

Síndrome urémico hemolítico atípico fulminante asociado con neumonía por *Streptococcus pneumoniae* complicada

Fulminant atypical hemolytic uremic syndrome associated to probably complicated streptococcal complicated pneumonia

Mercedes Macías-Parra¹
Mauricio Rojas-Maruri²
Cecilia Ridaura-Sanz³

¹ Infectóloga pediatra, Investigador en Ciencias Médicas "D", adscrita al Departamento de Infectología Pediátrica.

² Patólogo adscrito al Departamento de Patología.

³ Jefe del Servicio Autopsia y Postmortem. Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

PRESENTACIÓN

Se presenta el caso de un paciente con síndrome urémico hemolítico asociado con neumonía adquirida en la comunidad, complicada con empiema, que es una entidad poco frecuente pero potencialmente fatal y probablemente subdiagnosticada.

RESUMEN CLÍNICO

Paciente masculino de 2 años de edad previamente sano, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Producto del primer embarazo de término, eutrófico, sin historia de enfermedades graves. Su esquema de vacunación estaba incompleto con una sola dosis de vacuna antineumocócica.

El padecimiento inició 15 días antes con fiebre no cuantificada, rinorrea hialina y accesos de tos no emetizante ni cianozante; fue tratado por el médico con amoxicilina y ácido clavulánico y ambroxol, con mejoría parcial. Cuatro días previos a su ingreso presentó fiebre de hasta 38.7 °C, rinorrea, tos productiva no cianozante ni emetizante, por lo que acudió con un médico que prescribió ambroxol, amoxicilina y ácido clavulánico, sin mejoría. Dos días después se sumaron al padecimiento astenia, adinamia, hiporexia y mal estado general, por lo que acudió nuevamente con facultativo, quien le indicó cefitbutén. Un día antes de su ingreso persistieron los mismos síntomas y se agregaron dificultad respiratoria y distensión abdominal, por lo

Recibido: 1 de septiembre 2014

Aceptado: 2 de septiembre 2014

Correspondencia: Dra. Mercedes Macías Parra
mermacpar@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Macías-Parra M, Rojas-Maruri M, Ridaura-Sanz C. Síndrome urémico hemolítico atípico fulminante asociado con neumonía por *Streptococcus pneumoniae* complicada. Acta Pediatr Mex 2014;35:402-410.

que acudió nuevamente con el médico, quien le diagnosticó estreñimiento e indicó un laxante y amikacina. El día de su ingreso presentó epistaxis y dos expulsiones de vómitos con sangre, por lo que acudió a nuestro hospital.

A la exploración física se encontró con peso de 13 kilogramos, talla de 90 centímetros, frecuencia cardíaca 155 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 39 respiraciones por minuto, tensión arterial 109/70 mmHg, temperatura 38.5 °C, irritable, escala de coma de Glasgow modificada para pediatría con 13 puntos. Se describió con palidez de tegumentos ++, ictericia generalizada ++, conjuntivas ictéricas +, nistagmo horizontal, narinas con huellas de sangrado, mucosas orales mal hidratadas, adenopatías cervicales de 0.5 cm móviles no dolorosas, tiros intercostales e hipoventilación en campos pulmonares de hemitórax izquierdo, ruidos cardíacos rítmicos de buena intensidad sin soplos, abdomen distendido con borde hepático palpable a 5-5-5 cm por debajo del borde costal y polo esplénico palpable, con adecuado llenado capilar.

La radiografía de tórax mostró infiltrados alveolares e intersticiales en hemitórax izquierdo con derrame pleural ipsilateral.

