 a 17 casos por cada 100.000 habitantes menores de 5 años (5).

Existen zonas endémicas en Argentina con alta incidencia, debido posiblemente a la elevada frecuencia de enfermedades diarreicas agudas producidas por toxinas tipo Shiga demostradas mediante serología, neutralización de citotoxinas fecales, cultivo de heces e hibridación del DNA. Argentina es el país con mayor incidencia mundial, con más de 500 casos nuevos informados por año hasta 2009 y una incidencia de 12 a 14 casos cada 100 000 niños menores de 5 años de edad. Esta entidad es la principal causa de insuficiencia renal aguda (IRA) y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en la infancia. Su forma de presentación es endémica con un mayor número de casos en meses cálidos (6).

Se estima que en el Perú cada año hay más de 300 casos nuevos de niños con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC), es decir, que en algún momento necesitarán de tratamiento de diálisis y/o trasplante renal, estimó la Sociedad Peruana de Nefrología (SPN).

En el Perú no hay datos estadísticos reales de ERC en niños, y por ello se estima que en el país el número de casos nuevos con ERC en diferentes estadios es mucho mayor; en la mayoría de los casos la ERC en niños se da por malformaciones de la vía urinaria, pero también por enfermedades adquiridas que no responden a los tratamientos establecidos; en los lactantes puede ser por el Síndrome Urémico hemolítico que aparece al darles leche no hervida o carnes no bien cocidas, y se asocia en el 90 % de los casos a diarrea (7).

Escherichia coli shigatoxigénica (STEC), principal agente etiológico del SUH se encuentra presente en las heces de animales, especialmente rumiantes, y es transmitido al hombre a través de alimentos contaminados, agua o

mediante el contacto directo con personas o animales portadores. De los 150 serotipos de STEC algunos se asocian a enfermedad grave en humanos. Éstos conforman el grupo denominado Escherichia coli enterohemorrágico (EHEC), cuyo prototipo es el serotipo O157:H7. El principal factor de virulencia de estas cepas es la producción de toxinas denominadas Shiga (8).

El SUH, aparte de la E. Coli también puede presentarse posteriormente a una infección por S. Pneumoniae (SUH SP) representa el 5% y el SUH de otras causas (atípico) corresponde de 5% a 10%. En relación al SUH atípico, este se produce con igual frecuencia en niños y niñas. En un registro de SUH atípico de pacientes en edad pediátrica, el 39% de los pacientes desarrollaron la enfermedad antes de los 18 años y aproximadamente el 44% de los niños experimentaron su primer episodio antes de los 2 años (9).

Afecta principalmente a niños y no existe un tratamiento específico. La tasa de letalidad entre los niños es del 3 al 5% (10,11).

Entre los principales factores asociados a la infección por STEC se encuentran el consumo de carne picada insuficientemente cocida, el consumo de leche sin pasteurizar y el contacto directo o indirecto con bovinos (12).

Se ha postulado que las poblaciones rurales presentan mayor riesgo de exposición a STEC y de desarrollo de SUH en virtud del mayor contacto con los animales portadores o sus excrementos (13).

Pero otros estudios sostienen que la estimulación antigénica repetida y el consecuente aumento de anticuerpos disminuyen el riesgo de evolución al SUH (14).

La población rural se encontraría protegida desde edades más tempranas, presentándose menos casos de SUH y de diarrea por STEC. No hemos podido hallar estudios previos que hayan evaluado las diferencias en la presentación del SUH entre pacientes urbanos y rurales, ni tampoco estudios sobre los factores asociados a la enfermedad en ambos tipos de población en nuestro país, menos aún en la Región Puno.

B. Enunciado del problema.

GENERAL

¿Cuál es la prevalencia y cuáles son los factores asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019?

ESPECIFICOS

1. ¿Cuál es la prevalencia de secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019?
2. ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019?
3. ¿Cuál son los factores laboratoriales asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019?
4. ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019?

C. Delimitación de la Investigación.

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019; el hospital cuenta con las cuatro grandes especialidades, Medicina, Pediatría, Cirugía y Ginecología; además tiene otras tiene otras sub especialidades, se cuenta con especialistas en todas estas áreas; además cuenta con un laboratorio clínico donde se realizan todas las pruebas que se requieren para nuestro estudio; es un hospital docente en el cual se encuentran internos de medicina, obstetricia, enfermería y otros; además cuenta con médicos residentes de la Universidad Nacional del altiplano; en el hospital se atiende emergencias las 24 horas del día, y además es hospital de referencia de todos los establecimientos de la zona sur de la Región Puno.

D. Justificación de la investigación.

El Síndrome Urémico Hemolítico es un desorden multisistémico caracterizado por presentar IRA, Anemia Hemolítica microangiopática y trombocitopenia grave, con microangiopatía de selectiva localización renal, manifestaciones de lesión isquémica en otros órganos como sistema nervioso central, retina, miocardio, páncreas e intestino, es la primera causa de insuficiencia renal aguda en niños y la segunda causa de trasplante renal, además de una enfermedad endémica con un aumento estacional de casos en primavera y verano, afectando principalmente a niños entre los 6 meses y los 5 años de edad; generalmente los pacientes son niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales. La mortalidad ocurre entre el 2.5 al 5% de los casos. El 20 al 30% de los trasplantados renales son pacientes seculares de esta patología.

Se considera que el ganado vacuno sería el portador más frecuentes de *Escherichia coli* productoras de toxinas tipo Shiga; estos microorganismos han sido aislados de productos vegetales, la contaminación de vegetales

puede ser consecuencia del uso de abonos orgánicos de origen bovino; el agua ha sido considerada vehículo de transmisión, habiéndose informado de brotes asociados a la ingestión de agua de bebida no clorada, o del contacto con piletas de natación y también de lagos contaminados; la transmisión persona a persona es considerada una vía importante para adquirir la infección debido a la baja dosis infectiva (50-100 ufc). Si bien la carne vacuna resulta la principal fuente de contagio, el consumo de lácteos y jugos de fruta no pasteurizados o de verduras y agua contaminada (que hayan estado en contacto con las heces de los animales) puede desencadenar la enfermedad.

Debido a que todos estos factores están presentes en nuestra Región, la poca información sobre este proceso patológico en nuestro país, y siendo posible se presente esta patología en nuestro medio de manera poco frecuente pero latente, se considera necesario hacer una revisión sobre el tema a fin de que el médico en su atención a niños con diarrea, tenga presente esta posibilidad diagnóstica; ya que las complicaciones a falta de un diagnóstico temprano son de gravedad y es la principal causa de fallo renal agudo en niños, los resultados de nuestro estudio sensibilizarán a los profesionales médicos a hacer un diagnóstico oportuno y así un buen tratamiento, aunque en muchos de los casos no existe tratamientos efectivos; por otro lado nuestros resultados servirán para informar e involucrar a la población sobre medidas preventivas, para prevenir esta enfermedad y sus complicaciones renales (15).

Desde el punto de vista socioeconómico, se justifica el estudio, porque nuestros resultados servirán para diseñar estrategias de prevención del SUH, y de esta manera la disminución de los casos conllevará a una menor utilización de recursos económicos tanto para la familia como para los establecimientos de salud.

Desde el punto de vista científico, el estudio será un aporte, que servirá de base para otras investigaciones en la Región Puno y la comunidad científica.

CAPITULO II: REVISION DE LITERATURA.

A. Antecedentes

INTERNACIONALES.

Garg A y Col en Canadá en el 2003, realizo un estudio para cuantificar el pronóstico renal a largo plazo de pacientes con SUH asociado a diarrea e identificar las razones de las diferentes estimaciones proporcionadas en la literatura; realizaron búsquedas en bases de datos bibliográficas y resúmenes de congresos de MEDLINE y Experta Medica (EMBASE), y se estableció contacto con expertos hasta febrero de 2003. También se realizaron búsquedas en el índice del Instituto de Información Científica y en las listas de referencias de todos los estudios; se seleccionó cualquier estudio que haya seguido a 10 o más pacientes con SUH asociado a diarrea primaria durante al menos 1 año para secuelas renales; encontraron 49 estudios de 3476 pacientes con un seguimiento medio de 4,4 años (rango, 1-22 años en el último seguimiento) de 18 países, 1950 a 2001; al momento del reclutamiento, los pacientes tenían entre 1 mes y 18 años; la muerte o enfermedad renal permanente en etapa terminal (ESRD) varió de 0% a 30%, con una incidencia agrupada de 12% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 10% -15%); la tasa de filtración glomerular inferior a 80 ml / min por 1.73 m², hipertensión o proteinuria varió de 0% a 64%, con una incidencia combinada de 25% (IC 95%, 20% -30%); la mayor gravedad de la enfermedad aguda se asoció con un peor pronóstico a largo plazo; la mayor proporción de pacientes con síntomas del sistema nervioso central (coma, convulsiones o accidente cerebrovascular) tuvieron una mayor proporción que murieron o desarrollaron ERT permanente en el seguimiento (lo que explica el 44% de la variabilidad entre estudios, P = . 01); la mayor proporción de pacientes perdidos durante el seguimiento también describieron un peor pronóstico (P = 0,001) porque estos pacientes eran más saludables que los seguidos; después de 1 o más años después del SUH asociado a la diarrea, los pacientes con un aclaramiento de creatinina predicho superior a 80 ml / min

por 1.73 m², sin proteinuria manifiesta y sin hipertensión parecían tener un pronóstico excelente; concluyeron que la muerte o ESRD ocurre en aproximadamente el 12% de los pacientes con SUH asociado a diarrea, y el 25% de los sobrevivientes muestran secuelas renales a largo plazo; los pacientes perdidos durante el seguimiento contribuyen a estimaciones peores en algunos estudios; la gravedad de la enfermedad aguda, particularmente los síntomas del sistema nervioso central y la necesidad de diálisis inicial, están fuertemente asociados con un peor pronóstico a largo plazo (16).

