



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

***DESHIDROGENASA LÁCTICA COMO MARCADOR
PRONÓSTICO DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME
HEMOLÍTICO UREMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA***

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

NEFROLOGO PEDIATRA

P R E S E N T A :

DR. ARIOSTO LUGO RODRIGUEZ

TUTORES: DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY



MEXICO DF.

Enero 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TITULO DE LA TESIS
DESHIDROGENASA LACTICA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE LOS
COMPONENTES DEL SINDROME HEMOLITICO UREMICO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGIA PEDIATRICA**



**DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
TUTOR DE TESIS**



**DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY
ASESOR METODOLOGICO**

AGRADECIMIENTOS

Siempre es una tradición al concluir un ciclo agradecer a todos y cada uno de los partícipes en este gran logro de ser nefrólogo. Primeramente Gracias a Dios, por dejarme ser yo, y por haber puesto periodos de bonanza y obstáculos en la vida que me han permitido el día de hoy, ser lo que soy. Gracias a mi madre por darme la vida y haber estado a mi lado en los momentos difíciles. A mi esposa por aguantar todos estos años de estudio y separación, creo que sin ti no lo hubiera logrado. A mi hijo Daniel por aguantar todos estos años de soledad y lejanía y por ser la alegría de mi vida. A mi papá por haber sugerido que estudiara medicina, quizá fue de los mejores consejos que recibí. A mi abuela Josefina por ser siempre ese apoyo invaluable en mi formación profesional. A mi hermano por ser un buen apoyo y compañía.

Especialmente Gracias al Dr. Samuel Zaltzman, maestro, guía y ejemplo a seguir, aún recuerdo como temblé en muchas ocasiones por sus regaños, y para el anecdotario de mi vida quedan las veces que me regañó por teléfono estando usted en Nueva York y Chicago porque las cosas no salían como usted había ordenado. Hoy todos esos regaños me han servido para enfrentar de mejor manera los problemas cotidianos, y hoy ante toda decisión grande o pequeña a mi mente llega esa frase que alguna vez me dijo: "Siempre piensa lo peor, y entonces sabrás que hacer".

Gracias al Dr. Silvestre García de la Puente, de pronto me descubro a mi mismo siendo sarcástico con los médicos internos y ahora invariablemente, ya se en el supermercado o enfrente de un paciente, hago las cuentas mentalmente. Verdaderamente gracias por todas sus enseñanzas.

Gracias a la Dra. Aurora Bojorquez por ser el lado paciente y grato de la nefrología, los momentos difíciles se hicieron menos con usted en el hospital.

Gracias a mis enfermeras: Gloria, Paty, Martina, Juanita, Maria de Jesús, Gabriela, Noemí, Rocio Alvarez, Chayito, las 2 Karinas, Maria Luisa, Luz Maria, Anita, y todas aquellas que no mencioné por ser tantas, el compartir sus conocimientos y sus enseñanzas, que pacientemente tuvieron para conmigo, hicieron más fáciles y tolerables todos los regaños.

A mis compañeros de residencia: Marco, Paco, Erika, Avelina, Karla, Moisés, Anahy y Alfonso, la residencia fue lo que fue gracias a ustedes, con todos sus momentos agradables y desagradables le dieron este toque especial a estos 2 años de mi vida.

Gracias al Dra. Belem López, mi maestra de nefrología en Toluca por enseñarme un poco de la magia de la nefrología y sembrar esa semilla en mí. Igualmente gracias al Dr. José Luis Gutiérrez por ser mi amigo y ser quien finalmente me dio el buen consejo de ser nefrólogo. Gracias al Dr. Rafael Ascencio, entonces Secretario de Salud del Estado de Querétaro, por creer en mí y hacer el convenio con el INP que me permite ser nefrologo.

Finalmente muchisimas gracias a ustedes, mis niños, que dejaron que los tocara, lastimará y experimentar en ustedes con el fin de lograr su sanidad y que yo aprendiera, mis mejores maestros fueron ustedes, con cada "ouch" y cada lágrima que derramaron el conocimiento que me dejaron fue invaluable.



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

PROTOCOLO DE TESIS
DESHIDROGENASA LACTICA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE LOS
COMPONENTES DEL SINDROME HEMOLITICO UREMICO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRIA

TUTORES
DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH
DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY

TESISTA
DR. ARIOSTO LUGO RODRIGUEZ
RESIDENTE DE NEFROLOGIA PEDIATRICA



INDICE

Título	1
Indice	2
Resumen Estructurado	3
Marco Teórico	7
Antecedentes	7
Algoritmo de Búsqueda	12
Planteamiento del Problema	14
Justificación	15
Preguntas de Investigación	16
Hipótesis	16
Objetivos	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
Objetivo Secundario	17
Población Objetivo	17
Población Elegible	17
Diseño del Estudio	18
Criterios de Inclusión	18
Criterios de Exclusión	19
Criterios de Eliminación	20
Definición de Variables	20
Recursos Materiales	22
Recursos Humanos	22
Financiamiento	23
Metodología	23
Tamaño de Muestra	24
Análisis Estadístico	25
Consideraciones Éticas	25
Cronograma de Actividades	26
Anexo 1	27
Bibliografía	28



RESUMEN ESTRUCTURADO

1. TITULO

DESHIDROGENASA LACTICA COMO MARCADOR PRONOSTICO DE LOS COMPONENTES DEL SINDROME HEMOLITICO UREMICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

2. AUTORES

DR. SAMUEL ZALTZMAN GIRSHEVICH

TESISTA: DR. ARIOSTO LUGO RODRIGUEZ

TUTOR METODOLOGICO: DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZALEZ GARAY

3. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

La incidencia anual de Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) varía desde 1 hasta 3.4 casos por cada 100,000 niños al año. Presenta una mortalidad < 3% y está asociada a la presencia de síntomas neurológicos (Convulsiones, estupor, coma). De los pacientes sobrevivientes, desarrolla insuficiencia renal 10% y proteinuria.

Se ha considerado un problema de salud debido a que estos pacientes requerirán tratamiento sustitutivo, lo cual incrementa los costos de atención hospitalaria, morbilidad y disminución en su calidad de vida.

El principal factor de riesgo asociado para el desarrollo de SHU es alimentos contaminados con *E. Coli* O157:H7 OR 4.0(IC 95% 1.6 a 9.7). Otras causas: infecciosas (*S. Disenteriae* tipo I, *Estreptococo B* hemolítico del grupo A y el virus de Epstein Barr, virus de inmunodeficiencia humana) fármacos (ciclosporona), embarazo, trasplante de médula ósea, vasculitis, además de una variedad idiopática familiar.

El diagnóstico de SHU se confirma con la presencia de tres componentes según la Academia Americana de Pediatría: Anemia Hemolítica Microangiopática, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal.

El tratamiento del SHU es paliativo dirigido al control electrolítico; corrección de la anemia; manejo de la hipertensión arterial sistémica; control del volumen circulante; transfusión de plasma y/o plasmaferesis.

Se ha observado durante el seguimiento de los pacientes con SHU que presentan elevación de la concentración sérica de Deshidrogenasa Láctica (DHL) y aquellos pacientes con una concentración sérica mayor a 180 UI/L incrementa la frecuencia de complicaciones tales como: Insuficiencia Renal Crónica, Proteinuria y Muerte; actualmente no existen reportes en la literatura en donde estudien dicha asociación, por lo cual se desea conocer si existe dicha relación entre la concentración sérica DHL con cada uno de los componentes del SHU y posteriormente evaluar si dicho indicador sirve como marcador pronóstico con la finalidad de predecir la evolución de los pacientes desde el momento de su diagnóstico y así proponer un nuevo plan de seguimiento para detectar complicaciones oportunamente, establecer un tratamiento adecuado, y reducción de los costos de atención.

4. JUSTIFICACION

El SHU es un problema de salud pues sus costos de atención hospitalaria son altos, con deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Entre otros estudios de laboratorio que se solicitan al momento del diagnóstico esta la concentración sérica de DHL y se ha observado en el departamento de Nefrología que los pacientes con concentración elevada de dicha enzima desarrollan con más frecuencia complicaciones con algunos de los componentes del SHU. Actualmente no existen reportes en la literatura en donde se confirme esta asociación, motivo por el cual surge el interés de realizar este protocolo con la finalidad de conocer su asociación y determinar si puede ser utilizada la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico en dichos pacientes para detectar complicaciones tempranamente, iniciar un tratamiento oportuno lo cual disminuiría los costos de atención hospitalaria y mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

5. PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1) ¿Cuál es la asociación y la utilidad de la concentración sérica de DHL con la Anemia Hemolítica en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?
- 2) ¿Cuál es la asociación y utilidad de la concentración sérica de DHL con la Trombocitopenia en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?
- 3) ¿Cuál es la asociación y utilidad de la concentración sérica de DHL con la Insuficiencia Renal en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?

6. OBJETIVOS

Objetivo General:



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría Departamento de Nefrología

Establecer la utilidad de la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico con cada uno de los componentes del SHU en pacientes menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

Objetivos Específicos:

- a) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la anemia hemolítica en niños menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- b) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la trombocitopenia en niños menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- c) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la insuficiencia renal en niños menores de 18 años de edad atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

Objetivo Secundario:

- a) Conocer la utilidad de la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico con los componentes combinados del SHU.

7. HIPOTESIS

- 1) Existirá asociación positiva y una utilidad pronóstica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Anemia Hemolítica en niños menores de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- 2) Existirá asociación positiva y una utilidad pronóstica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Trombocitopenia en niños menores de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- 3) Existirá asociación positiva y una utilidad pronóstica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Insuficiencia Renal en niños menores de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

8. MATERIAL Y METODOS

a) CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Prospectivo, Ambielectivo, Comparativo, Analítico, Observacional: Cohorte Histórica.

b) UNIVERSO DE ESTUDIO

POBLACION OBJETIVO

Pacientes mexicanos con SHU menores de 18 años atendidos en el INP

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes mexicanos con SHU menores de 18 años atendidos en el INP en el periodo comprendido del 1º de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2008.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mexicanos de cualquier sexo.

Pacientes menores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico según Academia. Americana de Pediatría: (Anemia, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal Aguda).

Pacientes que tengan determinación de la concentración sérica de DHL al momento del diagnóstico.

Expedientes que tengan como mínimo el 80% de los datos requeridos para el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con anemia hemolítica de etiología diferente al SHU.

Pacientes con anemia trombocitopenia de etiología diferente al SHU.

Pacientes con insuficiencia renal de etiología diferente al SHU.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes egresados con alta voluntaria antes de completar 2 semanas de tratamiento.

Transferencia a otro hospital antes de completar 2 semanas de tratamiento.

Pacientes que fallecen por causas no relacionadas con el SHU.

c) DEFINICION DE VARIABLES

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta el momento actual.	Cuantitativa Discreta	Calendario	Meses
Sexo	Independiente	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Cualitativa Nominal Dicotómica	φ	Hombre/ Mujer
Deshidrogenasa láctica	Independiente	Enzima que evalúa la presencia de tejido dañado. Se encuentra en muchos tejidos del cuerpo: corazón, hígado, riñón, músculo esquelético, células sanguíneas del cerebro y los pulmones	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	U/l



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Hemoglobina	Dependiente	Proteína eritrocitaria responsable de realizar el transporte gaseoso de O ₂ de los pulmones a los tejidos y de CO ₂ de los tejidos a los pulmones	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	g/dl
Hematocrito	Dependiente	Examen de laboratorio que expresa la concentración de glóbulos rojos en sangre	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Porcentaje
Células Fragmentadas	Dependiente	Eritrocitos fragmentados por traumatismos mecánicos en los pequeños vasos sanguíneos	Cuantitativa Discreta	Microscopio	Número de Células
Reticulocitos	Dependiente	Células eritroides inmaduras, representan el 1% en la circulación sanguínea en condiciones normales	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	Porcentaje
Trombocitopenia	Dependiente	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	Número de plaquetas/u L
Creatinina	Dependiente	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (nutriente útil para los músculos). Es producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y normalmente filtrada por los riñones y excretada en la orina.	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Mg/dl
Nitrógeno Ureico Sanguíneo	Dependiente	Principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Mg/dl
Filtrado Glomerular	Dependiente	Muestra de orina recolectada en un tiempo determinado: Prueba estándar para medir la tasa de filtración glomerular.	Cuantitativa Continua	Fórmula	ml/min

9. TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base a los resultados expuestos en la literatura, los cuales son escasos y no han reportado la asociación existente entre la concentración sérica de DHL y SHU, por lo tanto, debido tanto a la baja prevalencia de la patología en pacientes pediátricos aunado a los reportes en la literatura referentes al tema, se consideró tomar un tamaño de muestra a conveniencia en el periodo 1992 – 2008 con 40 pacientes en cada grupo (grupo 1 concentración sérica DHL > 180 mg/dl y grupo 2 concentración sérica DHL < 180 mg/dl), con la finalidad de acercarnos a la distribución normal, tratar de obtener diferencias significativas y observar el comportamiento de la población, con lo cual, los resultados de este estudio den origen a otro estudio de seguimiento de cada factor.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas con tendencia a distribución normal se realizará el cálculo de la media y desviación estándar.