Los estudios de laboratorio reportaron: Hb 6.5 g/dL, Hct 18%, leucocitos 13 400/mm³, neutrófilos 51%, linfocitos 39%, monocitos 10% plaquetas 14 000/mm³ tiempo de protrombina (TP) 12.8% tiempo de tromboplastina parcial (TTP) 68.9", glucosa 105 mg/dL, nitrógeno ureico en sangre (BUN) 104.5 mg/dL, creatinina 2.98 mg/dL, tasa de filtrado glomerular calculada por fórmula de Schwartz en 15.5 mL/min/1.73m², sodio 130 mmol/L, potasio 4.8 mmol/L, cloro 98 mmol/L, calcio 8.5 mg/dL, ácido úrico 7.5 mg/dL, bilirrubina total 14.79 mg/dL, bilirrubina directa 8.56 mg/dL, bilirrubina indirecta 6.23 mg/dL, proteínas totales 5.7 g/dL, albúmina 2.5 g/dL,

fósforo 4 mg/dL, colesterol 143 mg/dL, triglicéridos 470 mg/dL, aspartato-aminotransferasa 486 UI/L, alanina-aminotransferasa 70, fosfatasa alcalina 227 UI/L, lactato-deshidrogenasa (LDH) 6 473 UI/L, gamma-glutamilttransferasa 14 UI/L, relación BUN/Cr 35.1, COOMBs directo positivo en dilución 1:1.

En el frotis de sangre periférica se describió anisopoikilocitosis con células fragmentadas, normoblastos y basofilia difusa, monocitos vacuolados, segmentados, con diversos estados de maduración y granulaciones tóxicas, algunas plaquetas gigantes.

Durante las primeras 13 horas de hospitalización el paciente evolucionó en forma tórpidamente, con irritabilidad, alternando con somnolencia, Glasgow modificado de 10-11 puntos, polipneico y con hipoxemia, por lo que se decidió asistir la ventilación, durante el procedimiento de intubación orotraqueal. El paciente presentó bradicardia refractaria a reanimación avanzada, presentando hemorragia pulmonar masiva y finalmente falleció.

COMENTARIO CLÍNICO

Niño de dos años de edad, eutrófico y sin antecedentes familiares ni personales de importancia y cuyo único factor de riesgo era la vacunación incompleta *versus Streptococcus pneumoniae*; claramente fue un episodio con evolución tórpidamente y anormal.

Ante el padecimiento agudo y los datos pivote de fiebre, tos, taquipnea, dificultad respiratoria e hipoventilación de campos pulmonares de hemitórax izquierdo, se integra el diagnóstico clínico de neumonía grave, adquirida en la comunidad, a la que mediante los hallazgos radiográficos se agrega el diagnóstico de neumonía complicada con derrame pleural, probablemente empiema.

Fiebre, palidez, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia y ganglios palpables son datos que también deben hacer sospechar otras posibilidades diagnósticas, que se pueden incluir en un síndrome infiltrativo. Dentro de esas posibilidades, las leucemias y linfomas son las neoplasias más frecuentes de este grupo etario, que también pueden dar manifestaciones respiratorias por efecto de masa en mediastino, o bien por hiperviscosidad sanguínea cuando las cifras de blastos superan las 400 000 células/ μ L.¹

Los estudios de laboratorio evidenciaron anemia, leucocitosis, trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas y bilirrubinas con un patrón colestásico, hipertrigliceridemia, prolongación de tiempos de coagulación, elevación de azoados y creatinina y evidencia en frotis de sangre periférica de hemólisis, lo que integra los diagnósticos de sepsis grave y falla orgánica múltiple (con insuficiencia renal aguda, coagulopatía, falla hepática e insuficiencia respiratoria). En este sentido, hubiera sido de utilidad la determinación de fibrinógeno y dímero D, ya que pudo haberse tratado de una coagulación intravascular diseminada asincrónica.

Al integrar los aspectos clínicos y de laboratorio son evidentes varias posibilidades diagnósticas:

La ausencia de blastos en sangre periférica, masa mediastinal en la radiografía de tórax o parámetros de lisis tumoral, disminuyen considerablemente la posibilidad de leucemia o linfoma. Sin embargo, dada la evolución abrupta y letal, la búsqueda intencionada mediante aspirado de médula ósea o biopsia de las adenopatías descritas pudo ofrecer mayor certeza diagnóstica.