Rivas M y Col en Argentina en 1996, realizaron un estudio para caracterizar los casos de SUH observados en Mendoza y determinar su asociación con la infección por STEC. Entre el 1º de Julio de 1994 y el 30 de Junio de 1996 ingresaron al Hospital Pediátrico Dr. HJ Notti, encontraron 36 pacientes con diagnóstico de SUH, la edad promedio fue de 22.8 meses, con un 44% en el sexo femenino, el período prodrómico fue de 4.5 días, el 94.4% de los pacientes presentó diarrea siendo sanguinolenta en el 83.3% de los casos, el 69.4% recibió antibioticoterapia antes de su ingreso, los casos se presentaron en niños eutróficos (88.9%), de condición socioeconómica media-baja (91.7%) de origen urbano (72.2%), durante el verano y principios de otoño, los pacientes presentaron palidez (100%), edema (25%), anuria (38.9%), oliguria (41.7%), anemia hemolítica (97.2%), trombocitopenia (86.1%) y compromiso neurológico (41.7%), veinticinco pacientes presentaron formas completas de SUH. El 50% de los pacientes fue dializado y el 88.9% requirieron transfusión de sedimento globular, el promedio de días de internación fue de 15.1%, el 91.7% de los pacientes recuperaron la función renal, dos pacientes evolucionaron a insuficiencia renal crónica y uno fallecido, evidencias acumulativas de infección por STEC se encontraron en 19 (86.4%) de 22 pacientes. STEC del serotipo 0157:H7, biotipo C fue detectado en 8 casos (36.4%). Stx2 fue la citotoxina prevalente en STEC, en materia fecal (STMF) y anticuerpos a-Stx (17).

Chamorro L y Col en el 2009 en Paraguay, realizaron un estudio para presentar el caso de un lactante mayor de 2 años de edad que consultó por un episodio de diarrea muco sanguinolenta, al 5º día es internado por la tríada sintomática: anemia hemolítica, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia, componentes del síndrome urémico hemolítico SUH (D+) típico, requirió transfusión de glóbulos rojos concentrados debido a la grave anemia hemolítica que presentó, mientras que la insuficiencia renal aguda y la trombocitopenia fueron de leve intensidad; ante la evolución favorable el niño fue dado de alta a las 48 horas. en buenas condiciones, el aislamiento en el coprocultivo dio positivo para la *Escherichia coli* O157:H7 Stx2 como causante del cuadro (18).

Landoni V en Argentina en el 2010, realizó un estudio donde señalan que el síndrome urémico hemolítico (SUH) se caracteriza por anemia hemolítica, trombocitopenia y disfunción renal; la forma típica de SUH se asocia a infecciones por bacterias Gram negativas enterohemorrágicas del género *Shigella* y *Escherichia* productoras de toxina shiga (Stx). La disfunción endotelial inducida por la Stx es central, pero lipopolisacáridos bacterianos (LPS) y neutrófilos (PMN) contribuyen con la patología; la falla renal es característica del SUH, aunque en casos severos, ocurren complicaciones neurológicas usualmente asociadas a casos fatales; es clara la alteración de la barrera hemato encefálica (BHE) asociado al daño de las células endoteliales (CEs) que la componen. Los astrocitos (ASTs) son células inflamatorias del cerebro y determinan el funcionamiento de la BHE; los ASTs están en contacto con CEs, por lo que el estudio de los efectos de Stx y LPS sobre los ASTs, así como la influencia de esta respuesta sobre las CEs es fundamental, el Stx1 y LPS indujeron la activación de ASTs y la liberación de TNF, óxido nítrico y quimioquinas atrayentes de PMN; factores liberados por ASTs estimulados con LPS y Stx1 disminuyeron la permeabilidad endotelial e indujeron la activación de CEs favoreciendo la adhesión de plaquetas y PMN. Los efectos evaluados fueron dependientes del TNF astrocitario; la respuesta de ASTs frente a Stx1 y LPS podría

contribuir con la disfunción de la BHE y el desarrollo de la neuropatología observada en SUH (19).

Lumbreras y col en España en el 2010, realizaron un estudio para describir las secuelas renales y analizar los factores pronósticos de las mismas en los pacientes pediátricos atendidos en un hospital terciario español en los últimos 28 años. Han sido atendidos 43 niños con esta patología, 38 de ellos con antecedentes de diarrea; en los seguidos más de 3 meses, presentaron la media de seguimiento fue 6,6 años, DE 5 años, encontraron que el 21,6% (8/37) presentaba deterioro del filtrado glomerular, incluyendo proteinuria e hipertensión arterial, encontramos hasta un 35,1% (13/37) de enfermedad renal crónica, el 8,1% (3/37) entró en insuficiencia renal terminal; los factores pronósticos de lesión renal a largo plazo en regresión logística univariante fueron: hipertensión durante el ingreso, mayor leucocitosis, mayor duración del ingreso, mayor duración de la anuria y menor filtrado glomerular al alta. El análisis multivariante muestra asociación con la duración de la anuria (20).

NACIONALES

Lulli J y Col en lima en el 2012, realizaron un estudio para determinar la frecuencia de secuela renal después del evento agudo de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en niños y los factores asociados a la presencia de secuelas; fue descriptivo y retrospectivo, revisaron las historias clínicas de los pacientes con SUH en el HNCH de 1997 al 2012,; encontraron que siete de 12 pacientes presentaron disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG) o proteinuria o hipertensión a los 6 meses o más después del episodio agudo, con un promedio de 30,75 meses de seguimiento, tanto en los pacientes con secuelas como con recuperación renal se encontró una distribución similar de los factores asociados a secuelas como hipertensión al alta, proteinuria al alta, necesidad de diálisis, oligoanuria, leucocitosis > 20 000 cel/mm³ y síntomas neurológicos; para la oligoanuria y necesidad de diálisis se encontraron a niveles por debajo de los descritos en la literatura;

concluyeron que existe pacientes con secuelas renales luego del episodio agudo de SUH que además presentan varios factores predictores de secuelas descritos en la literatura (21).

Sakihara G y Col en Lima en el 2009, realizaron un estudio descriptivo retrospectivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico en el INSN, realizado en tres períodos para, obtener información sobre la situación epidemiológica, analizar si el comportamiento clínico demográfico, terapéutico, Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) y morbimortalidad, en 412 pacientes; revisaron y actualizaron los aspectos clínicos y epidemiológicos de 412 pacientes con diagnóstico de SUH, hospitalizados en el Servicio de Nefrología del INSN (1976 – 2009), vistos en tres periodos de tiempo según métodos estadísticos señalados: 1976 – 1996, 1997 – 2001, 2002 – 2009; encontraron que la Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) se ha incrementado significativamente durante los tres periodos, hay ligero predominio en el sexo masculino (S.M) en los dos últimos periodos y el grupo etario predominante fue el de los menores de 24 meses, la mayoría procedieron de Lima y Callao, observaron un incremento de pacientes procedentes del interior del país en el último periodo, la primavera y el verano fueron las estaciones de mayor frecuencia en los tres periodos del estudio, en los tres periodos hubo pródromo de diarrea en > 95%, así como disentería en más de 2/3 de los casos, la insuficiencia renal aguda (IRA) oligúrica ha disminuido en el último periodo y el tratamiento dialítico se realizó en el 29%, 56% y 46% respectivamente, la presentación de la triada clínica de SUH se incrementó de 59% a 79% en el último periodo; la hipertensión arterial (HTA), convulsiones y edema se observaron en porcentajes similares en los tres periodos; de los coprocultivos realizados, éstos fueron negativos en más del 85%. La letalidad fue 2.2%; en el último periodo hubo 2 casos de SUH familiar autosómico dominante; concluyeron que la Tasa de Incidencia Hospitalaria (TIH) se ha incrementado sustancialmente durante los tres periodos del estudio; la edad de presentación más frecuente es en menores de dos años, con ligero

predominio en el SM en las dos últimas fases; se presenta en todos los meses con una tendencia bimodal (primavera-verano), en todo el tiempo de observación; la variedad clínica predominante fue del tipo epidérmico (excepto los dos casos familiares); en la tercera fase del estudio se observa incremento de pacientes del interior del país (15%), aumento de la forma no oligúrica de IRA (39%) y presencia de dos casos de SUH familiar autosómico dominante; la letalidad fue de 2.2% (22).