En el caso de que las variables a medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad se estimará el valor mínimo y el valor máximo, y se calculará la mediana, la comparación se realizará mediante pruebas de T pareada.

Con respecto a los pacientes transfundidos con paquete globular o concentrado plaquetario se analizará en un estrato diferente de los pacientes no transfundidos a través de un método por intención a tratar y subsecuentemente por intención por protocolo con la finalidad de evitar sesgos de clasificación.

A través de un modelo de regresión logística se analizará los factores de riesgo (Convulsiones, anemia, hipertensión, proteinuria) para el desarrollo de un mal pronóstico con cada uno de los componentes del SHU (anemia, trombocitopenia e insuficiencia renal) para así establecer su asociación y posteriormente se analizarán de manera combinada para identificar la probabilidad para evolucionar a mal pronóstico.

Se realizará un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística con la concentración sérica de DHL (mg/dl) y cada uno de los componentes del SHU al inicio y a los 10 días de tratamiento, para establecer su correlación y elaborar curva ROC.

Se realizará un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística con presencia o no de DHL a partir del punto de corte de 180 mg/dl y cada uno de los componentes del SHU, para estudiar la forma y magnitud de su asociación y calcular OR con intervalos de confianza al 95%.

Posteriormente se analizarán aquellos factores con significancia estadística y se calculará la probabilidad combinada para desarrollar complicaciones del SHU.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1) Avner ED. Harmon WE. Niaudet P. Pediatric Nephrology. 5a ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2004. p 887-915.
- 2) Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1505-29.
- 3) Brenner BM. The Kidney. 8a ed. Elsevier. Philadelphia. 2008. p 1147-52.
- 4) Fitzpatrick M. Haemolytic uraemic syndrome and E coli O157. *BMJ* 1999;318:684-5.
- 5) Shepherd AB. Palmer AL. Bigler SA. Baliga R. Hemolytic uremic syndrome associated with group A beta-hemolytic streptococcus. *Pediatr Nephrol* 2003;18:949-51.
- 6) Simonetti G. Dumont-Dos Santos K. Pachlopnik J. Ramelli G. Bianchetti MG. Hemolytic uremic syndrome linked to infectious mononucleosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1193-4.
- 7) Ethelberg S. Olsen KEP. Scheutz F. Jensen C. Schiellerup P. Engberg J. et al. Virulence Factors for Hemolytic uremic Syndrome, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2004;10(5):842-7.
- 8) Cohen JA. Brecher ME. Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1998;13(1):16-9.
- 9) Zambrano OP. Deluchi BA. Hevia JP. Nazal ChV. Rosati MP. Barrera BP. y cols. Síndrome hemolítico urémico en Santiago de Chile: Evolución de la función renal y factores pronósticos. *Rev. Chil. Pediatr* 2005;76 (1):48-56.
- 10) Hüssemann D. Gellermann J. Vollmer I. Ohde I. Devaux S. Ehrich JH. Et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999;13(8):672-7.
- 11) Garg AX, Suri RS, Barrowman N, Rehman F, Matsell D, Rosas-Arellano MP, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003;290(10):1360-70.
- 12) Thompson CE: Damon LE. Ries CA. Linker CA. Trombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992;80:1890-5.
- 13) Muñoz AR. Romero NB. Valverde RS. Velásquez JL. Ramón GG. Cordero JLE. López AR. Síndrome hemolítico urémico: diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:293-301.
- 14) Saigo K. Jiang M, Tanaka C. Fujimoto K. Kobayashi A. Nozu K. et al. Usefulness of automatic detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Lab Haem* 2002;24:347-51.
- 15) Tuncer HH. Oster RA. Huang ST. Marques MB. Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007; 47:107-14.
- 16) Haas M, Leko-Mohr Z, Lang T, Jansen M, Knobl P, Horl WH, Druml W. The LDH ratio as a marker for response to plasma exchange in HUS/TTP of the adult. *Clinic. Nephrol.* 2002;57(6):414-20
- 17) Patschan D. Witzke O. Dührsen U. Erbel R. Philipp T. Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Trsnplant* 2006;21:1549-54.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades Mes	Mar 2008	Abr 200	May 2008	Jun 2008	Jul 2008	Ago 2008	Sep 2008	Oct 2008	Nov 2008	Dic 2008	Ene 2009	Feb 2009	Mar 2009	Abr 2009
Realización del protocolo de estudio	X	X	X	X	X	X	X	X						
Presentación al comité de enseñanza del INP									X					
Presentación al comité de investigación del INP									X					
Recolección de datos										X	X			
Análisis estadístico y procesamiento de datos												X		
Presentación del trabajo													X	
Publicación														X



MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

DEFINICION:

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) se presenta en la edad pediátrica y está caracterizado por la triada: 1) Anemia hemolítica microangiopática, 2) Trombocitopenia e 3) Insuficiencia Renal, aunque puede existir afectación del Sistema Nervioso Central, esta sintomatología es similar a la Purpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) que se manifiesta en adultos y se caracteriza por la pentada de: Fiebre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, anomalidades neurológicas y falla renal variable.^{1,2}

ANTECEDENTES HISTORICOS:

Moschcowits en 1925 describe a una adolescente que falleció de microangiopatía trombótica y anemia; llamándole “Síndrome de Moschcowits”, o *púrpura trombocitopénica trombótica*, se atribuye a Gasser la descripción en 1955 del SHU. En 1982 Karmali identificó la relación entre las citocinas producidas por *E. Coli* O157:H7 y el SHU OR 4.0(IC 95% 1.6 a 9.7).^{1,2,3}

EPIDEMIOLOGIA:

La incidencia de SHU inducida por verotoxina en niños menores de 5 años es de 3.4 casos por cada 100,000 niños en Escocia y es 4 veces más frecuente en Argentina, sin embargo, en el oeste de Europa se reportan solamente 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes. En Estados Unidos surgen de 276 a 736 casos nuevos anualmente, no existen datos epidemiológicos en México ni en el Instituto Nacional de Pediatría. Se ha observado que es más frecuente en mujeres a razón de (3:2) y en población de raza blanca en relación con población negra (3:1).^{1,2,3}

ETIOLOGIA:



El principal factor de riesgo asociado para el desarrollo de SHU es la ingesta de alimentos contaminados con *E. Coli* O157:H7 con OR 4.0(IC 95% 1.6 a 9.7) asociado a pródromos diarreicos (SHU D+). Otras causas infecciosas son: *S. Disenteriae* tipo I, *S.pneumoniae*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, virus de Epstein Barr y virus de inmunodeficiencia humana, sin embargo, no se encuentran estudios donde reporten la magnitud de la asociación con SHU. Causas no asociadas a diarrea (SHU D-) son: fármacos (ciclosporina), embarazo, trasplante de médula ósea, vasculitis, además de una variedad idiopática familiar, pero tampoco reportan la magnitud de la asociación.^{1,2,4,5,6,7,8,9}

La infección por *E. Coli* O157:H7 causa colitis hemorrágica y genera citotoxinas potentes conocidas como *Toxinas similares a la de Shiga* (TSS) o *verotoxinas* las cuales reciben este nombre porque es prácticamente idéntica a la toxina producida por *Shigella disenteriae* tipo I. La *verotoxina* es enormemente citotóxica en células Vero cultivadas en el riñón del mono verde africano.³

FISIOPATOLOGIA:

Al ingresar las toxinas a la circulación, se unen al receptor Gb3 que se localizan en el endotelio vascular de diferentes órganos blanco como los riñones, provocando liberación de citoquinas inflamatorias (Anticuerpos Anticitoplasma Neutrófilo (ANCA), Factor de Necrosis Tumoral e Interleucinas), así como activación de los factores de Von Willebran, IX y X, activando la cascada de coagulación y la formación de microtrombos que impiden una adecuada perfusión tisular.^{1,3,8,10}

DIAGNOSTICO Y CUADRO CLINICO:

Se caracteriza por un pródromo de diarrea inicialmente acuosa que evoluciona a ser sanguinolenta y dolor abdominal intenso una semana antes de presentar la triada característica del SHU, iniciando principalmente con **Trombocitopenia** la cual está dada por consumo, posteriormente se presenta **Anemia Hemolítica** a consecuencia de la fragmentación de los eritrocitos a su paso en la



microvasculatura sistémica, caracterizándose por concentración sérica de hemoglobina y hematocrito disminuidos, además de signos morfológicos de hemólisis microangiopática en el frotis sanguíneo (esquistocitos), y finalmente se agrega **Insuficiencia Renal Aguda** manifestada por disminución de la filtración glomerular debido a la microtrombosis a nivel renal que provoca retención de urea, creatinina y ácido úrico, manifestando oliguria, hematuria microscópica, proteinuria y hemoglobinuria por la hemólisis. La anemia es máxima un día después de la presentación de la oliguria. Otros signos que pueden estar presentes son: Ictericia (35%), con leve incremento de las enzimas hepáticas, hipertensión (30%) y síntomas neurológicos los cuales son la manifestación extrarrenal más común (convulsiones, confusión, agitación y alucinaciones).^{1,2,3,8,10}

ESTUDIOS DE LABORATORIO:

La Biometría Hemática muestra anemia hemolítica y trombocitopenia, mientras que en el frotis de sangre periférica se observan esquistocitos, los cuales son: eritrocitos fragmentados o eritrocitos en forma de casco.^{1,2,3,8,10}

La Química Sanguínea muestra un incremento en la concentración sérica de urea, creatinina y secundario a la insuficiencia renal se puede observar hiperkalemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia e hipocalcemia, incluso puede observarse hiponatremia dilucional.^{1,2,3,8,10}

Casi todos los tejidos humanos contienen Deshidrogenasa Láctica (DHL), esta enzima es responsable de la conversión de piruvato a lactato. La elevación de la DHL se ha atribuido a su liberación desde los eritrocitos destruidos por hemólisis intravascular, e isquemia tisular generalizada.^{11,12}

Thompson et al. observó que la concentración sérica de DHL se eleva en el SHU hasta 1200 U/L, lo cual no sucede en otras anemias hemolíticas, además de notar



que la disminución de la concentración sérica de DHL es el primer dato de laboratorio en normalizarse en el SHU.⁹

Tuncer et al. observaron en adultos con SHU/PTT que entre mayor fuera la elevación de la concentración sérica de DHL pre/post plasmaferesis, tenían más riesgo de recaer en un periodo medio de 58 meses, estos hallazgos son similares a los reportados por Haas et al, quienes encontraron una relación de la concentración sérica de DHL post/pre plasmaferesis <0.6 predice una evolución favorable con una sensibilidad de 0.96 y una especificidad de 0.83.^{13,14}

Patschan reportó en pacientes con microangiopatía trombótica a su ingreso al hospital con concentraciones séricas de DHL >1000 U/l y troponina I >0.20 ng/ml tenían mayor riesgo de sufrir un infarto agudo al miocardio.¹⁵

No existen estudios tanto en adultos en donde se reporte la asociación entre la concentración sérica de DHL y cada uno de los componentes del SHU; mientras que en población pediátrica no se reporta ni la asociación con cada componente ni con la evolución de la patología; sin embargo, en el departamento de nefrología del INP hemos observado que los pacientes con diagnóstico de SHU y concentración sérica de DHL > 180 u/L continúan con las complicaciones con uno ó más componentes del síndrome, por lo cual conocer esto nos ayudará a proponer a este marcador como indicador pronóstico de la enfermedad.