La presencia de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia, elevación de enzimas hepáticas, colestasis, elevación de lactato deshidrogenasa y una evolución tórpida y fatal, debe hacer pensar

al clínico en la posibilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica y hubiera justificado la búsqueda intencionada del diagnóstico.² Esta entidad puede deberse a defectos genéticos y conformar un grupo de enfermedades conocidas como *linfohistiocitosis hemofagocíticas familiares*, en las que tales defectos genéticos resultan en una incapacidad del sistema inmunológico para resolver procesos infecciosos, que generan una constante y descontrolada activación del sistema inmunitario, llevando a efectos deletéreos en múltiples órganos. Este cuadro también puede presentarse de manera secundaria en pacientes con procesos infecciosos no controlados, neoplasias o enfermedades autoinmunitarias; recibiendo nombres como síndrome hemofagocítico secundario o síndrome de activación de macrófagos. La importancia de reconocer este diagnóstico es que el tratamiento necesario para su control o resolución es radicalmente diferente al que se suele iniciar en pacientes críticamente enfermos con sospecha de un proceso infeccioso.³ Dicho tratamiento se encuentra estandarizado en las guías de la Sociedad Internacional del Histiocito e incluye inmunodepresión (dexametasona, ciclosporina, etopósido) e inmunorregulación (inmunoglobulina humana) al mismo tiempo que se le da tratamiento al proceso infeccioso o la enfermedad de base.⁴

Anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, elevación de LDH, datos en el frotis de hemólisis, elevación de azoados y creatinina, integran los diagnósticos de anemia hemolítica e insuficiencia renal aguda. Dicha asociación de diagnósticos agregados a un proceso infeccioso integran a su vez el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico. Este síndrome fue descrito inicialmente por Gasser y sus colaboradores en 1955 y se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia. En más de 90% de los casos se asocia con diarrea secundaria a *Escherichia coli* productora de toxina de Shiga (STEC por sus

siglas en inglés *Shigella toxin Escherichia coli*) y con menos frecuencia a *Shigella dysenteriae*;⁵ sólo entre 5 y 10% de los casos se presenta en ausencia de diarrea o infección por STEC y puede ser secundario a un proceso infeccioso causado por una amplia variedad de agentes etiológicos, exposición a ciertos medicamentos o en pacientes con alteraciones o desregulación del complemento.^{6,7} El síndrome urémico hemolítico atípico no asociado con diarrea, en la mayoría de los casos, se ha asociado con *Streptococcus pneumoniae* y puede ser particularmente grave, principalmente en presencia de neumonía complicada o empiema pleural. La incidencia de síndrome urémico hemolítico en infecciones invasivas por *S. pneumoniae* en la literatura se reporta entre 0.4 y 0.6%;⁸ sin embargo, la epidemiología de las infecciones invasivas por neumococo han variado significativamente con la introducción de las vacunas conjugadas contra este microorganismo, con una disminución de las enfermedades invasivas por los serotipos incluidos en las vacunas y la emergencia de infecciones invasivas por serotipos no incluidos.

Tras el análisis clínico del caso se integran los diagnósticos sindrómicos de:

- Síndrome infeccioso (fiebre, tos, dificultad respiratoria, hipoventilación pulmonar, taquipnea, infiltrado radiográfico alveolar e intersticial en hemitórax izquierdo).
- Síndrome anémico (palidez, anemia, taquicardia).
- Síndrome infiltrativo (hepatoesplenomegalia, adenopatías, palidez, anemia, trombocitopenia).
- Síndrome colestásico (ictericia, hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa).
- Síndrome de falla orgánica múltiple (insuficiencias renal, hepática, respiratoria, coagulopatía).

- Síndrome de sepsis grave (respuesta inflamatoria sistémica + foco infeccioso identificado + evidencia de disfunción orgánica).
- Síndrome urémico hemolítico (anemia hemolítica microangiopática + trombocitopenia + insuficiencia renal aguda con elevación de azoados y creatinina).

Asimismo, los diagnósticos nosológicos de:

- Neumonía grave complicada, adquirida en la comunidad, con derrame pleural.
- Anemia hemolítica microangiopática.
- Insuficiencia renal aguda.
- Probable síndrome urémico hemolítico atípico.
- Probable linfocitosis hemofagocítica.