Calderón N en Arequipa en el 2009, realizó un estudio para determinar las características y el manejo del Síndrome Urémico Hemolítico en el departamento de pediatría del Hospital Honorio Delgado Espinoza (2000-2009); encontró 40 pacientes con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico de los cuales 70% recibió antibióticos, transfusiones el 52.5%, suplemento de calcio 46% , un 35% recibió diálisis peritoneal ; con una mortalidad del 5% ; evidenciando que el cuadro predominante fue diarrea disentérica con fiebre y anuria u oligoanuria , laboratorialmente prevalece creatinina elevada y con menor frecuencia se presenta acidosis metabólica, hipocalcemia, hiponatremia y retención nitrogenada, no evaluó las indicaciones de diálisis (23).

Choque H en Arequipa en el 2010 realizó un estudio para evaluar los aspectos clínico - laboratoriales y terapéuticos del síndrome urémico hemolítico 2004-2010; encontró 52 pacientes con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico , 73% presentó oligoanuria, creatinina elevada 71.43%, anemia , acidosis metabólica, hiponatremia e hiperkalemia en la mayoría de casos ,64% recibieron diálisis peritoneal, concluye que los factores asociados a la necesidad de diálisis fue la elevación de creatinina, oligoanuria, acidosis metabólica e hiperkalemia; requirieron de diálisis peritoneal aguda; no específica en el estudio la indicación de diálisis peritoneal de mayor incidencia (24).

REGIONALES

No se encontró estudios a nivel Regional.

B. Marco teórico.

Concepto

El síndrome hemolítico urémico es una entidad clínica que se define por la tríada anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda (25).

Las lesiones histológicas del SHU se caracterizan por la aparición de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica, que afecta preferentemente a los vasos renales, observándose engrosamientos de la pared, trombosis y obstrucción de la luz vascular.

Etiología.

La mayoría de los casos de SUH son causados por una infección entérica por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC: Shiga Toxin Escherichia Coli) u otros gérmenes productores de verotoxina (VTEC), dando lugar a lo que se conoce como SHU típico o STEC (VTEC)-SUH.

Así mismo, la lesión de MAT y SUH puede ser secundaria a otras enfermedades subyacentes, fármacos, ciertos tipos de trasplantes o al embarazo. Raramente, el SUH se produce como consecuencia de una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento determinada por alteraciones genéticas, lo que conduce al desarrollo de daño endotelial y fenómenos de MAT sistémica (26).

Este tipo de SUH se denomina SHU atípico (SHUa) y constituye una enfermedad grave, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad (27).

Clasificación

El 90% de los Síndrome Urémico Hemolítico (SHU) infantiles, denominados SHU típicos o post-diarréicos (D+), se deben a una infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de toxina shiga (Stx) (STEC, shigatoxin producing-*E. coli*), sobre todo *E. coli* 0157:H7. Otra causa infecciosa de SHU es *Streptococcus pneumoniae*. (28)

Aunque es excepcional en los niños, el SHU puede complicar un trasplante de médula ósea, una quimioterapia antineoplásica, un lupus eritematoso sistémico o un síndrome antifosfolípidos. Otra forma de SHU infantil se debe a una anomalía hereditaria del metabolismo de la cobalamina: la aciduria metilmalónica.

No obstante, la mayoría de los SHU no relacionados con STEC, *S. pneumoniae* u otra causa, denominados «SHU atípicos», se presentan como una enfermedad primaria, cuya causa se ha demostrado que es una desregulación de la activación del complemento. Los SHU atípicos sólo constituyen el 5% de los SHU infantiles, mientras que suponen la mayoría de los SHU del adulto (29).

De acuerdo con la etiología se clasifican en:

Síndrome Urémico Hemolítico típico o posdiarréico (SHU D+): *E. Coli* Entero hemorrágica, otros *Shigella Dysenteriae* tipo I o *Citrobacter*

Síndrome Urémico Hemolítico atípico (SHU D-): Asociado a infecciones (*Streptococo pneumoniae* productor de neuroaminidasa, VIH), Inducidos por Fármacos (Mitomicina, anticonceptivos orales, ciclosporina, tacrolimus, pranoprofeno, gemcitabina, cocaína, quinina, ticlopidina), Asociados a errores congénitos del metabolismo de la vitamina B12, Deficiencia de proteasa ADAMST13, Pos trasplante (medula ósea, riñón, hígado, intestino), Asociado con embarazo-postparto, Asociado ocasionalmente con otras enfermedades (Hipertensión maligna, lupus eritematoso, sepsis por *Capnocytophaga canimorsus*, síndrome antifosfolipido, glomerulopatía congénita por alteraciones en el colágeno tipo III, leucemia, citomegalovirus, cáncer).

Síndrome Urémico Hemolítico Típico (SHU D+)

El 90% de los casos de SHU se dan en la infancia y afecta fundamentalmente, a niños menores de 5 años.

Antecedente de cuadro diarreico producido por una enterobacteria productora de vero toxina (shiga-like toxina): *E. coli* enterohemorrágica (EHEC O157:H7 en la mayoría de los casos, pero también *Shigella dysenteriae* tipo I o *Citrobacter*. (30).

El contagio se produce por ingesta de carne contaminada poca cocinada, leche no pasteurizada, agua, frutas o verduras.

Síndrome Urémico Hemolítico Atípico (SHU D-)

Es menos frecuente que el SHU típico (5-10% de los casos), En los niños, él SHU atípico comienza antes de los 6 meses en el 25% de los casos y antes de los 2 años en el 70%. Los casos más precoces (0-2 años) se observan cuando hay una mutación de CFH, CFI y C3, mientras que es excepcional que comience antes del año en caso de mutación de MCP. Por el contrario, los SHU con anticuerpos anti-CFH afectan sobre todo a adolescentes (7-11 años). En el 50 80% de los casos, una infección banal (gastroenteritis e infección de las vías respiratorias altas, en raras ocasiones varicela) desencadena la enfermedad.

El cuadro clínico suele ser completo en la mayoría de los casos, con un inicio súbito que asocia una anemia hemolítica con esquizocitosis, elevación de LDH, disminución de la haptoglobina trombocitopenia e IRA.

Alrededor del 15% de los pacientes tiene manifestaciones extrarrenales, en especial afectación del SNC. Se observa una insuficiencia multivisceral (SNC, cardíaca, pulmonar, pancreática, intestinal) en el 5% de los pacientes. Se han descrito casos de gangrena periférica que requieren una amputación. Sin embargo, al menos el 20% de los niños presenta un cuadro incompleto y/o un inicio progresivo, sin insuficiencia renal en el momento del diagnóstico, pero con proteinuria, en ocasiones un síndrome nefrótico y/o HTA. Los signos biológicos pueden estar ausentes o ser moderados (ausencia de trombocitopenia o trombocitopenia fluctuante, hemólisis subclínica sin anemia).

Fisiopatología

Las células tubulares proximales son blanco temprano de la acción citotóxica de la Stx, mediado por el receptor Gb3, acompañado por inhibición de la síntesis proteica. Se ha demostrado en el SHU D+ concentraciones elevadas FAS soluble, receptor de membrana cuya activación está asociada a la apoptosis de células glomerulares y tubulares. La Stx es citotóxica y su acción es potencializada por el lipopolisacárido (LPS) de la pared bacteriana a través de la liberación de factores tisulares, favoreciendo la adhesión leucocitaria y plaquetaria al endotelio vascular.

Entre los factores involucrados figuran el factor de necrosis tisular (FNT), interleucina 6 y 8 (IL-6, IL-8), factor de agregación plaquetaria, inhibidor del activador del plasminógeno y de la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-I) las que producirán el estallido inflamatorio local. Esta reacción inflamatoria sensibiliza a las células endoteliales a los efectos de la toxina con mayor expresión del receptor Gb3. La Stx también reduce la expresión de la trombomodulina que conducirá a la formación de micro trombos (31).