TRATAMIENTO:

El tratamiento del SHU es paliativo dirigido a:

- a) Control hidroelectrolítico, con un adecuado balance de líquidos de modo que se cubran las pérdidas hídricas diarias, diuréticos y/o tratamiento sustitutivo renal.
- b) Apoyo nutricio, suficiente para mantener anabolismo.



- c) Administración de concentrados eritrocitarios si el hematocrito disminuye con rapidez o si el paciente muestra anemia sintomática. Muñoz y cols. recomiendan 5 ml/kg/dosis con hemoglobina <7g/dl.
- d) La administración de plasma y/o plasmaferesis se realiza con el fin de remover las toxinas y/o factores circulantes que intervienen en el desarrollo del SHU.
- e) Control de la hipertensión.
- f) Control de los eventos convulsivos con benzodiazepinas de acción breve.
1,3,8,10,16

EVOLUCION Y DESENLACE:

Menos del 10% de los individuos con diarrea inducida por *E. Coli* productora de verotoxina desarrolla Síndrome Hemolítico Urémico; de estos <3% evolucionan a un episodio fatal asociado a la presencia de síntomas neurológicos (Convulsiones, estupor, coma). De los pacientes sobrevivientes, en la siguiente década posterior a la patología, el 30% desarrolla algún tipo de alteración renal: insuficiencia renal 5% al 10% y proteinuria frecuentemente.^{1,2,3}

El riesgo para desarrollar Insuficiencia Renal Crónica se incrementa hasta en un 60% en la segunda y tercera década posteriores al cuadro de SHU, por lo cual se ha considerado un problema de salud debido a que estos pacientes requerirán tratamiento sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal).^{1,2,3}

Factores pronósticos para desarrollar Insuficiencia Renal Crónica son Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) (OR 19,6); anuria (OR: 3,3 p: 0,005) y convulsiones (OR: 2,8 p: 0,01).^{8,17}

Con todo lo anterior, si logramos identificar la concentración sérica de DHL sirve como indicador pronóstico, podremos predecir la evolución que presentarán estos pacientes, por lo cual se iniciaría un tratamiento oportuno disminuyendo así la



presencia de complicaciones, la tasa de mortalidad y los costos de atención hospitalaria.

ALGORITMO DE BUSQUEDA

- 1) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” y los siguientes límites: published in the last 10 years, Humans, Male, Female, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, MEDLINE, PubMed Central, All Child: 0-18 years no mostró resultados
- 2) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” y los siguientes límites: published in the last 5 years, Humans, Male, Female, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, MEDLINE, PubMed Central, All Child: 0-18 years no mostró resultados
- 3) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” y los siguientes límites: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, MEDLINE, PubMed Central, All Child: 0-18 years mostró un resultado.
- 4) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” y los siguientes límites: Humans, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Case Reports, MEDLINE, PubMed Central mostró cinco resultados.
- 5) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” y los siguientes límites: Humans, MEDLINE, PubMed Central mostro 20 resultados.
- 6) La búsqueda en PubMed a través de los términos MeSH “hemolytic uremic syndrome” mostro 5080 artículos



- 7) La búsqueda en MD consult a través de los términos “uremic syndrome AND I lactate dehydrogenase” mostro 20 resultados
- 8) La búsqueda en Scielo a través de los términos “Síndrome hemolítico urémico” mostró 39 resultados.
- 9) La búsqueda en Scielo a través de los términos “Síndrome hemolítico urémico y Deshidrogenasa láctica” no mostro resultados
- 10) La búsqueda en Imbiomed a través de los términos “Síndrome hemolítico urémico” mostró un resultado
- 11) La búsqueda en Imbiomed a través de los términos “Síndrome hemolítico urémico y Deshidrogenasa láctica” no mostro resultados
- 12) La búsqueda en LILACS a través de los términos “Hemolítico urémico y L-Lactato Deshidrogenasa” mostró 18 resultados

De estos artículos se evaluó su calidad metodológica, eliminando aquellos con deficiencias graves.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia anual de Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) dependiendo de la serie estudiada varía desde 1 hasta 3.4 casos por cada 100,000 niños al año. Presenta una mortalidad menor del 3% y está asociada a la presencia de síntomas neurológicos (Convulsiones, estupor, coma). De los pacientes sobrevivientes, en la siguiente década posterior a la patología, el 30% desarrolla algún tipo de alteración renal: insuficiencia renal 5% al 10% y proteinuria frecuentemente.

El riesgo para desarrollar Insuficiencia Renal Crónica se incrementa hasta en un 60% en la segunda y tercera década posteriores al cuadro de SHU, por lo cual se ha considerado un problema de salud debido a que estos pacientes requerirán tratamiento sustitutivo (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal) lo cual incrementa los costos de atención hospitalaria, morbilidad y disminución en su calidad de vida.

El principal factor de riesgo asociado para el desarrollo de SHU que se reporta es la ingesta de alimentos contaminados con *E. Coli* O157:H7 OR 4.0(IC 95% 1.6 a 9.7). Existen reportes de otras causas no asociadas a diarrea (SHU D-) como: infecciosas (*S. Disenteriae* tipo I, *S.pneumoniae*, Shigella, Salmonella, Citrobacter, virus de Epstein Barr y virus de inmunodeficiencia humana), fármacos (ciclosporona), embarazo, trasplante de médula ósea, vasculitis, además de una variedad idiopática familiar, pero no reportan la magnitud de la asociación.

El diagnóstico de SHU se confirma con la presencia de tres componentes según la Academia Americana de Pediatría: Anemia Hemolítica Microangiopática, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal.

El tratamiento del SHU es paliativo dirigido al control electrolítico; corrección de la anemia grave transfundiendo concentrados eritrocitarios; manejo de la hipertensión arterial sistémica; control del volumen circulante, tratamiento con diurético de asa y/o tratamiento dialítico; transfusión de plasma, sin olvidar, la plasmaferesis en caso de encefalopatía.



Se ha observado durante el seguimiento de los pacientes con SHU que presentan elevación de la concentración sérica de Deshidrogenasa Láctica (DHL) y aquellos pacientes con una concentración sérica mayor a 180 UI/L incrementa la frecuencia de complicaciones tales como: Insuficiencia Renal Crónica, Proteinuria y Muerte; actualmente no existen reportes en la literatura en donde estudien dicha asociación, por lo cual se desea conocer si existe dicha relación entre la concentración sérica DHL con cada uno de los componentes del SHU y posteriormente evaluar si dicho indicador sirve como marcador pronóstico con la finalidad de predecir la evolución de los pacientes desde el momento de su diagnóstico y así proponer un nuevo plan de seguimiento para detectar complicaciones oportunamente, establecer un tratamiento adecuado, con la consecuente reducción de los costos de atención.

JUSTIFICACION

El SHU es un problema de salud debido a que presenta una tasa de mortalidad desde 3% hasta 5%. En la década posterior al diagnóstico de la enfermedad, el 30% desarrolla algún tipo de alteración renal (Insuficiencia renal crónica y proteinuria); mientras que en la 2ª y 3ª década posteriores al diagnóstico del SHU aumenta el riesgo 2 veces más para desarrollar insuficiencia renal, por lo cual sus costos de atención hospitalaria son altos, con deterioro de la calidad de vida de los pacientes.

Los métodos diagnósticos en el SHU incluyen: biometría hemática con frotis de sangre periférica y cuenta de células fragmentadas para detectar anemia hemolítica y trombocitopenia, y química sanguínea (concentración de creatinina y concentración Nitrógeno Ureico elevados) para detectar insuficiencia renal. Entre otros estudios de laboratorio que se solicitan al momento del diagnóstico esta la concentración sérica de DHL y se ha observado en el departamento de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) que los pacientes con concentración elevada de dicha enzima desarrollan con más frecuencia complicaciones con algunos de los componentes del SHU. Actualmente no existen reportes en la



literatura en donde se confirme esta asociación, motivo por el cual surge el interés de realizar este protocolo con la finalidad de conocer su asociación y determinar si puede ser utilizada la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico en dichos pacientes para detectar complicaciones tempranamente, iniciar un esquema de tratamiento adecuado lo cual disminuiría los costos de atención hospitalaria y mejoraría la calidad de vida de los pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

- 1) ¿Cuál es la asociación y la utilidad de la concentración sérica de DHL con la Anemia Hemolítica en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?
- 2) ¿Cuál es la asociación y utilidad de la concentración sérica de DHL con la Trombocitopenia en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?
- 3) ¿Cuál es la asociación y utilidad de la concentración sérica de DHL con la Insuficiencia Renal en niños menores de 18 años con SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008?

HIPOTESIS

- 1) Existirá asociación positiva y una utilidad pronostica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Anemia Hemolítica en niños menores de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- 2) Existirá asociación positiva y una utilidad pronostica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Trombocitopenia en niños menores de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- 3) Existirá asociación positiva y una utilidad pronostica del 70% de la concentración sérica de DHL con la Insuficiencia Renal en niños menores



de 18 años con diagnóstico de SHU atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Establecer la utilidad de la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico con cada uno de los componentes del SHU en pacientes menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

Objetivos Específicos:

- a) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la anemia hemolítica en niños menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- b) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la trombocitopenia en niños menores de 18 años atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.
- c) Establecer la asociación de la concentración sérica de DHL con la insuficiencia renal en niños menores de 18 años de edad atendidos en el INP desde 1992 hasta 2008.

Objetivo Secundario:

- a) Conocer la utilidad de la concentración sérica de DHL como marcador pronóstico con los componentes combinados del SHU.

POBLACION OBJETIVO

Pacientes mexicanos con SHU menores de 18 años atendidos en el INP

POBLACION ELEGIBLE

Pacientes mexicanos con SHU menores de 18 años atendidos en el INP en el periodo comprendido del 1º de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2008.



DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, Ambielectivo, Comparativo, Analítico, Observacional: Cohorte Histórica.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes mexicanos de cualquier sexo.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico según Academia Americana de Pediatría:
 - Anemia
 - Hemoglobina menor de:
 - < 1 año: <12 gr/dl
 - 1-6 años: < 12.5 gr/dl
 - 6-14 años:<13.5 gr/dl
 - Hematocrito menor de:
 - < 1 año: < 36%
 - 1-6 años: < 37%
 - 6-14 años:<40%
 - Hemolisis > 3 células fragmentadas
 - Reticulocitosis > del 2%
 - Trombocitopenia < 150,000 plaquetas
- Insuficiencia Renal
 - Concentración de creatinina sérica:
 - Lactantes y prescolares: > 0.4 mg/dl
 - Escolares: > 0.6 mg/dl
 - Adolescente: > 0.7 mg/dl
 - Concentración de Nitrógeno Ureico Sanguíneo (BUN) mayor de 15mg/dl
 - Filtrado glomerular menor de:



- 6 a 12 meses 49 ml/min/1.73m²
- 12 a 19 meses 62 ml/min/1.73m²
- 2 a 18 años 89 /min/1.73m²
- Pacientes que tengan determinación de la concentración sérica de DHL al momento del diagnóstico.
- Expedientes que tengan como mínimo el 80% de los datos requeridos para el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con anemia hemolítica de etiología diferente al SHU: Anemia drepanocítica, Hemoglobinuria paroxística nocturna, Anemia hemolítica debida a deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa, Eliptocitosis hereditaria, Esferocitosis hereditaria, Eliptocitosis hereditaria, Anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática, Anemia hemolítica no inmunitaria causada por agentes químicos o físicos, Anemia hemolítica inmunitaria secundaria, Talasemia.
- Pacientes con trombocitopenia de otra etiología diferente al SHU: Anemia aplásica, Leucemia, Infecciones de médula ósea, Drogas, Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), Trombocitopenia inmunitaria inducida por medicamentos, Trombocitopenia no inmunitaria inducida por medicamentos, Coagulación intravascular diseminada (CID), Hiperesplenismo.
- Pacientes con Insuficiencia Renal de otra etiología diferente al SHU: Enfermedades que provocan disminución en el flujo sanguíneo (cirugía, enfermedad grave, choque séptico, hemorragia, quemaduras o deshidratación), Necrosis tubular aguda (NTA), Infecciones que causan lesión directamente al riñón (pielonefritis aguda o septicemia), Uropatía obstructiva, Nefritis intersticial, Síndrome nefrítico agudo, PTI, reacción a



transfusión, hipertensión maligna, esclerodermia, trastornos resultantes del parto (hemorragia, desprendimiento prematuro de placenta o placenta previa). Diabetes, Hipertensión arterial, Síndrome de Alport, Nefropatía por analgésicos, Glomerulonefritis de cualquier tipo, Poliquistosis renal, Nefropatía por reflujo.