El FNT favorece la expresión Gb3 renal e induce la síntesis del factor de Von Willebrand (FvW). La IL-6 está incrementada en compromiso extrarrenal siendo un marcador útil de actividad: la IL-8 se comporta como activador leucocitario. La endotelina es liberada por células endoteliales, mesangiales y epiteliales está elevada en la fase aguda del SHU D+ e incrementa la resistencia vascular disminuyendo la filtración glomerular. El óxido nítrico está disminuido por daño endotelial o inactivación sérica secundaria a la hemoglobina libre circulante a través de la inhibición de las óxido nítrico sintetasas en las isoformas que se expresan constitutivamente, fenómeno asociado a una aceleración de la activación plaquetaria y un mayor daño renal. El desequilibrio entre endotelina y óxido nítrico contribuye a mayor injuria renal. Marcadores plasmáticos elevados de peróxidos lipídicos en

niños con SHU D+ apoyan el daño endotelial y eritrocitario. El factor de crecimiento fibroblástico y su proteína moduladora se han encontrado elevados en el SHU D+ sugiriendo su valor como marcador de la enfermedad. La activación de factores antiinflamatorios como la IL-10 y el antagonista de la IL-1 parecen correlacionarse con el grado de disfunción renal, en el hecho que cuanto mayor es la desactivación mayor es el compromiso renal.

La participación de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN) posterior a la acción de la Stx se hace evidente a través de la neutrofilia, la expresión del marcador de activación CD1b, la capacidad citotóxica, la generación de intermediarios reactivos de oxígeno y la adhesión al endotelio. La producción de citoquinas mediada por monocitos en el glomérulo parece ser la responsable de la inducción de Gb3 endotelial

Los eritrocitos al pasar por vasos parcialmente ocluidos se deforman y fragmentan, adquiriendo formas abigarradas (esquistocitos) que luego son removidos por el sistema retículo endotelial. Se ha descrito receptores de membrana en eritrocitos, que a través de sustancias (multímeros del factor de Von Willebrand, trombospodina) condiciona la adherencia al endotelio dañado. La falta de relación entre la lesión vascular y la severidad de la anemia hemolítica parece relacionarse con un daño directo a la membrana de los eritrocitos. La Stx también se une al antígeno P1 del eritrocito, presente en 80% de la población, que explicaría que la débil expresión de este antígeno en ciertos individuos aumentaría el riesgo de SHU D+.

El SHU D+ por *E.coli* O157:H7 presenta un periodo de trombogénesis con fibrinogenesis, cuando los valores de hematocrito, plaquetas, creatinina aún son normales (primeros cuatro días). Existe incremento de los fragmentos de protrombina 1+2, fibrinopepido A, activador tisular del plasminógeno (t-PA) e

inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). La formación del complejo t-PA/PAI-1 inhibe la capacidad del t-PA lo que también parece asociarse a la prolongación del SHU. Puede ocurrir disminución de los factores II, V, VII, VIII, IX y X (32).

En la etapa aguda se observan lesiones debidas a la coagulación intravascular y el daño tubular directo, mientras las lesiones tardías se relacionan con la isquemia producida por la trombosis y la lisis de los depósitos de fibrina. En el SHU D+ se observa retracción glomerular, desprendimiento del endotelio capilar glomerular de la membrana basal, necrosis, hiper celularidad y proliferación mesangial. La pared de los vasos presenta disminución del lumen por expansión del subendotelio. Frecuentemente se observa atrofia y necrosis de los túbulos proximales y fibrosis intersticial. La formación de trombos de plaquetas y fibrina que ocluyen la microvasculatura se conoce como microangiopatía trombótica (MAT). A diferencia de la PTT y del SHU D- en el SHU D+ la afectación principal es glomerular con trombos de fibrina e infiltración leucocitaria. La lesión más frecuente es la MAT glomerular, luego la necrosis cortical renal siendo el pronóstico dependiente de su extensión y la tercera con compromiso arteriolar predominante de indudable peor pronóstico (33).

Manifestaciones Clínicas:

La aparición repentina de una alteración del estado general, con palidez, fatiga, somnolencia y, en ocasiones, la presencia de edemas o la oliguria, y la diarrea ha cedido en la mayoría de los casos.

La aparición de estos síntomas poco después de un episodio de diarrea, sobre todo si es hemorrágica, obliga a pensar en el diagnóstico, a controlar

la presión arterial y el estado de hidratación, solicitar un hemograma completo, creatinina y un ionograma sanguíneo.

El diagnóstico se establece por la asociación de: El 50-60% de los niños ~ presenta oliguria o anuria y debe recibir diálisis. Si el diagnóstico se ha retrasado, puede haber trastornos hidroelectrolíticos peligrosos (hiperpotasemia > 6 mmol/l, hiponatremia < 130 mmol/l, acidosis [bicarbonato < 12 mmol/l]).

Una pielonefritis aguda por STEC (estudio cito bacteriológico de la orina y hemocultivos positivos) puede causar un SHU a menudo.

- a) **Anemia hemolítica:** normocítica normocrómica asociada a reticulocitosis, con frotis sanguíneo que muestra células en casco o esquizocitosis $> 2\%$ y policromatofilia (2-10%). La media de hemoglobina es 8 g/dl y de hematocrito 24%, la concentración de haptoglobina sérica disminuye (60%) con incremento de lactato deshidrogenasa, con prueba de Coombs negativa. Se manifiesta con intensa palidez, y en casos de hemólisis muy intensa, ictericia.
- b) **Elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) y trombocitopenia:** Las cifras de plaquetas descienden invariablemente a niveles entre 10.000 y 100.000 /mm³. La trombocitopenia tiende a normalizarse entre los 8 y 15 días de la enfermedad y puede ser seguida por un período de trombocitosis, sin manifestaciones clínicas. La persistencia de la plaquetopenia, así como su descenso cuando parecía haber comenzado su recuperación, son marcadores de una evolución desfavorable.
- c) **Leucocitos:** Leucocitosis con neutrofilia y circulación de elementos inmaduros.

d) Insuficiencia renal aguda (IRA) con elevación de la creatinina:

Presenta insuficiencia renal aguda severa, con períodos de oligoanuria de duración variable, retención hidrosalina leve, algunos casos hipovolemia con repercusión hemodinámica, medidas terapéuticas de emergencia que en la mayoría de estos casos incluye procedimientos de diálisis. El examen de orina con hematuria microscópica más casos, y macroscópica en alrededor del 30% de los niños. Se encuentra proteinuria de intensidad variable y en rango nefrótico. Existen alteraciones tubulares proximales y glucosuria e hiperaminoaciduria en el período agudo de la enfermedad. El 50-60% de los niños presenta oliguria o anuria y debe recibir diálisis. Si el diagnóstico se ha retrasado, puede haber trastornos hidroelectrolíticos peligrosos (hiperpotasemia > 6 mmol/l, hiponatremia < 130 mmol/l, acidosis [bicarbonato < 12 mmol/l]). El ascenso en las cifras de urea y creatinina suele ser rápido. La función renal se recupera lentamente, y con frecuencia se presentan alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica intensa.

e) Hipertensión arterial. Presenta en los primeros días de la enfermedad, secundaria a la sobrecarga de volumen. Su frecuencia es de 43%, es generalmente transitoria, pero en ocasiones puede dominar el cuadro clínico y ser de difícil manejo. Es más grave en algunos casos de SUH atípico, en los que se suma el compromiso arterial.

f) Manifestaciones neurológicas: Las manifestaciones neurológicas ocurren en el 30% de los casos. Incluyen cambios conductuales generalizados, convulsiones motoras, encefalopatías, ceguera, ataxia, afasia, hemiparesia, rigidez de descerebración.

g) Alteraciones pancreáticas: Incidencia es de 8-10%, daño pancreático por trombosis de la microvasculatura se expresa por disfunción de los islotes, y la función exocrina permanece inalterada. Las manifestaciones varían entre anomalías de la

prueba de tolerancia glucosada hasta diabetes post-SUH. La hiperglicemia es la manifestación cardinal, agravada en niños que reciben tratamiento con diálisis peritoneal por el contenido alto de glucosa de las soluciones.

- h) Alteraciones cardíacas.** Secundarias a alteraciones en el equilibrio electrolítico, hipertensión arterial, factor asociado al desarrollo de insuficiencia cardíaca. Existe compromiso intrínseco de miocardio por la trombosis de la microvasculatura, y miocarditis causada por el agente infeccioso; cambios electrocardiográficos y las determinaciones seriadas de troponina demuestran la existencia y la evolución del daño miocárdico isquémico. La miocarditis ha sido descrita en pacientes con SUH asociado a infección con virus Cocksakie B4 (34).

Tratamiento (35,36)

Monitorización cuidadosa, valoración y tratamiento del déficit de volumen, mantenimiento del medio interno. La introducción de la diálisis peritoneal temprana según gordillo ha reducido de manera notable la mortalidad de síndrome urémico hemolítico a menos del 3% en la actualidad.

- a) Anemia:** Corregir cuando el hematocrito desciende del 20% se corrige con glóbulos rojos desplamatizados a 10 ml/kg. Debemos evaluar el ritmo de hemolisis; puede transfundirse con cifras cercanas al 22% si el ritmo es muy intenso. La transfusión de plaquetas se reserva a pacientes que se someterán a intervención quirúrgica por alguna complicación; la dosis no debe exceder los 15ml/kg.
- b) Insuficiencia Renal Aguda:** debe evitarse la sobrecarga de volumen, el aporte de líquido es de 1ml/kg/h al recibir al paciente y luego adecuarlo a la diuresis y al estado de hidratación (37).

- c) Hiperpotasemia:** Se utilizan medidas que promueven la entrada de potasio a la célula, disminuyendo u concentración plasmática. A partir de cifras de 6,5 a 7 mEq/l de potasio, indicar.
- i) Solución con glucosa al 10% e insulina, 1 unidad por cada 3gr de glucosa.
 - ii) Bicarbonato de sodio 1 molar, 2ml/kg más gluconato de calcio 2ml/kg. Se puede agregar 1 unidad de insulina cada 3g de glucosa. La acción comienza entre 1 y 5 min después y dura 2h.
 - iii) Salbutamol, nebulización a 0,5mg/dosis .Los agonistas beta promueven la entrada de potasio a la célula. Su acción comienza a los 30 min y persiste 2 h.
 - iiii) Resinas de intercambio catiónico, con sodio o con calcio: 1g/kg diluido en 4 ml de solución glucosada por gramo de fármaco; se utiliza la sonda nasogástrica o, preferentemente, el enema para retener. La acción comienza entre 1 y 2 h después y se mantiene entre 6 y 18 h. Puede repetirse de acuerdo con la concentración de potasio
- Diálisis peritoneal con soluciones al 2%. Se utilizan baños de 40 min. En niños con edema de pulmón es preciso reducir el tiempo de permanencia en el baño a 20 min, aumentando la osmolaridad de la solución glucosada al 25%
- d) Tratamiento de la hiponatremia:** Con valor a 120 mEq/l se requiere diálisis.
- e) Tratamiento de la acidosis metabólica:** Requiere de diálisis si es persistente. Las correcciones con bicarbonato de sodio son peligrosas en niños con anuria, debido al aporte excesivo de sodio.
- f) Nutrición** Si uremia supera los 100mg% deben aportarse proteínas 0.5 y 1 g/kg.
- g) Uremia sintomática** Si es sintomática, con cifras elevadas, está indicada diálisis.:

- h) Hipertensión arterial:** Responde a nifedipino a 0,25-0,50 mg/kg/dosis vía sublingual; enalapril 0,10-0,20 mg/kg/día. En casos necesarios se puede utilizar enalapril a 0,10-0,20 mg/kg/día. Excepcionalmente se debe recurrir al nitroprusiato de sodio al 5% diluyendo 25mg en 500 ml de solución glucosada, administrando de 2 a 6 ug/kg/min.
- i) Diálisis peritoneal en niños con Síndrome Urémico Hemolítico:** Hiperpotasemia, hiponatremia, acidosis metabólica, intoxicación hídrica, hipovolemia edema agudo de pulmón, hipertensión arterial refractaria al tratamiento, prolongación de la anuria, manifestaciones neurológicas y uremia sintomática (38).

Tratamiento específico del SHU por STEC (39,40 ,41):

- a) Anticoagulantes o antiinflamatorios** La heparina, la urocinasa, el dipiridamol y los corticoides carecen de efectos beneficiosos y no se recomiendan.
- b) Plasma terapia:** La PF (con restitución mediante plasma fresco congelado [y las perfusiones de plasma (PP) carecen de efecto beneficioso demostrado en el SHU por STEC infantil. en casos de afectación del SNC.

La plasma terapia se ha adoptado como tratamiento de primera línea del SHU atípico, sin embargo, su utilización sigue siendo empírica y no se han realizado ensayos clínicos terapéuticos al respecto. La plasma terapia elimina los factores mutados y los anticuerpos anti-CFH y, tal vez, los factores infamatorios y trombógenos. Además, la PF (60 ml/kg) con restitución de volumen mediante PFC (con restitución mediante plasma fresco congelado), permite aportar grandes cantidades de proteínas del complemento sin riesgo de sobrecarga de volumen, de HTA y de insuficiencia cardíaca. La PF también evita la hiperproteinemia que aparece

cuando se administra PP (por lo general, 10 ml/kg/perfusión) varias veces por semana.

c) Eculizumab (42):

El eculizumab es un anticuerpo anti-C5 monoclonal recombinante humanizado, que bloquea la escisión del C5 en C5b y la producción del complejo de ataque a la membrana C5b. Se administra por vía intravenosa en 35 minutos (cinco inyecciones con 1 semana de intervalo, seguidas de una inyección cada 14 días). Es el tratamiento aceptado de la hemoglobinuria paroxística nocturna, con el que se han tratado más de 1.000 pacientes, algunos desde hace casi 10 años.

En SHU por STEC grave, con afectación del SNC, insuficiencia cardíaca isquémica y diabetes, se observa en estudios una mejoría espectacular desde la primera inyección del eculizumab (un bloqueador del complemento). Muchos pacientes recibieron tratamiento con eculizumab tras el fracaso de la PF durante la epidemia de Alemania y Francia, con resultados aparentemente positivos (congreso de la American Society of Nephrology, 10 de noviembre de 2011, estudio no publicado). En la actualidad, este tratamiento parece estar justificado en la afectación del SNC, cardíaca o multivisceral, aunque su eficacia en estas situaciones aún está por confirmar. En los casos sin afectación extrarrenal, sólo un estudio prospectivo aleatorizado permitiría saber si la administración de eculizumab en la fase aguda es beneficioso sobre el pronóstico renal a largo plazo.

Pronóstico

a) Fase Aguda

- Tasa de mortalidad del 3-5%
- Insuficiencia renal terminal del 5-10%

- Algún grado de insuficiencia renal 25%

b) Factores de mal pronóstico

- Leucocitosis > 20000/mm³
- Shock hipovolémico en fase aguda.
- Afectación grave del Sistema Nervioso Central.
- Colitis grave.
- Anuria > 5 días u oligoanuria > 10 días
- Histología con microangiopatía trombótica glomerular que afecta > 50% de glomérulos, signos de necrosis cortical o de microangiopatía trombótica vascular.

c) Seguimiento a largo plazo (43)

Necesario a pesar de filtrado glomerular normal tras fase aguda, ya que hasta un tercio de los pacientes pueden desarrollar hipertensión arterial, proteinuria o enfermedad renal crónica.

d) Trasplante renal (44)

- Tasa de recurrencia muy baja 0-5%
- Tasa de supervivencia de injerto similar a otras causas de insuficiencia renal terminal.

CAPITULO III: HIPOTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

A. Hipótesis

1. General

La prevalencia es mayor que la nacional y los factores asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019, son sociodemográficos, laboratoriales y clínicos.

2. Especificas

1. La prevalencia de secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019, es mayor que la del nivel nacional
2. La edad, sexo, procedencia, son factores sociodemográficos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019.
3. El volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, hematocrito, leucocitosis, son factores laboratoriales asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019.
4. La estancia hospitalitaria, diálisis, oliguria, nivel de conciencia, accidente cerebro vascular, convulsiones, colitis isquémica, son factores clínicos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019.

5. Estadísticas o de trabajo

Hipótesis 1

Ho: Prevalencia secuela renal HMNB Puno = Prevalencia nacional

Ha: Prevalencia secuela renal HMNB Puno \neq Prevalencia nacional

Hipótesis 2

Ho: Factores sociodemográficos = edad, sexo, procedencia.

Ha: Factores sociodemográficos \neq edad, sexo, procedencia.

Hipótesis 3

Ho: Factores laboratoriales = volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, hematocrito, leucocitosis.

Ha: Factores laboratoriales \neq volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, hematocrito, leucocitosis.

Hipótesis 4

Ho: Factores clínicos = estancia hospitalitaria, diálisis, oliguria, nivel de conciencia, accidente cerebro vascular, convulsiones, colitis isquémica.

Ha: Factores clínicos \neq estancia hospitalitaria, diálisis, oliguria, nivel de conciencia, accidente cerebro vascular, convulsiones, colitis isquémica.