- Pacientes que no cuenten con la determinación sérica de Hemoglobina, Hematocrito, concentración de Creatinina sérica, BUN, DHL a los 10 días o más de tratamiento.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes egresados con alta voluntaria antes de completar 2 semanas de tratamiento
- Transferencia a otro hospital antes de completar 2 semanas de tratamiento.
- Pacientes que fallecen por causas no relacionadas con el SHU.

DEFINICION DE VARIABLES

Síndrome Hemolítico Urémico: Se caracteriza por la triada de: Anemia hemolítica microangiopática, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal.

Edad Pediátrica: Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta los 18 años de edad y comprende 5 periodos del desarrollo:

1. Recién nacido: desde el nacimiento hasta la 4^o semana de vida.
2. Lactante: desde el mes de vida hasta los 2 años.
3. Preescolar: desde los 2 años hasta 6 años.
4. Escolar: desde los 6 años hasta los 12 años
5. Adolescente: desde los 12 hasta los 18 años

Plasmaferesis: Procedimiento que involucra la filtración de la sangre para remover el plasma, se realiza utilizando una máquina de aféresis o separador



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

celular. Una vez que se remueve el plasma, se vuelve a agregar plasma fresco, o un sustituto de plasma, a la sangre para regresarla al cuerpo.

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo hasta el momento actual.	Cuantitativa Discreta	Calendario	Meses
Sexo	Independiente	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes	Cualitativa Nominal Dicotómica	φ	Hombre/Mujer
Deshidrogenasa láctica	Independiente	Enzima que evalúa la presencia de tejido dañado. Se encuentra en: corazón, hígado, riñón, músculo esquelético, células sanguíneas del cerebro y los pulmones	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	U/l
Hemoglobina	Dependiente	Proteína eritrocitaria responsable de realizar el transporte gaseoso de O ₂ de los pulmones a los tejidos y de CO ₂ de los tejidos a los pulmones	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	g/dl
Hematocrito	Dependiente	Examen de laboratorio que expresa la concentración de eritrocitos en sangre	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Porcentaje
Esquistocitos	Dependiente	Eritrocitos fragmentados por traumatismos mecánicos en los pequeños vasos sanguíneos	Cuantitativa Discreta	Microscopio	Número de Células
Reticulocitos	Dependiente	Células eritroides inmaduras, representan el 1% en la circulación sanguínea en condiciones normales	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	Porcentaje
Trombocitopenia	Dependiente	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Cuantitativa Discreta	Autoanalizador	Número de plaquetas/uL
Creatinina	Dependiente	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina. Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que es producida por el cuerpo en una tasa constante (dependiendo de la masa de los músculos), filtrada por los riñones y excretada en la orina.	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Mg/dl



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

Variable	Tipo de Variable	Definición conceptual	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Nitrógeno Ureico Sanguíneo	Dependiente	Principal producto terminal del metabolismo de proteínas en el hombre	Cuantitativa Continua	Autoanalizador	Mg/dl
Filtrado Glomerular	Dependiente	Muestra de orina recolectada en un tiempo determinado: Prueba estándar para medir la tasa de filtración glomerular.	Cuantitativa Continua	Fórmula	Ml/min

RECURSOS MATERIALES

- 2 Tubos de Ensayo Secos por paciente.
- 2 Tubos de Ensayo con 7.2 mg de anticoagulante EDTA por paciente.
- 4 laminillas de vidrio por paciente
- 4 ml de Sangre para cada tubo de Ensayo
- 2 Frascos de plástico para recolección de orina
- 2 Recolecciones de Orina de 24 hrs
- 1 Equipo Automatizado marca Beckman Coulter LH 750 Analyzer
- 1 Equipo Automatizado marca Beckman Coulter Synchron Clinical System LX20, (coeficiente de variación del 5.3%)
- 1 Microscopio marca Olympus BX41
- 1 Equipo de cómputo marca Compaq
- 1 Impresora marca hp deskjet 3550

RECURSOS HUMANOS

- 1 Alumno de último año de subespecialidad en Nefrología Pediátrica. Funciones: recopilación y clasificación de información, redacción de protocolo.
- 1 Tutor Clínico e Investigador principal. Función: coordinación de protocolo.
- 1 Tutor Metodológico. Función: Coordinación del desarrollo del protocolo, clasificación de la información, estructura del protocolo, análisis estadístico de la información obtenida, quien estará cegado a los grupos de estudio.



- 2 Químicos Farmacobiólogos. Función: procesamiento de muestras para obtención de BH, Creatinina sérica, BUN, DHL, quienes estarán cegados y procesaran las muestras solo con el registro del paciente.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciable, el INP cuenta con un laboratorio de Hematología y Química Sanguínea con el equipo necesario, con un método automatizado para la realización de Biometría Hemática, y concentraciones séricas de Creatinina, BUN y DHL. Igualmente se cuenta con equipo de cómputo y software para análisis de la información.

METODOLOGIA

1. Selección de expedientes de pacientes con diagnóstico de SHU a quienes se les haya determinado DHL tratados en el INP que cumplan con los criterios de inclusión.

- a) El paciente llega al servicio de urgencias del INP, en base a la historia clínica y evolución se sospecha el diagnóstico.
- b) Se recolecta la información de los factores para evolucionar a mal pronóstico con los componentes de SHU.
- c) Se realizan estudios de laboratorio tomando muestra de 4 ml de sangre en tubo de ensayo con 7.2 mg de anticoagulante Etilendiaminotetracético (EDTA), 4 ml de sangre en tubo de ensayo seco, frotis de sangre periférica en laminilla de vidrio, y recolección de orina de 24 hrs.
- d) Con los resultado de laboratorio confirmatorios de SHU se interconsulta al servicio de nefrología y se valora el tratamiento más adecuado.
- e) Se registra en el expediente clínico del paciente los resultados de laboratorio, el número de días transcurridos entre el diagnóstico y la toma de concentración sérica de DHL, y notas clínicas.
- f) Se realizan estudios de laboratorio de control (Biometría hemática, frotis de sangre periférica, química sanguínea con determinación de la



concentración sérica de DHL, recolección de orina de 24 hrs) durante la estancia hospitalaria del paciente para valorar evolución y desenlace.

2. El Muestreo se obtendrá de manera consecutiva del periodo 1º de Enero de 1992 hasta 31 de diciembre de 2008.

3. Se realizará la recopilación de la información en hoja de recolección de datos obteniendo las siguientes variables:

- Hemoglobina
- Hematocrito
- Células fragmentadas
- Reticulocitos
- Plaquetas
- Concentración de creatinina sérica
- BUN
- Filtrado glomerular
- DHL

4. Se vaciara la información en la base de datos excel.

5. Se procesara la información obtenida y se hará el análisis estadístico a través del programa electrónico SPSS y STATA

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado en base a los resultados expuestos en la literatura, los cuales son escasos y no han reportado la asociación existente entre la concentración sérica de DHL y SHU, por lo tanto, debido tanto a la baja prevalencia de la patología en pacientes pediátricos aunado a los reportes en la literatura referentes al tema, se consideró tomar un tamaño de muestra a conveniencia de manera consecutiva en el periodo 1992 – 2008 con 40 pacientes en cada grupo (grupo 1 concentración sérica DHL > 180 mg/dl y grupo 2 concentración sérica DHL < 180 mg/dl), con la finalidad de acercarnos a la distribución normal, tratar de obtener diferencias significativas y observar el



comportamiento de la población, con lo cual, los resultados de este estudio den origen a otro estudio de seguimiento de cada factor.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y para establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas con tendencia a distribución normal se realizará el cálculo de la media y desviación estándar.

En el caso de que las variables a medir no tengan una distribución con tendencia a la normalidad se estimará el valor mínimo y el valor máximo, y se calculará la mediana, la comparación se realizará mediante pruebas de T pareada.

Con respecto a los pacientes transfundidos con paquete globular o concentrado plaquetario se analizará en un estrato diferente de los pacientes no transfundidos a través de un método por intención a tratar y subsecuentemente por intención por protocolo con la finalidad de evitar sesgos de clasificación.

A través de un modelo de regresión logística se analizará los factores de riesgo (Convulsiones, anemia, hipertensión, proteinuria) para el desarrollo de un mal pronóstico con cada uno de los componentes del SHU (anemia, trombocitopenia e insuficiencia renal) para así establecer su asociación y posteriormente se analizarán de manera combinada para identificar la probabilidad para evolucionar a mal pronóstico.

Se realizará un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística con la concentración sérica de DHL (mg/dl) y cada uno de los componentes del SHU al inicio y a los 10 días de tratamiento, para establecer su correlación y elaborar curva ROC.

Se realizará un análisis bivariado a través de un modelo de regresión logística con presencia o no de DHL a partir del punto de corte de 180 mg/dl y cada uno de los



componentes del SHU, para estudiar la forma y magnitud de su asociación y calcular OR con intervalos de confianza al 95%.

Posteriormente se analizarán aquellos factores con significancia estadística y se calculará la probabilidad combinada para desarrollar complicaciones del SHU.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados validos y aplicables a nuestra población de estudio, para ello se conservara la confidencialidad de los datos obtenidos, y solo se analizarán las variables descritas con el fin de generar nuevo conocimiento que nos permita saber si existe relación entre la concentración sérica DHL con cada uno de los componentes del SHU para posteriormente evaluar si dicho indicador sirve como marcador pronóstico con la finalidad de predecir la evolución de los pacientes desde el momento de su diagnóstico y así proponer un nuevo plan de seguimiento para detectar complicaciones oportunamente, establecer un tratamiento adecuado, con la consecuente reducción de los costos de atención.



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades Mes	Mar 2008	Abr 2008	May 2008	Jun 2008	Jul 2008	Ago 2008	Sep 2008	Oct 2008	Nov 2008	Dic 2008	Ene 2009	Feb 2009	Mar 2009	Abr 2009
Realización del protocolo de estudio	X	X	X	X	X	X	X	X						
Presentación al comité de enseñanza del INP									X					
Presentación al comité de investigación del INP									X					
Recolección de datos										X	X			
Análisis estadístico y procesamiento de datos												X		
Presentación del trabajo													X	
Publicación														X



ANEXO 1

Deshidrogenasa láctica como marcador pronóstico en el Síndrome Urémico Hemolítico

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. FICHA DE IDENTIFICACION

Expediente: _____ Días de tratamiento: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: M () F ()

II. ANTECEDENTES

Anuria	Si ()	No ()
Proteinuria	Si ()	No ()
Hipertensión	Si ()	No ()
Crisis convulsivas	Si ()	No ()
Transfusión Paquete Globular	Si ()	No ()
Transfusión de concentrados plaquetarios	Si ()	No ()

III. DÍAS TRANSCURRIDOS ENTRE EL DIAGNÓSTICO Y LA DETERMINACIÓN DE DHL

_____ días

IV. ESTUDIOS DE LABORATORIO A SU INGRESO AL HOSPITAL:

IV.I. Evaluación de la anemia

Hemoglobina	_____	g/dl
Hematocrito	_____	%
Células Fragmentadas	_____	células
Reticulocitos	_____	%

IV.II. Evaluación de la Trombocitopenia

Plaquetas _____ /uL

IV.III. Evaluación de la función renal:

Creatinina sérica	_____	mg/dl
BUN	_____	mg/dl
Filtración glomerular	_____	ml/min

IV.IV. DHL

_____ IU/L

V. ESTUDIOS DE LABORATORIO A LOS 10 DÍAS DE TRATAMIENTO

V.I. Evaluación de la anemia

Hemoglobina	_____	g/dl
Hematocrito	_____	%
Células Fragmentadas	_____	células
Reticulocitos	_____	%



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

- V.II. Evaluación de la Trombocitopenia
Plaquetas _____/ul
- V.III Evaluación de la función renal:
Creatinina sérica _____mg/dl
BUN _____mg/dl
Filtración glomerular _____ml/min
- V.IV DHL _____ IU/L

RESULTADOS

Se analizaron 21 expedientes de pacientes con diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico en el periodo comprendido desde el 1º de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2008; de estos 7 fueron excluidos de acuerdo con nuestros criterios (1 no se confirmó el diagnóstico, 2 no tuvieron determinación de DHL durante su hospitalización y 4 no se encontraron en el archivo).