B. Objetivos

1. General

Determinar la prevalencia y los factores asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019

1. Específicos

1. Precisar la prevalencia de secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019.
2. Identificar los factores sociodemográficos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019
3. Establecer los factores laboratoriales asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019
4. Describir los factores clínicos asociados a secuela renal por síndrome urémico hemolítico en menores de 5 años en el Hospital Manuel Núñez Butrón de Puno en el periodo 2015 a 2019

2. Variables y Operacionalización de variables:**Variable dependiente:**

Secuela renal

Variables independientes:

Factores sociodemográficos: edad, sexo, procedencia.

Factores laboratoriales: volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, hematocrito, leucocitosis.

Factores clínicos: estancia hospitalaria, diálisis, oliguria, nivel de conciencia, accidente cerebro vascular, convulsiones, colitis isquémica.

Operacionalización de variables:

VARIABLE DEPENDIENTE:

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Escala	Tipo de Variable
Secuela renal	Prevalencia	Si No	De intervalo	Cuantitativa

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Escala	Tipo de Variable
Edad	Años	< 1 1 a 4	De intervalo	Cuantitativa
Sexo	Fenotipo	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Procedencia	Lugar de residencia	Urbano Rural	Nominal	Cualitativa
Volumen urinario	ml/kg/hora	<4 4.6 a 5.2 >5.2	De intervalo	Cuantitativa
Proteinuria	mg/dl	<= 30 >30	De intervalo	Cuantitativa
Presión arterial sistólica	mm de Hg	< 100 >= 100	De intervalo	Cuantitativa
Presión arterial diastólica	mm de Hg	<= 60 >60	De intervalo	Cuantitativa
Creatinina sérica	mg/dl	<=1 >1	De intervalo	Cuantitativa
Tasa de filtración glomerular	ml/min/1.73 m ²	< 80 >= 80	De intervalo	Cuantitativa
Hemoglobina	mg/dl	<11.5 11.5 a 13.5 >13.5	De intervalo	Cuantitativa
Hematocrito	%	<35 35 a 45 >45	De intervalo	Cuantitativa
Leucocitosis	leuc/mm ³	< 10,000 10,000 a 20,000 >20,000	De intervalo	Cuantitativa
Estancia hospitalaria	Numero de días	<14 3 3 a 5 6 a 10 >10	De intervalo	Cuantitativa
Diálisis	Numero de días	<7 >=7	De intervalo	Cuantitativa
Oliguria	Numero de días	<4 >=4	De intervalo	Cuantitativa
Nivel de conciencia	Disminución	Si No	Nominal	Cualitativa

Accidente cerebrovascular	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Convulsiones	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa
Colitis isquémica	Historia clínica	Si No	Nominal	Cualitativa

CAPITULO IV: MARCO METODOLOGICO

A. Tipo de investigación:

El tipo de investigación será retrospectivo, longitudinal y analítico; retrospectivo porque la información se recogerá del pasado, longitudinal porque se recogerá datos de 3 mediciones una al ingreso del paciente, la segunda al alta del paciente y la tercera de la consulta médica de control, al mes o más del alta del paciente; y analítico porque se analizará simultáneamente más de 2 variables para buscar su asociación

B. Diseño de investigación:

Será un diseño no experimental de diseño epidemiológico de casos y controles, donde los casos serán los niños menores de 5 años que presentaron secuela renal y los controles serán los niños que no presentaron secuela renal, en ambos grupos se evaluará los factores asociados.

C. Población y Muestra.

1. Población:

La población estará constituida por todos los niños menores de 5 años que presentaron síndrome urémico hemolítico en el Hospital Manuel Núñez Butron de Puno entre los años 2015 y 2019.

2. Tamaño de muestra:

No se calculará tamaño de muestra, ingresarán al estudio todos los niños menores de 5 años que presentaron síndrome urémico hemolítico en el Hospital Manuel Núñez Butron de Puno entre los años 2015 y 2019.

3. Selección de la muestra:

Sera de tipo no probabilístico, por conveniencia, de todos los niños menores de 5 años que presentaron síndrome urémico hemolítico en el Hospital Manuel Núñez Butron de Puno entre los años 2015 y 2019, se conformaran 2 grupos, el grupo de casos y el grupo de controles

D. Criterios de selección.

1. Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 5 años con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico hospitalizados en el hospital Manuel Núñez Butron de Puno en el periodo 20015 a 2019.
- Pacientes con historia clínica con datos completos
- Pacientes que cumplan los criterios de anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico hospitalizados en el hospital Manuel Núñez Butron de Puno en el periodo 20015 a 2019.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico por asfixia perinatal.
- Pacientes con diagnóstico previo de malformación renal congénita.
- Paciente con diagnóstico previo de purpura trombocitopénica idiopática.
- Paciente con diagnóstico previo de insuficiencia renal.
- Paciente con diagnóstico previo de anemia.

E. Material y Métodos:

Se revisaran las historias clínicas de los niños con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico y se registrara los factores sociodemográficos, laboratoriales y clínicos en tres momentos, el primer momento será al ingreso del niño: talla, edad, sexo, procedencia, volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular (TFG), hematocrito y hemoglobina sérica; el segundo momento al alta: días de hospitalización, días en diálisis, días en oligoanuria (<1 ml/kg/hora en niños o $< 0,5$ ml/kg/hora en lactantes), elevación de leucocitos mayor a 20000 leuc/mm³, disminución de nivel de conciencia, accidente cerebrovascular, convulsiones y colitis isquémica; el tercer momento será al mes o más tiempo de seguimiento, en la consulta externa de control: tiempo luego del ingreso, creatinina sérica, TFG calculada, presión arterial, proteinuria, volumen urinario, examen de orina, hematocrito y hemoglobina sérica; si el niño no viene a su consulta de control se ubicara en su domicilio para trasladarlo al hospital y hacer la evaluación correspondiente.

Para el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico se considerará la presencia de anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina menor a 11.5 g/dl), insuficiencia renal aguda (creatinina sérica mayor a 1 mg/dl o tasa de filtración glomerular <80 ml/min/1.73m²) y trombocitopenia (plaquetas menor a 150,000 /mm³).

Se considerará presencia de secuela renal, para ser considerado como caso, si el paciente presenta tasa de filtración glomerular <80 ml/min/1.73m² o hipertensión arterial o proteinuria después de un mes del diagnóstico; así mismo se considerará recuperación renal, para ser considerado como control, si el paciente no presenta hipertensión ni proteinuria y la tasa de filtración glomerular > 90 ml/min/1.73 m² al alta o al mes luego del diagnóstico.

El cálculo de la TFG se realizó con la ecuación de Schwartz.

$$FG = \frac{T \times K}{Pcr}$$

- FG: Filtración glomerular en ml/min/1.73
- T: talla (cm)
- Pcr: Creatinina plasmática
- K constante de proporcionalidad que depende de la excreción urinaria por unidad de tamaño corporal.
 - RN a termino 0.45% (hasta un año)
 - RN de bajo peso 0.33%
 - Niños mayores y mujeres adolescentes 0.55%
 - Adolescentes varones 0.77%

F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.

1. Instrumentos:

Se utilizará una ficha de recolección de datos donde se consignarán todas las variables en estudio; la ficha será validada por juicio de expertos especialistas en pediatría del Hospital Manuel Núñez butrón de Puno.

2. Procedimiento de recolección de datos:

Se solicitará autorización de la Dirección del Hospital y jefe del Departamento de Pediatría; luego se coordinará con personal de estadística, para para obtener un listado de las historias clínicas de los niños con diagnóstico de síndrome urémico hemolítico, atendidos en el periodo de estudio; posteriormente se solicitara las historias clínicas del área de admisión para su revisión y obtención de las variables de estudio, las cuales se registrarán en la ficha de recolección de datos.

G. Análisis estadístico de datos.

Primero se calculará la prevalencia de las secuelas renales en los niños menores de 5 años con síndrome urémico hemolítico, con la siguiente fórmula:

$$P = \frac{\text{Numero pacientes} < 5 \text{ años con secuela renal}}{\text{Numero total de pacientes} < 5 \text{ años con SUH}} \times 100$$

Dónde:

P: prevalencia de secuela renal

Luego se describirá los factores socio demográficos: edad, sexo, procedencia; factores laboratoriales: volumen urinario, proteinuria, presión arterial, creatinina sérica, tasa de filtración glomerular, hemoglobina, hematocrito, leucocitosis; factores clínicos: estancia hospitalaria, diálisis, oliguria, nivel de conciencia, accidente cerebro vascular, convulsiones, colitis isquémica; para lo cual las variables cuantitativas serán analizadas mediante medidas de tendencia central y de dispersión; y las variables cualitativas serán analizadas mediante frecuencias absolutas y relativas.

Seguidamente se realizará el análisis de los factores asociados, para lo cual se elaborará una tabla de contingencia 2 por 2 y se calculará el Odds Ratio (OR), el intervalo de confianza (IC) y el valor de p de Fisher; para controlar los factores de confusión o describir la modificación de efecto de terceras variables, se utilizará análisis multivariado de regresión logística; con las siguientes fórmulas:

Odds Ratio:

	CASOS	CONTROLES	
FACTOR PRESENTE	A	B	A+B
FACTOR AUSENTE	C	D	C+D
	A+C	B+D	

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

Dónde:

Casos: Pacientes con secuela Renal.

Controles: Pacientes sin secuela renal.

A: Pacientes con secuela renal y factor en estudio presente

B: Pacientes sin secuela renal y factor en estudio presente

C: Pacientes con secuela renal y factor en estudio ausente

D: Pacientes sin secuela renal y factor en estudio ausente

Formula de p de Fisher:

$$p = \frac{(A + B)! (C + D)! (B + C)! (A + C)}{A! + B! + C! + D! n!}$$

Ecuación de regresión logística

$$p(x) = \frac{1}{1+e^{-(\beta_0+\beta_1 x)}} = \frac{e^{(\beta_0+\beta_1 x)}}{1+e^{(\beta_0+\beta_1 x)}}$$

$$\frac{p(x)}{1-p(x)} = e^{(\beta_0+\beta_1 x)} \quad \text{donde } \frac{p(x)}{1-p(x)} \text{ son los } \underline{\text{odds}} \text{ a favor del éxito}$$

Para todo el análisis se trabajará con un nivel de confianza del 95%, un error máximo permitido de 5% (valor de $p=0.05$); para considerar un factor en estudio asociado a secuela renal se debe cumplir las siguientes 3 premisas: el OR debe ser diferente de 1, el IC no debe contener el 1, y el valor de p debe ser menor a 0.05; se utilizará el programa estadístico SPSS versión 21

H. ASPECTOS ÉTICOS:

Para recoger los datos de los pacientes que acudieron a su control externo al mes o después, no es necesario utilizar el consentimiento informado, pero para los pacientes que no acudieron a su control externo, a los cuales se les ubicara en su domicilio para trasladarlos al hospital para tomar las muestras para el laboratorio, y se aplicara el consentimiento informado a la madre del niño.

Se tendrá en cuenta la confidencialidad de la información de las historias clínicas de los niños y niñas que ingresarán al estudio.

CAPITULO V: CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO.

A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2019		2020		
	AGO	SET A DIC	ENE	FEB	MAR
1.Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía					
2.Elaboración del proyecto					
3.Presentación del Proyecto					
4.Recolección de datos					
5.Procesamiento de datos					
6.Elaboración de informe Final					
7.Presentación del Informe final					

B. Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
Papel bond	Millar	02	30.00	60.00
Fotocopiado	Ciento	02	10.00	20.00
Lapiceros	Unidad	10	1.00	10.00
Lápiz	Unidad	10	1.00	10.00
Fólderes	Unidad	10	1.00	10.00
Empastado	Unidad	5	20.00	100.00
Análisis estadístico	Unidad	01	1000.00	1000.00
TOTAL				1210.00

El proyecto será financiado por el investigador.

CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Tarr P, Gordon C, Chandler W. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-86.
2. López E, Díaz M, Gainstein S, Devoto S, Mendilaharsu F. Hemolytic uremic syndrome and diarrhoea in Argentine children. The role of Shiga- Like toxins. I. *Infect Dis* 1989; 160:469-75.
3. CDC. Foodborne diseases active surveillance network (FoodNet): population survey atlas of exposures: 1996--1997. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC; 1997.
4. Dirección general de epidemiología Brote de Síndrome Hemolítico Urémico por *E. coli* enterohemorrágico O104:H4 en Alemania 2011. *Bol Epidemiol. (Lima)*. 2011; 20 (23): 461 – 462
5. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux V, Loirat C. Haemolytic uraemic síndrome. *Seminari*. 2017 Aug 12; 390(10095):681-696. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30062-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30062-4).
6. Giugno S, Bibiloni N, Rahman R, Miliwebsky E, Chinen I, Rivas M. Asociación del síndrome urémico hemolítico con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41: 27-33.
7. López V. Sociedad Peruana de Nefrología. Disponible en: <https://andina.pe/agencia/noticia-peru-cada-ano-mas-300-casos-nfermedad-renal-cronica-afecta-a-ninos-601943.aspx>
8. Rivas M, Sosa S, Rangel J, et al. Risk factors for sporadic shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 763-71.
9. Dixon B, Gruppo R. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatr Clin N Am*. 2018; 65(3):509-525. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.02.003>
10. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutty A. Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients. *J Pediatr* 1962; 64: 660-78.

11. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo G, Sojo E. The hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1973; 11: 174-92
12. Voetsch A, Kennedy M, Keene W, et al. Risk factors for sporadic shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections in FoodNet sites, 1999–2000. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 993-1000.
13. Karmali M, Mascarenhas M, Petric M, et al. Age-Specific Frequencies of Antibodies to *Escherichia coli* Verocytotoxins (Shiga Toxins) 1 and 2 among Urban and Rural Populations in Southern Ontario. *J Infect Dis* 2003; 188:1724-9
14. Belongia E, Chyou P, Greenlee R, Perez G, Bibb W, De Vries E. Diarrhea incidence and farm-related risk factors for *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* antibodies among rural children. *J Infect Dis* 2003; 187:1460-8
15. Muñoz J. Síndrome urémico hemolítico. *Medicina Familiar, Unidad Medico Familiar*. 2012; (61). Disponible en: <https://www.monografias.com/trabajos92/sindrome-uremico-hemolitico/sindrome-uremico-hemolitico.shtml>
16. Garg A, Suri R, Barrowman N, et al. Long term renal prognosis of diarrhea associated hemolytic uremic syndrome: A systematic review, metaanalysis and metaregression. *JAMA*. 2003; 290(10):1360-1370.
17. Rivas M, Balbi L, Mliwebsky E, Garcia B, Tous M, Leardini N, Prieto M, et al. Síndrome urémico hemolítico en niños de Mendoza, Argentina. Asociación con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina S. *De principio medicina*. 1998; 58(1). Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol58-98/1/suremicohe>
18. Chamorro L. Hemolytic Uremic Syndrome Caused by Shiga Toxin type 2 Produced by Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7: First Case Described in Paraguay. *Pediatr*. 2009; 36(2):131-137
19. Landoni V. Relevancia de mecanismos inflamatorios en el daño celular inducido por toxina Shiga, agente causal del síndrome urémico hemolítico (SUH)". Tesis para optar al título de Doctor. Universidad de Buenos Aires. Argentina 2010.

20. Lumbreras J, Cruz J, Íñigo G, Muley R, Vara J. Síndrome hemolítico-urémico: afectación renal a largo plazo. *Anales de Pediatría*, 2010; 72 (5): 297-374.
21. Lulli J, Miyahira J. Frecuencia de secuela renal pos evento agudo en síndrome urémico hemolítico. *Rev Med Hered*. 2015; 26(2):86-93. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2015000200004&lng=es.
22. Sakihara G, Reyna R, Mendoza A, et al. Aspectos clínicos y terapéuticos del Síndrome urémico hemolítico. *Revista Peruana de Pediatría*. 2001; 54(2):8-13.
23. Calderón N. Manejo del Síndrome Urémico Hemolítico en el departamento de Pediatría del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza Arequipa enero 200-julio 2009. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín, 2009.
24. Choque H. Aspectos, laboratoriales y terapéuticos del SHU en el servicio de pediatría del hospital Nacional Carlos Alberto Seguin E. Arequipa Enero 2004-Diciembre 2010.
25. Loirat C, Fremeaux V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60.
26. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2016 Jan. 31 (1):15-39.
27. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006;108(4):1267-79.
28. Besbas N, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Remuzzi G, et al. A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 2006;70(3):423-31.

29. Martín J, Petkov V, Gutiérrez M, Justo P, Díaz D. Pronóstico renal a largo plazo en síndrome hemolítico urémico típico padecido en la infancia. *Nefrología*, 2013; 33(3):433-435.
30. Areses R. Síndrome hemolítico urémico en la edad pediátrica: conceptos actuales. *Nefrología*, 1995; (15):420-434.
31. Eriksson K, Boyd S, Tasker R. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2001; 84:434-435.
32. Fernandez R, Betancor L, Mejlas M, Panek A, Cabrera G, Exeni R. Actualización En El Tratamiento Del Síndrome Urémico Hemolítico Endémico Patogénesis y tratamiento de la complicación sistémica más grave de las infecciones por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga Palermo. *Medicina*. 2011; 71: 383-389.
33. Eisenhauer P, Jacewicz M, Conn K, Koul O, Wells J, Fine R. *Escherichia coli* Shiga toxin 1 and TNF-alpha induce cytokine release by human cerebral microvascular endothelial cells. *Microb Pathog*, 2004; 36:189-196.
34. Prado V, Cavagnaro F, Grupo de Estudio de Infecciones por STEC. Síndrome hemolítico urémico asociado a infección intestinal por *Escherichia coli* productora de shigatoxina (STEC) en pacientes chilenos: aspectos clínicos y epidemiológicos. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (6): 435-444.
35. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol*. 2013; 2(3):56-76.
36. Campistol J, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó J y cols. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología* 2013; 33(1):27-45.
37. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Nov. 8(11):658-69.