De los 14 restantes, 7 (50%) fueron hombres y 7 (50%) mujeres, a razón 1:1 hombre:mujer. La edad media de presentación fue 30.1 ± 30.3 meses (2.5 ± 2.5 años); en hombres 20.4 ± 8.6 meses (1.7 ± 0.7 años) y en mujeres 39.8 ± 41.2 meses (3.2 ± 3.4 años), sin diferencia significativa ($p=0.74$) debido al intervalo de edad (8 – 117 meses ó 0.66 – 9.7 años) y a la muestra. *Cuadros 1 y 2.*

Los días de tratamiento de los pacientes con SHU fueron en promedio 33.2 ± 23 ; en hombres 24 ± 9 y en mujeres 42 ± 30 días (intervalo 14 a 101 días). *Cuadros 1 y 2.*

No se encontraron diferencias significativas entre los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico (Anemia Hemolítica, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal) al momento del diagnóstico, en el único parámetro donde se observó diferencia significativa fue en la cuenta de plaquetas, donde los hombres tuvieron una cuenta de $119,428 \pm 90,886$ en comparación con las mujeres $45,144 \pm 33,533$. ($p=0.01$) *Cuadro 1, Gráficas 1 a 11.*

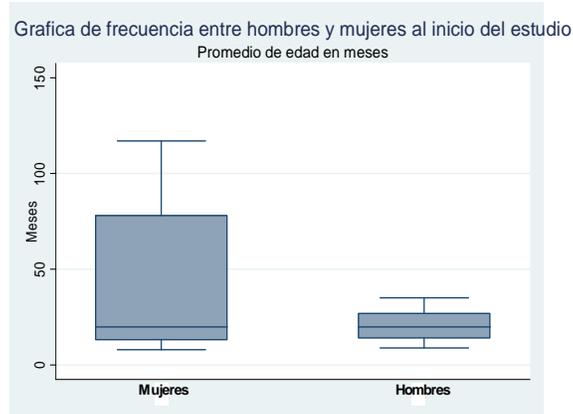
Cuadro 1. Datos al diagnóstico:

Variable	Hombres(n 7)		Mujeres (n 7)		P
	Media	D.E.	Media	D.E.	
Edad (meses)	20.4	8.6	39.8	41.2	0.74
Días de tratamiento	24	9	42	30	0.17
Días transcurridos entre el diagnóstico y la determinación de DHL	1.7	2.6	3.1	3.3	0.21
Hemoglobina	8.3	2.8	9.5	2.7	0.44
Hematocrito	24.8	8.5	27	7.9	0.84
Células fragmentadas	10	0	8	3	0.38
Reticulocitos	11.7	8.7	7.7	8	0.46
Plaquetas	119428	90886	45144	33533	0.01*
Creatinina	3.5	1.4	3.9	3.4	0.94
BUN	62.8	28.5	78.1	59.9	0.70
Filtrado glomerular	11.8	10.8	25.1	38	0.75
DHL	1805.1	1008	1618.1	1739.7	0.40

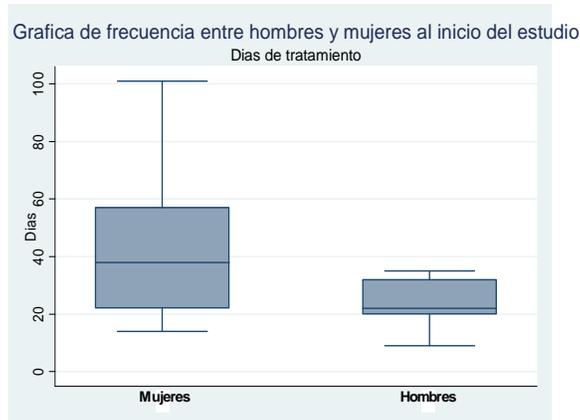
Prueba estadística = U de Mann-Whitney

Esto puede observarse de forma gráfica de la siguiente manera:

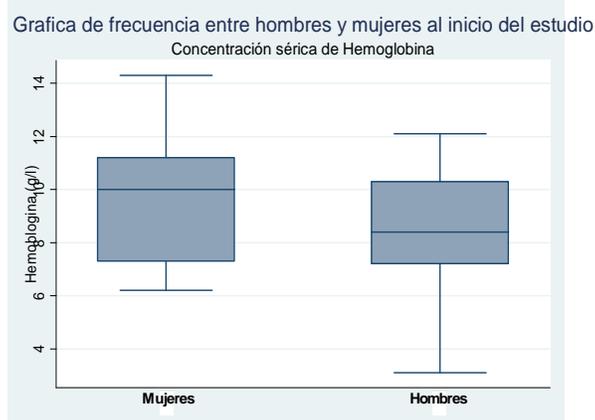
Grafica 1. Edad en meses al momento del diagnóstico



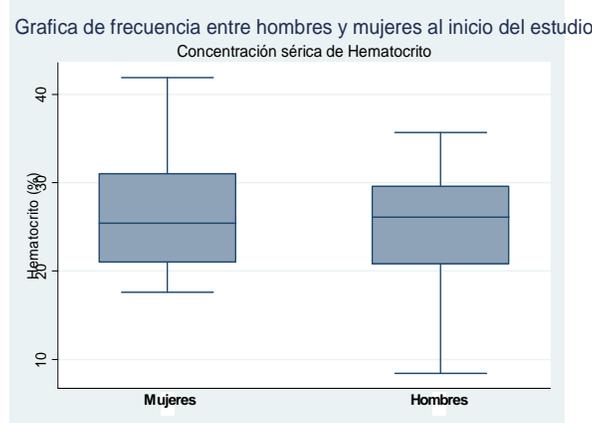
Grafica 2. Días de tratamiento intrahospitalario



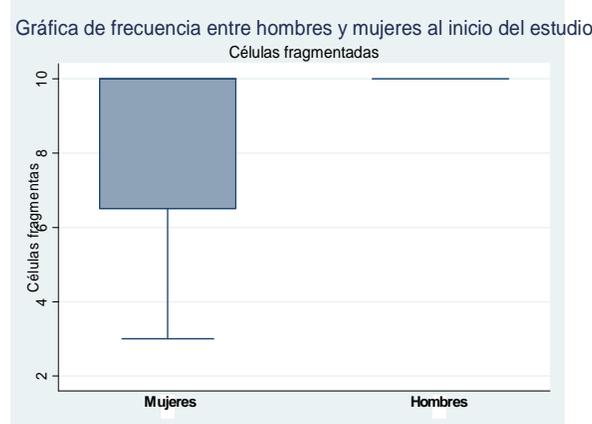
Grafica 3. Concentración sérica de Hemoglobina al momento del diagnóstico



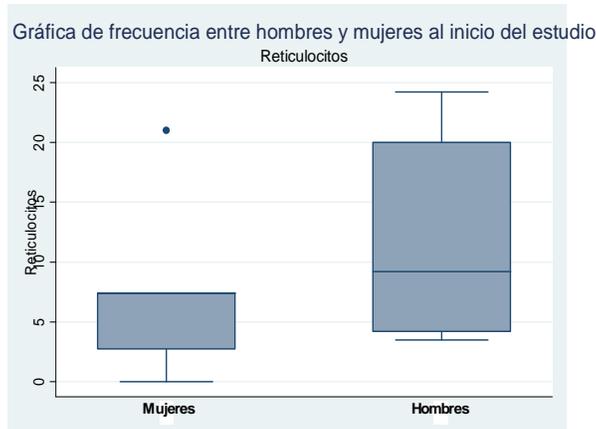
Grafica 4. Concentración de Hematocrito al momento del diagnóstico



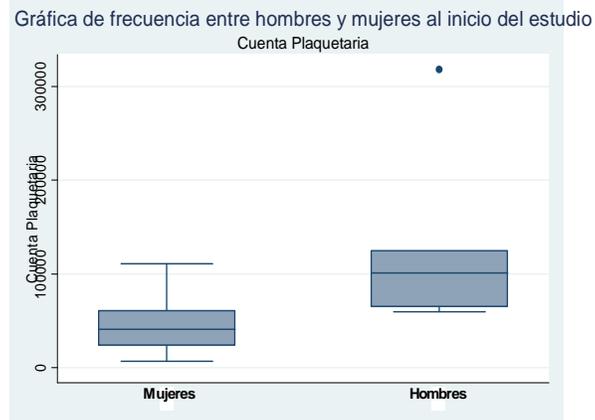
Grafica 5. Número de Células fragmentadas al momento del diagnóstico



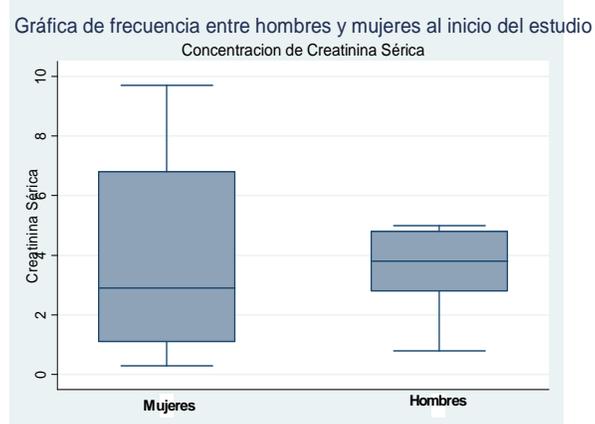
Grafica 6. Porcentaje de Reticulocitos al momento del diagnóstico



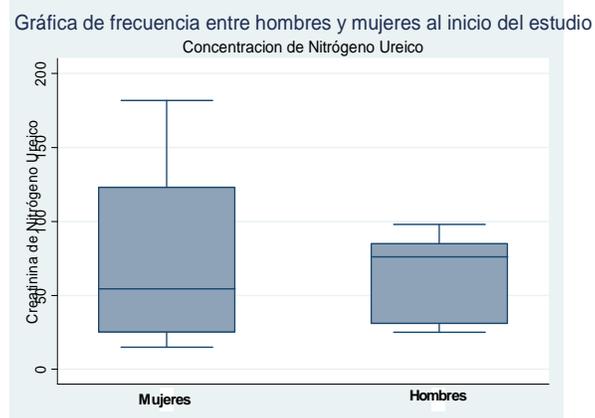
Grafica 7. Cuenta Plaquetaria al momento del diagnóstico



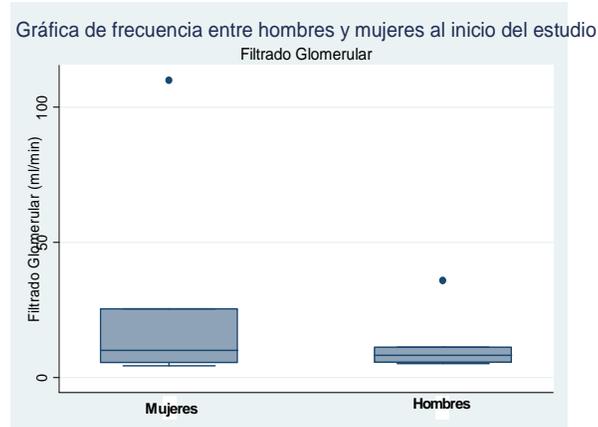
Grafica 8. Concentración de Creatinina Sérica al momento del diagnóstico