38. Díaz Y, Carzola N, Levis O, Saura M, Duran D, Yrabien J. Insuficiencia Renal Aguda Con Tratamiento Dialítico en el Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana. Servicio Nefrologico. Rev Cubana Pediatr 2004; 76(3): 1561-3119.
39. Menne J, Nitschke M, Stingele R, Abu M, Beneke J, Bramstedt J, et al. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic Escherichia coli O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. BMJ. 2012; 345:4565.
40. Gamero M, Rodríguez L. Nefrología pediátrica: manual práctico/coordinadores, Madrid: Medica Panamericana, D.L. 2010.
41. Behrman R, Kliegman R, Aevin A. Tratado de pediatría del Nelson 19 edición, Mc Graw-Hill. Interamericana:1786-1864.
42. Palma L, Langman C. Critical appraisal of eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome. J Blood Med. 2016. 7:39-72.
43. Kreuzer M, Sollmann L, Ruben S, Leifheit M, Fischer D, Pape L, et al. Endothelial dysfunction during long-term follow-up in children with STEC hemolytic-uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2017; 32 (6):1005-1011.
44. Monet C, Godron A, Madden I, Delmas Y, Llanas B, Harambat J. Long-term outcome of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome is poorly related to markers of kidney injury at 1-year follow-up in a population-based cohort. Pediatr Nephrol. 2018.

CAPITULO VII: ANEXOS.**Ficha de recolección de datos****PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SECUELA RENAL POR
SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL
HOSPITAL MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015
A 2019**

NOMBRE: H: No.....

PRIMER MOMENTO AL INGRESO:**1. Síndrome Urémico Hemolítico:**

Si ()

No ()

2. Talla: metros**3. Edad:años meses**

< 1 año ()

1 a 4 años ()

4. Sexo:

Masculino ()

Femenino ()

5. Procedencia:

Urbana ()

Rural ()

6. Volumen urinario: ml/Kg/hora

< 4 ()

1.6 a 5.2 ()

>5.2 ()

7. Proteinuria: Mg/dl

>0 30 ()

>30 ()

8. Presión arterial:

Sistólica: mm de Hg

Diastólica: mm de Hg

9. Creatinina sérica: Mg/dl

≥ 1 ()

> 1 ()

10. Tasa de filtración glomerular: ml/min/1.73 m²

< 80 ()

> 80 ()

11. Hemoglobina: mg/dl

< 11.5 ()

11.5 a 13.5 ()

> 13.5 ()

12. Hematocrito: %

< 35 ()

35 a 45 ()

> 45 ()

13. Leucocitos: leuc/mm³

$< 10,000$ ()

10,000 a 20,000 ()

$> 20,000$ ()

14. Número de días de diálisis:

< 7 ()

≥ 7 ()

15. Número de días de oliguria:

< 4 ()

≥ 4 ()

16. Disminución del nivel de conciencia:

Si ()

No ()

17. Accidente cerebro vascular:

Si ()

No ()

18. Convulsiones:

Si ()

No ()

19. Colitis isquémica:

Si ()

No ()

SEGUNDO MOMENTO AL ALTA:**20. Secuela renal:**

Si ()

No ()

21. Días de hospitalización:**22. Volumen urinario: ml/Kg/hora**

< 4 ()

1.6 a 5.2 ()

>5.2 ()

23. Proteinuria: Mg/dl

>0 30 ()

>30 ()

24. Presión arterial:

Sistólica: mm de Hg

Diastólica: mm de Hg

25. Creatinina sérica: Mg/dl

>= 1 ()

> 1 ()

26. Tasa de filtración glomerular: ml/min/1.73 m²

< 80 ()

>0 80 ()

27. Hemoglobina: mg/dl

< 11.5 ()

11.5 a 13.5 ()

> 13.5 ()

28. Hematocrito: %

< 35 ()

36 45 ()

>45 ()

29. Leucocitos: leuc/mm³

< 10,000 ()

10,000 a 20,000 ()

> 20,000 ()

30. Número de días de diálisis:

< 7 ()

>=7 ()

31. Número de días de oliguria:

< 4 ()

>=4 ()

32. Disminución del nivel de conciencia:

Si ()

No ()

33. Accidente cerebro vascular:

Si ()

No ()

34. Convulsiones:

Si ()

No ()

35. Colitis isquémica:

Si ()

No ()

36. Condición de egreso:

Alta ()

Fallecido ()

TERCER MOMENTO AL MES DE SEGUIMIENTO:**37. Secuela renal:**

Si ()

No ()

38. Volumen urinario: ml/Kg/hora

< 4 ()

1.6 a 5.2 ()

>5.2 ()

39. Proteinuria: Mg/dl

>0 30 ()

>30 ()

40. Presión arterial:

Sistólica: mm de Hg

Diastólica: mm de Hg

41. Creatinina sérica: Mg/dl

>= 1 ()

> 1 ()

42. Tasa de filtración glomerular: ml/min/1.73 m²

< 80 ()

>0 80 ()

43. Hemoglobina: mg/dl

< 11.5 ()

11.5 a 13.5 ()

> 13.5 ()

44. Hematocrito: %

< 35 ()

37 45 ()

>45 ()

45. Leucocitos: leuc/mm³

< 10,000 ()

10,000 a 20,000 ()

> 20,000 ()

46. Número de días de diálisis:

< 7 ()

>=7 ()

47. Disminución del nivel de conciencia:

Si ()

No ()

48. Accidente cerebro vascular:

Si ()

No ()

49. Convulsiones:

Si ()

No ()

50. Colitis isquémica:

Si ()

No ()

Consentimiento informado

PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SECUELA RENAL POR SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN MENORES DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL MANUEL NUÑEZ BUTRON DE PUNO EN EL PERIODO 2015 A 2019

Responsable de la investigación: Etiel Katherine Montes Arias; Médico residente egresado de la Especialidad de Pediatría, del Hospital Manuel Núñez Butron de Puno, celular N° ...

Soy médico residente egresado en la especialidad de Pediatría del Hospital Manuel Núñez Butron de Puno.

Debo informarle que existen complicaciones renales después de un episodio de Síndrome Urémico Hemolítico, el cual ha padecido su hijo

Por esta razón realizamos el presente estudio para determinar las secuelas renales, lo cual va a permitir que nuestro hospital pueda diagnosticar oportunamente y tratar adecuadamente, y lo más importante prevenir las secuelas renales del Síndrome Urémico hemolítico.

Su hijo ha estado hospitalizado por esta enfermedad en el Hospital Manuel Núñez Butrón, donde ha recibido su tratamiento, pero no ha acudido a su consulta de control al mes de su alta, por esta razón la estamos visitando para trasladarlo al hospital para realizarle sus exámenes de control, y pueda ingresar a nuestro estudio de investigación.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, ni su hijo, en caso de no aceptar participar en el estudio. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

El beneficio que usted tendrá por la participación de su hijo en el estudio es recibir información oportuna y actualizada, referente a esta complicación.

La participación en esta investigación es voluntaria; por lo que usted puede escoger que su hijo no ingrese al estudio; y ello no representará ninguna penalidad o pérdida de beneficios a los que usted y su hijo tienen derecho en la atención en el Hospital.

No recibirá pago alguno por su participación en la presente investigación; y usted puede solicitar más información al investigador responsable del estudio.

La información recolectada se mantendrá en forma confidencial en los archivos de la universidad de procedencia; no se publicarán nombres de ningún tipo, por lo que se puede garantizar confidencialidad absoluta.

Cualquier duda o pregunta escribir al Email: o comunicarse al Cel.

Teniendo pleno conocimiento de lo que me han explicado anteriormente, acepto que mi hijo participe en el estudio: He leído la información proporcionada, o me ha sido leída; y he tenido la oportunidad de preguntar mis dudas respecto a ello y todas me han sido respondidas en forma satisfactoria. Por tanto, consiento voluntariamente para que mi hijo participe en este estudio.

Firma de la entrevistada

N° de DNI:

Firma del investigador

N° de DNI:

Puno a los días del mes de del 20.....