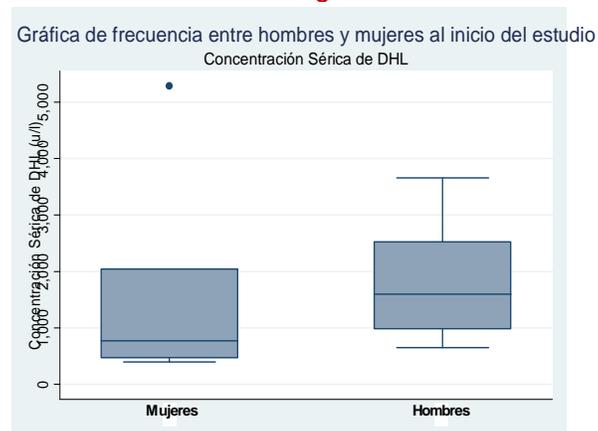
Grafica 9. Concentración Sérica de Nitrógeno Ureico al momento del diagnóstico



Grafica 10. Filtrado Glomerular al momento del diagnóstico



Grafica 11. Concentración Sérica de Deshidrogenasa Láctica al momento del diagnóstico



La cuenta plaquetaria presentó un rápido incremento en los primeros 5 días de tratamiento el cual se mantuvo constante, mientras que la deshidrogenasa láctica disminuyó rápidamente en los primeros 5 días continuando así de forma progresiva, sin embargo, nunca estuvo por debajo del nivel de corte. *Cuadro 2.*

La hemoglobina y el hematocrito al momento del diagnóstico fueron de 8.9 ± 2.8 g/dl y $25.9 \pm 8\%$ respectivamente manteniéndose constantes durante su evolución debido a que los pacientes fueron transfundidos al momento de detectarse la anemia. *Cuadro 2.*

Observamos diferencia significativa en la disminución en el número de células fragmentadas a los 5 días y en los reticulocitos a los 10 días de tratamiento, y posteriormente de manera gradual continúan su disminución. *Cuadro 2.*

La función renal mejora notoriamente a partir del 5º día de tratamiento, ya que la creatinina disminuye un 51% en relación con su valor inicial y el Filtrado glomerular incrementa 66%, sin embargo, a los 20 días de tratamiento persiste la insuficiencia renal por tener creatinina elevada y filtrado glomerular disminuido.
Cuadro 2.

Cuadro 2. Comparación entre el momento del diagnóstico, 5, 10, 15, 20 y 30 días en los 14 pacientes:

Variable	Día 0		5 D		10 d		15 d		20 d		30 d		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	DE	
Edad	30.14	30.36											
Días de tx	33.21	23.02											
Días transcurridos entre el diagnóstico y la determinación de DHL	2.4	2.9											
Hemoglob	8.9	2.8	8.6	1.3	9.3	2.0	9.1	1.5	8.9	1.0	11.1	1.6	
Hto.	25.9	8	25.2	4	27.3	5.7	27.1	5.6	26.7	3.9	33.2	4.3	
Cel Frag.	9	2.6	3	0	2.8	3.1	2	0	3	0	0	0	
Retis	9.9	8.3	9.8	5.8	3.1	2.7	4.9	2.7	3.1	2.8	2.1	1	
Plaq	82285	76270	215375	95261	233643	115544	268111	77018	252333	148015	355222	107663	
Creatinina	3.7	2.5	1.8	1.5	1.8	2.5	0.8	1	1	1.2	0.4	0.3	0.001
BUN	70.5	45.8	47.1	22.5	41.3	27.7	32.9	23.5	26.5	15.6	17	7	0.001
Filtrado	18.5	27.7	30.7	22.7	45.3	34	52.6	35.1	57.6	47.7	80	36	0.000
DHL	1711.6	1369.4	677.2	328.8	417.6	133.5	349.5	93.5	339.4	150.2	231	64.3	0.000

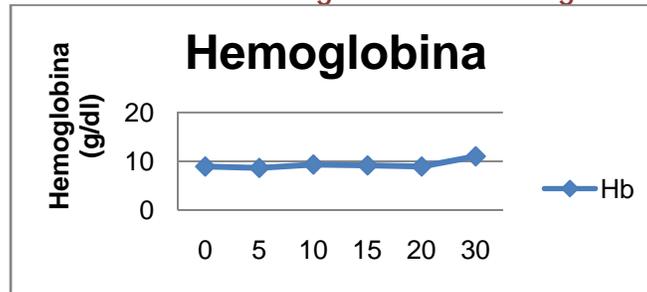
Analizando cada una de la variables por T pareada y Anova, la Hemoglobina y el Hematocrito no son diferentemente significativos en ninguno de los tiempos en que se analizaron, debido a que se transfundieron. *Cuadros 3 y 4, Gráficas 12 y 13.*

Cuadro 3. Tendencia global de la Hemoglobina

Variable	T pareada
Hemoglobina (dx - 30 días)	P = 0.025*
Hemoglobina (5 d - 30 días)	P = 0.134
Hemoglobina (10 d - 30 días)	P = 0.133
Hemoglobina (15 d - 30 días)	P = 0.044*
Hemoglobina (20 d - 30 días)	P = 0.108

Anova F = 1.94 (5 gl) p = 1.00

Gráfica 12. Tendencia global de la Hemoglobina

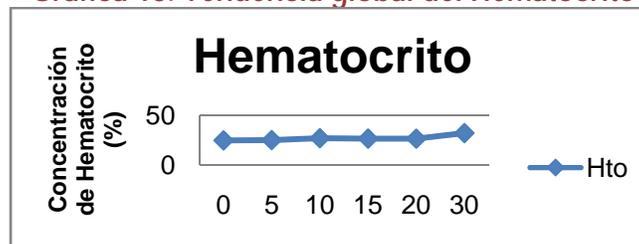


Cuadro 4. Tendencia global del Hematocrito

Variable	T pareada
Hematocrito (dx - 30 días)	P = 0.032*
Hematocrito (5 d - 30 días)	P = 0.132
Hematocrito (10 d - 30 días)	P = 0.093
Hematocrito (15 d - 30 días)	P = 0.026*
Hematocrito (20 d - 30 días)	P = 0.077

Anova F = 1.94 (5 gl) p = 1.00

Gráfica 13. Tendencia global del Hematocrito



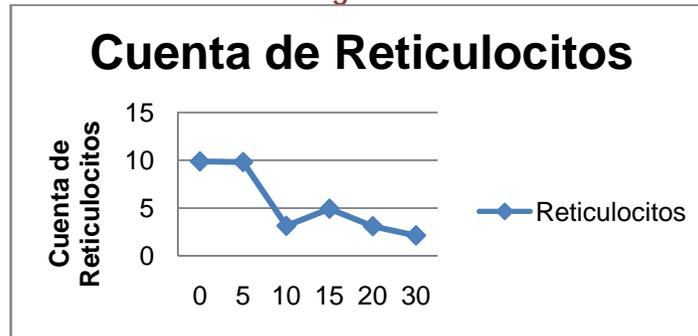
Con respecto a los reticulocitos se observa que su comportamiento a lo largo de la evolución presentó una disminución en su cuenta desde el momento del diagnóstico al día 30 de tratamiento ($p = 0.003$), iniciando desde $9.9\% \pm 8.3\%$ hasta $2.1\% \pm 1\%$, donde la mayor reducción fue entre los 0 y 10 días, para posteriormente tener una disminución gradual constante. *Cuadro 5, Gráfica 14.*

Cuadro 5. Tendencia global de los Reticulocitos

Variable	T pareada
Reticulocitos (dx - 30 días)	P = 0.028*
Reticulocitos (5 d - 30 días)	P = 0.061
Reticulocitos (10 d - 30 días)	P = 0.057
Reticulocitos (15 d - 30 días)	P = 0.025*
Reticulocitos (20 d - 30 días)	P = 0.534

Anova F = 4.28 (5 gl) p = 0.003

Gráfica 14. Tendencia global de los Reticulocitos



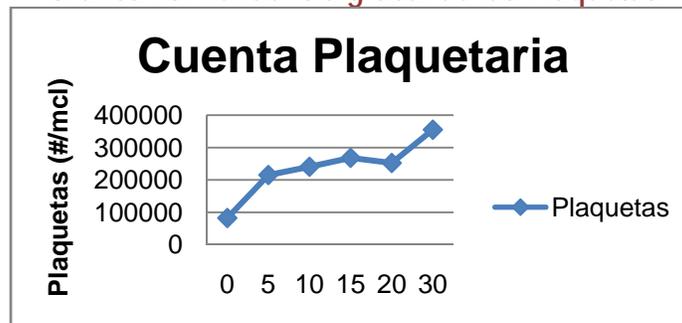
Con respecto a las plaquetas si existe un incremento en el número entre el día 0 y el día 30 ($p= 0.000$), desde $82,285 \pm 76,270$ hasta $355,222 \pm 107,663$, donde el mayor cambio se observó entre los 0 y los 5 días, para después continuar con un incremento gradual. *Cuadro 6, Gráfica 15.*

Cuadro 6. Tendencia global de las Plaquetas

Variable	T pareada
Plaquetas (dx - 30 días)	$P = 0.0031^*$
Plaquetas (5 d - 30 días)	$P = 0.007^*$
Plaquetas (10 d - 30 días)	$P = 0.211$
Plaquetas (15 d - 30 días)	$P = 0.289$
Plaquetas (20 d - 30 días)	$P = 0.274$

Anova $F = 8.38$ (5 gl) $p = 0.000$

Gráfica 15. Tendencia global de las Plaquetas



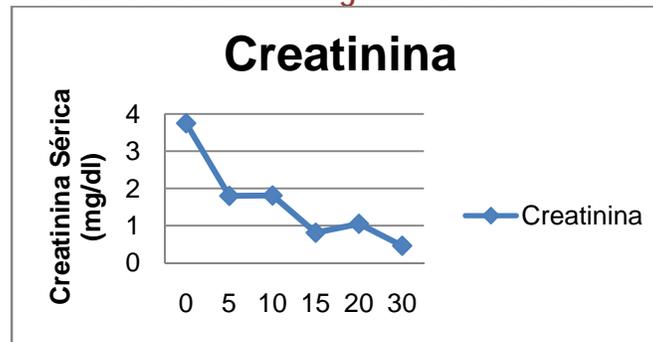
Con respecto a la Creatinina, también se observa una disminución notable de los 0 a los 30 días ($p= 0.001$), desde $3.7 \text{ mg/dl} \pm 2.5 \text{ mg/dl}$ hasta $0.4 \text{ mg/dl} \pm 0.3 \text{ mg/dl}$; la mayor disminución ocurrió entre los 0 y los 5 días, para después continuar disminuyendo de forma gradual. *Cuadro 7, Gráfica 16.*

Cuadro 7. Tendencia global de la Creatinina

Variable	T pareada
Creatinina (dx - 30 días)	P = 0.0036*
Creatinina (5 d - 30 días)	P = 0.103
Creatinina (10 d - 30 días)	P = 0.192
Creatinina (15 d - 30 días)	P = 0.445
Creatinina (20 d - 30 días)	P = 0.428

Anova F = 4.7 (5 gl) p = 0.001

Gráfica 16. Tendencia global de la Creatinina



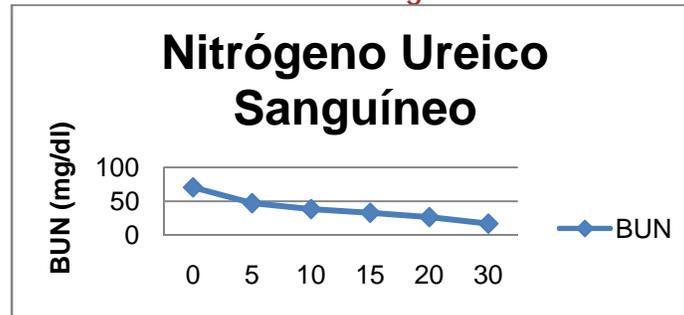
Con respecto al Nitrógeno Ureico Sanguíneo (BUN) hubo una disminución significativa durante el tratamiento ($p=0.001$), desde 70.5 mg/dl \pm 45.8 mg/dl hasta 17 mg/dl \pm 7 mg/dl; el intervalo de tiempo donde disminuyó más rápidamente fue entre los 0 y los 10 días, para después continuar una disminución gradual. *Cuadro 8, Gráfica 17.*

Cuadro 8. Tendencia global del BUN

Variable	T pareada
BUN (dx - 30 días)	P = 0.002*
BUN (5 d - 30 días)	P = 0.016*
BUN (10 d - 30 días)	P = 0.086
BUN (15 d - 30 días)	P = 0.255
BUN (20 d - 30 días)	P = 0.317

Anova F = 4.82 (5 gl) p = 0.001

Gráfica 17. Tendencia global del BUN



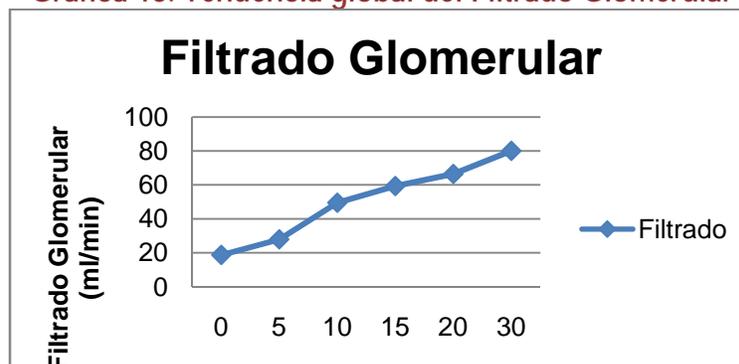
Con respecto al Filtrado Glomerular, este incrementó progresivamente durante el tratamiento ($p= 0.000$), desde $18.5 \text{ ml/min} \pm 27.7 \text{ ml/min}$ hasta $80 \text{ ml/min} \pm 36 \text{ ml/min}$; observando el mayor cambio entre los 0 y los 5 días, para continuar un incremento gradual. Cuadro 9, Gráfica 18.

Cuadro 9. Tendencia global del Filtrado Glomerular

Variable	T pareada
Filtrado (dx - 30 días)	$P = 0.011^*$
Filtrado (5 d - 30 días)	$P = 0.058^*$
Filtrado (10 d - 30 días)	$P = 0.169$
Filtrado (15 d - 30 días)	$P = 0.899$
Filtrado (20 d - 30 días)	$P = 0.496$

Anova $F = 5.51$ (5 gl) $p = 0.000$

Gráfica 18. Tendencia global del Filtrado Glomerular



Con respecto a la concentración de Deshidrogenasa Láctica se observó una disminución continua, presentando valores al momento del diagnóstico de $1711.6 \text{ U/L} \pm 1369.4 \text{ U/L}$ a $231 \text{ U/L} \pm 64.3 \text{ U/L}$ a los 30 días de tratamiento ($p=0.000$),

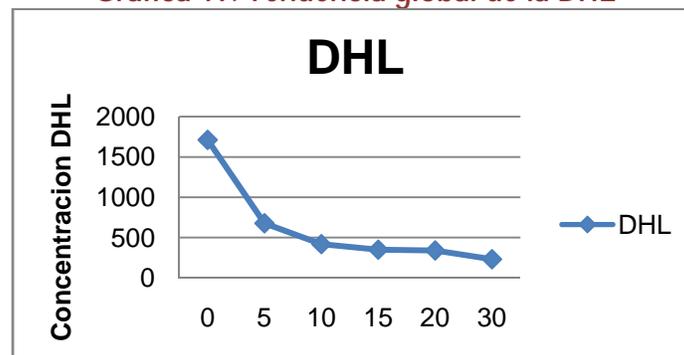
donde el mayor cambio se presentó en los primeros 10 días de tratamiento, para después continuar una disminución progresiva. *Cuadro 10, Gráfica 19.*

Cuadro 10. Tendencia global de la Deshidrogenasa Láctica

Variable	T pareada
DHL (dx - 30 días)	P = 0.005*
DHL (5 d - 30 días)	P = 0.022*
DHL (10 d - 30 días)	P = 0.002*
DHL (15 d - 30 días)	P = 0.052
DHL (20 d - 30 días)	P = 0.253

Anova F = 8.75 (5 gl) p = 0.000

Gráfica 19. Tendencia global de la DHL



Al analizar el riesgo de presentar una concentración de Deshidrogenasa Láctica elevada con respecto a cada uno de los componentes del Síndrome Hemolítico Urémico (anemia hemolítica, trombocitopenia e Insuficiencia Renal), con la finalidad de que sus valores pudieran predecir el comportamiento de cada uno de ellos observamos lo siguiente:

Con respecto a la anemia hemolítica, en las células fragmentadas no existe diferencia significativa por el pequeño tamaño de muestra.

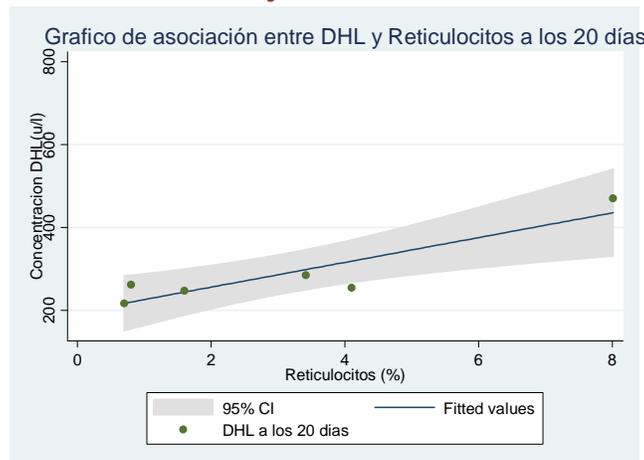
La Deshidrogenasa Láctica parece ser factor predictor para la cuenta de reticulocitos a los 20 días de forma aislada, con un riesgo de presentar elevación de los reticulocitos 3.9 veces más con respecto a lo normal, si el valor inicial de la DHL es mayor a 180 U/l. No se observa tendencia gradual a los 5, 10, ni 15 días, lo cual pudiera ser explicado por el pequeño tamaño de muestra. *Cuadro 11, Gráfica 20.*

Cuadro 11. Reticulocitos

Al dx.		A los 5 días		A los 10 días		A los 15 días		A los 20 días		A los 30 días	
Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC95%	Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC95%
8.76	- 2.52 a 20.04	10.15	- 12.11 a 32.42	6.46	0.45 a 12.48	6.71	- 4.67 a 18.09	- 4.90*	- 10.18 a 0.38	2.83	- 0.76 a 6.42

- P < 0.05

Gráfica 20. Asociación entre DHL y Reticulocitos a los 20 días de tratamiento



Con respecto a la concentración de plaquetas, la DHL al momento del diagnóstico, al parecer si predice su comportamiento, ya que al tener concentraciones de DHL al momento del diagnóstico menor, aumenta la cuenta plaquetaria hasta 13.6 veces más con respecto al valor inicial, si la concentración de DHL se encuentra por debajo de 180 U/l al momento del diagnóstico. *Cuadro 12, Gráficas 21 a 25.*

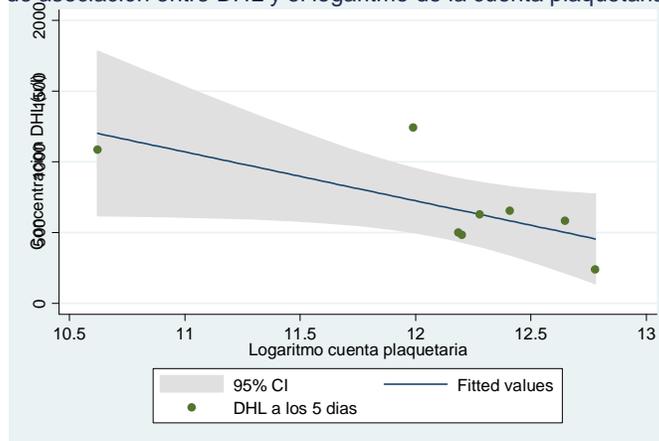
Cuadro 12. Plaquetas

Al dx.		A los 5 días		A los 10 días		A los 15 días		A los 20 días		A los 30 días	
Coef	IC 95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%
10.90	10.02 a 11.79	13.09*	12.01 a 14.17	13.19	12.06 a 14.30	13.02	12.18 a 13.86	14.36*	13.20 a 15.52	13.61*	12.90 a 14.32

- P < 0.05

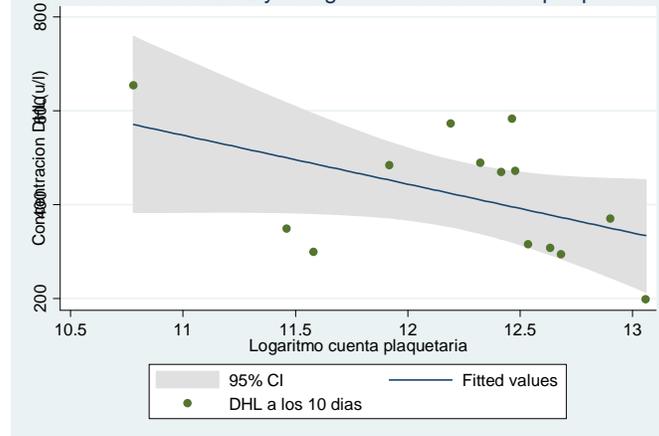
Gráfica 21. Asociación entre DHL y la Cuenta Plaquetaria a los 5 días de tratamiento

Grafico de asociación entre DHL y el logaritmo de la cuenta plaquetaria a los 5 días



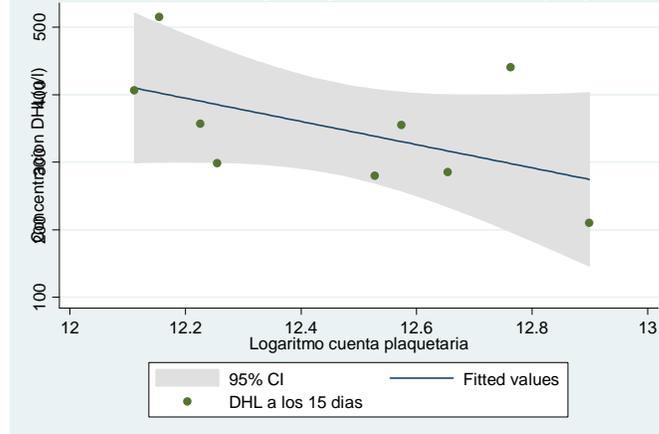
Gráfica 22. Asociación entre DHL y la Cuenta Plaquetaria a los 10 días de tratamiento

Grafico de asociación entre DHL y el logaritmo de la cuenta plaquetaria a los 10 días



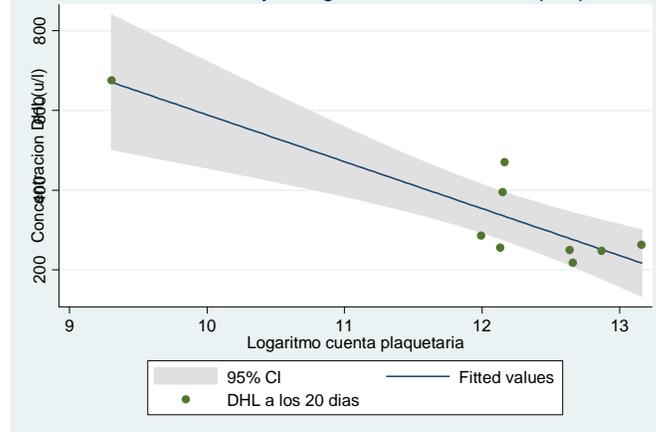
Gráfica 23. Asociación entre DHL y la Cuenta Plaquetaria a los 15 días de tratamiento

Gráfico de asociación entre DHL y el logaritmo de la cuenta plaquetaria a los 15 días



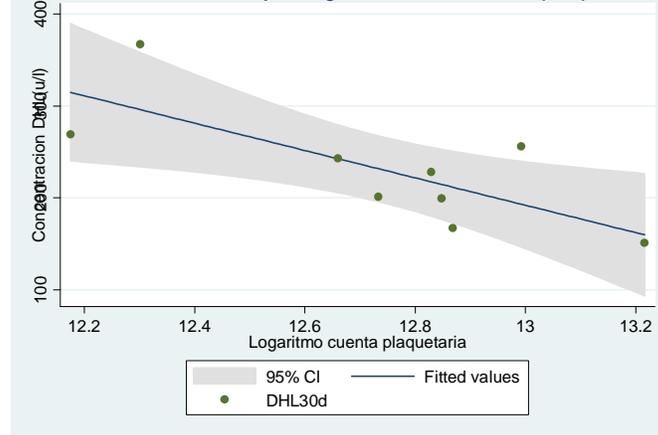
Gráfica 24. Asociación entre DHL y la Cuenta Plaquetaria a los 20 días de tratamiento

Gráfico de asociación entre DHL y el logaritmo de la cuenta plaquetaria a los 20 días



Gráfica 25. Asociación entre DHL y la Cuenta Plaquetaria a los 30 días de tratamiento

Grafico de asociación entre DHL y el logaritmo de la cuenta plaquetaria a los 30 días



Con respecto a la Insuficiencia Renal, para el valor de Creatinina y BUN, la DHL no predice su comportamiento a lo largo del tratamiento, lo cual podría ser explicado por el tamaño de muestra. *Cuadros 13 y 14.*

Cuadro 13. Creatinina

Al dx.		A los 5 días		A los 10 días		A los 15 días		A los 20 días		A los 30 días	
Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC95%
2.07*	- 0.07 a 4.23	1.12	- 2.14 a 4.40	- 0.62	- 5.56 a 4.32	1.72	- 1.92 a 5.37	1.97	- 0.47 a 4.40	0.83	- 0.17 a 1.83

- P < 0.05

Cuadro 14. BUN

Al dx.		A los 5 días		A los 10 días		A los 15 días		A los 20 días		A los 30 días	
Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%
51.40	8.52 a 94.27	32.83	-15.61 a 81.28	33.87	- 24.27 a 92.07	37.56	- 43.35 a 118.4	45.61	16.81 a 74.42	10.10	- 11.21 a 31.41

- P < 0.05

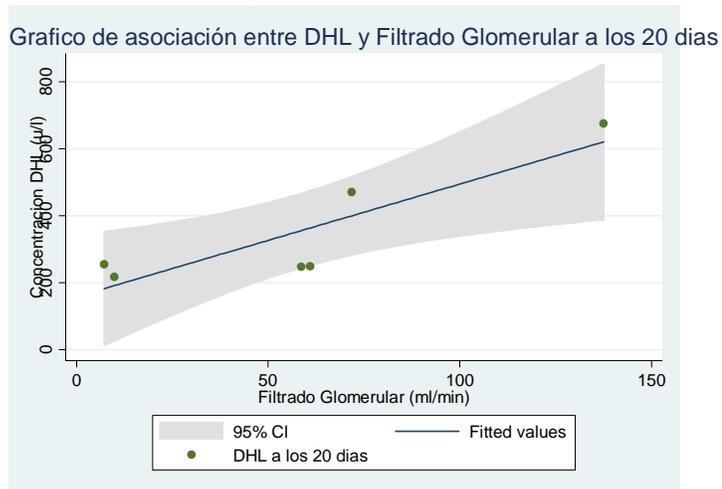
Sin embargo, en el Filtrado Glomerular se observa que puede existir un factor de predicción a los 20 días en el cual al tener DHL por debajo de 180 U/l al momento del diagnóstico, se observó que incrementa el filtrado glomerular 21.9 veces más con respecto al valor inicial, sin embargo, este valor hay que tomarlo con cautela por el tamaño de muestra tan reducido. *Cuadro 15, Gráfica 26.*

Cuadro 15. Filtrado Glomerular

Al dx.		A los 5 días		A los 10 días		A los 15 días		A los 20 días		A los 30 días	
Coef	IC 95%	Coef	IC 95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%	Coef	IC95%
29.02	2.76 a 55.28	47.56	-3.37 a 98.90	75.73	0.55 a 150.91	-11.8	-489 a 465	-22.9*	-90.7 a 44.90	39.46	-72..6 a 151

- P < 0.05

Gráfica 26. Asociación entre DHL y el Filtrado Glomerular a los 20 días de tratamiento



DISCUSION Y CONCLUSIONES

El síndrome Hemolítico Urémico se caracteriza por la triada de Anemia Hemolítica, Trombocitopenia e Insuficiencia Renal, se ha considerado un problema de salud debido a que estos pacientes pueden requerir tratamiento sustitutivo, lo cual incrementa los costos de atención hospitalaria, morbilidad y disminución en su calidad de vida.

En nuestros pacientes el diagnóstico de anemia hemolítica se realizó por la presencia de anemia con reticulocitosis sin evidencia de sangrado activo, además de la determinación de células fragmentadas, al menos en una ocasión durante su evolución. *Cuadro 16.*

Cuadro 16. Criterios diagnósticos de anemia hemolítica

Edad	Hemoglobina	Hematocrito	Hemolisis	Reticulocitosis
< 1 año	<12 gr/dl	< 36%	> 3 células fragmentadas	> del 2%
1-6 años	< 12.5 gr/dl	< 37%	> 3 células fragmentadas	> del 2%
6-14 años	<13.5 gr/dl	<40%	> 3 células fragmentadas	> del 2%

La insuficiencia renal se determinó en base al incremento en urea y creatinina séricos, además de la disminución en el filtrado glomerular. *Cuadros 17 y 18.*

Cuadro 17. Criterios diagnósticos de Insuficiencia Renal por grupo de edad (Creatinina y BUN)

Edad	Creatinina Sérica	BUN
Lactantes y preescolares	> 0.4 mg/dl	> 15mg/dl
1-6 años	> 0.6 mg/dl	> 15mg/dl
6-14 años	> 0.7 mg/dl	> 15mg/dl

Cuadro 18. Criterios diagnósticos de Insuficiencia Renal por grupo de edad (Filtrado Glomerular)

Edad	Filtrado Glomerular
6 a 12 meses	< 49 ml/min/1.73m ²
12 a 19 meses	< 62 ml/min/1.73m ²
2 a 18 años	< 89 /min/1.73m ²

No nos fue posible analizar de manera global la relación que guarda la Anemia Hemolítica con la Deshidrogenasa Láctica, porque los pacientes fueron transfundidos con concentrados eritrocitarios como parte del tratamiento de la



enfermedad, sin embargo, se observó que los reticulocitos tenían el mayor porcentaje de disminución dentro de los primeros 10 días de evolución, para después continuar con una disminución gradual y constante; al parecer la DHL es un factor predictivo en el porcentaje de reticulocitos a los 20 días de evolución de manera aislada, pues existe un riesgo 4.9 veces mayor de tener reticulocitosis si la DHL al momento del diagnóstico es mayor a 180 U/L.

Con respecto a las plaquetas observamos que los hombres tienen cuentas plaquetarias mayores al iniciar el síndrome. El mayor incremento en la cuenta plaquetaria se da dentro de los primeros 5 días posteriores al diagnóstico aumentando 3.4 veces con respecto al valor inicial. La DHL parece predecir el comportamiento de las plaquetas, ya que con valores de DHL menores se encontraba mayor número en la cuenta plaquetaria.

En cuanto a la Insuficiencia Renal la Creatinina disminuye notablemente dentro de los primeros 5 días posteriores al diagnóstico, así como el Filtrado Glomerular incrementa de manera importante también en este periodo, mientras que el BUN tiene una disminución más lenta y estadísticamente significativa durante los primeros 10 días. No encontramos a la DHL como factor predictivo del comportamiento de la Creatinina y el BUN, lo cual podría explicarse por el tamaño de muestra, sin embargo, parece que la DHL predice el Filtrado Glomerular a los 20 días, pues hay filtrados glomerulares mayores si existen valores de DHL menores al momento del diagnóstico.

La DHL tiene una disminución significativa durante los primeros 10 días posterior al diagnóstico, para después continuar disminuyendo de manera gradual.

Nuestras observaciones coinciden con las observaciones hechas por Thompson et al. que la DHL disminuye de manera importante dentro de los primeros 5 días de tratamiento, para continuar disminuyendo de manera significativa todavía durante 5 días más, y es de los primeros parámetros en normalizarse en el SHU. Además observamos que las plaquetas, la Creatinina y el Filtrado Glomerular también tienden a mejorar rápidamente.

El sexo parece ser un factor de riesgo para la cuenta plaquetaria al inicio de la enfermedad, ya que las mujeres tienen menor número de plaquetas al momento del diagnóstico, quizá pudiera relacionarse con lo descrito en la literatura que considera que el sexo femenino es un riesgo menor para el desarrollo de SHU, sin embargo, se necesitan más estudios que confirmen nuestras observaciones.

No podemos concluir si la DHL es un factor pronóstico para la evolución de cada uno de los componentes de SHU o si es factor pronóstico de manera global, ya que el tamaño de muestra es muy pequeño, por lo que deben hacerse más



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología

estudios con el fin de confirmar la utilidad de la DHL como factor pronóstico del SHU.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Avner ED. Harmon WE. Niaudet P. *Pediatric Nephrology*. 5a ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2004. p 887-915.
- 2) Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1505-29.
- 3) Brenner BM. *The Kidney*. 8a ed. Elsevier. Philadelphia. 2008. p 1147-52.
- 4) Ethelberg S. Olsen KEP. Scheutz F. Jensen C. Schiellerup P. Engberg J. et al. Virulence Factors for Hemolytic uremic Syndrome, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2004;10(5):842-7.
- 5) Fitzpatrick M. Haemolytic uraemic syndrome and E coli O157. *BMJ* 1999;318:684-5.
- 6) Shepherd AB. Palmer AL. Bigler SA. Baliga R. Hemolytic uremic syndrome associated with group A beta-hemolytic streptococcus. *Pediatr Nephrol* 2003;18:949-51.
- 7) Simonetti G. Dumont-Dos Santos K. Pachlopnik J. Ramelli G. Bianchetti MG. Hemolytic uremic syndrome linked to infectious mononucleosis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:1193-4.
- 8) Zambrano OP. Deluchi BA. Hevia JP. Nazal ChV. Rosati MP. Barrera BP. y cols. Síndrome hemolítico urémico en Santiago de Chile: Evolución de la función renal y factores pronósticos. *Rev. Chil. Pediatr* 2005;76 (1):48-56.
- 9) Thompson CE: Damon LE. Ries CA. Linker CA. Thrombotic microangiopathies in the 1980s: clinical features, response to treatment, and the impact of the human immunodeficiency virus epidemic. *Blood* 1992;80:1890-5.
- 10) Muñoz AR. Romero NB. Valverde RS. Velásquez JL. Ramón GG. Cordero JLE. López AR. Síndrome hemolítico urémico: diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:293-301.
- 11) Cohen JA. Brecher ME. Bandarenko N. Cellular source of serum lactate dehydrogenase elevation in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher* 1998;13(1):16-9.

- 12) Saigo K. Jiang M, Tanaka C. Fujimoto K. Kobayashi A. Nozu K. et al. Usefulness of automatic detection of fragmented red cells using a hematology analyzer for diagnosis of thrombotic microangiopathy. *Clin Lab Haem* 2002;24:347-51.
- 13) Tuncer HH. Oster RA. Huang ST. Marques MB. Predictors of response and relapse in a cohort of adults with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: a single-institution experience. *Transfusion* 2007; 47:107-14.
- 14) Haas M, Leko-Mohr Z, Lang T, Jansen M, Knobl P, Horl WH, Druml W. The LDH ratio as a marker for response to plasma exchange in HUS/TTP of the adult. *Clinic. Nephrol.* 2002;57(6):414-20
- 15) Patschan D. Witzke O. Dührsen U. Erbel R. Philipp T. Herget-Rosenthal S. Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies – clinical characteristics, risk factors and outcome. *Nephrol Dial Trsnplant* 2006;21:1549-54.
- 16) George JN. How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2000;96:1223-9
- 17) Hüssemann D. Gellermann J. Vollmer I. Ohde I. Devaux S. Ehrich JH. Et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999;13(8):672-7.
- 18) Briones ZM. Cortés GG. Rodríguez WMA. Tristán LJ. Loredó AA. Benavides VL. y cols. Programa de Actualización Continua en Pediatría-1. Ed. Intersistemas. México DF. p 12-3.
- 19) Folch PA. Colchero AF. Vela TH. Álvarez GH. Arteaga JJ. Avila GF. y cols. Diccionario Enciclopédico de términos médicos. 1ª ed. Interamericana. México DF. 1981. p 831.



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología



Deshidrogenasa Láctica como marcador pronóstico de los componentes
del Síndrome Hemolítico Urémico en el Instituto Nacional de Pediatría
Departamento de Nefrología