COMENTARIO ANATOMOPATOLÓGICO

Se realizó autopsia y se encontraron, como hallazgos macroscópicos principales: salida de aproximadamente 8 mL de líquido cetrino de la cavidad torácica del lado izquierdo. El pulmón de dicho lado se encontraba cubierto en sus dos tercios superiores por una membrana blanquecina de consistencia firme. En su base se observaban áreas anfractuadas con destrucción del parénquima (Figura 1). Al corte los pulmones eran de color café claro, alternando con áreas pálidas y presentaban aumento en su consistencia (Figura 2). Histológicamente se encontró afección del parénquima pulmonar predominante del pulmón izquierdo con infiltrado inflamatorio intraalveolar, compuesto principalmente por polimorfonucleares, con linfocitos y macrófagos ocasionales (Figura 3). El infiltrado inflamatorio destruía parénquima pulmonar y bronquiolos, llegando a extender hasta la pleura (Figura 4). No se identificaron microorganismos bacterianos o micóticos ni inclusiones virales. El pulmón derecho no presentaba alteraciones

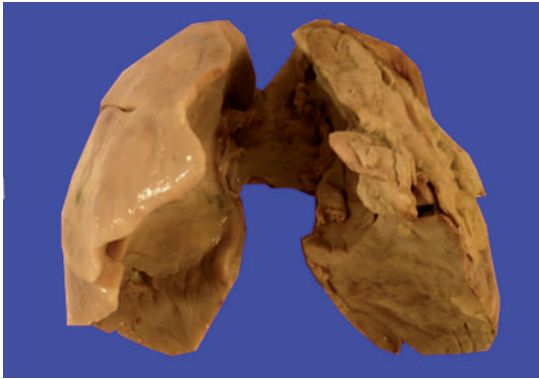


Figura 1. Empiema cubriendo pulmón izquierdo.

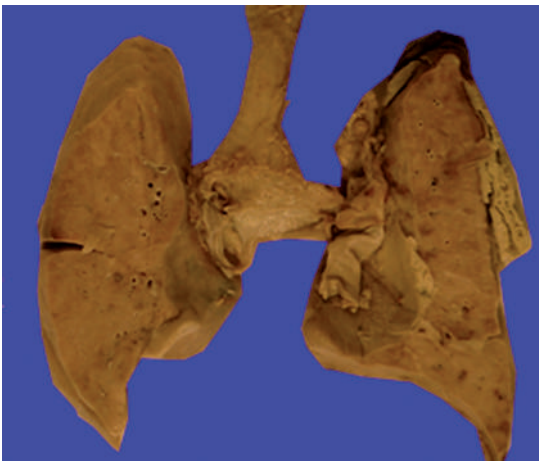


Figura 2. Corte de pulmones: áreas de aspecto más pálido en pulmón izquierdo.

significativas. Con estos hallazgos se diagnosticó una neumonía abscedada con bronquiolititis necrosante, probablemente por neumococo basándonos en la afección selectiva del pulmón izquierdo. La bacteriología *post mortem* fue negativa, lo que indirectamente apoya la etiología mencionada ya que el neumococo pocas veces se recupera en la autopsia.

Los riñones presentaban en su superficie color café claro, alternando con áreas puntiformes de

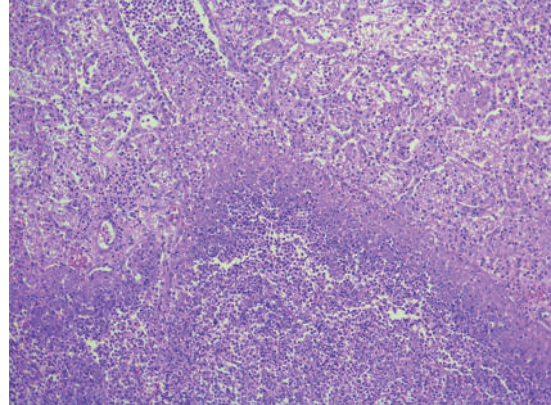


Figura 3. Fotomicrografía: infiltrado inflamatorio compuesto por polimorfonucleares principalmente y destrucción del bronquiolo.

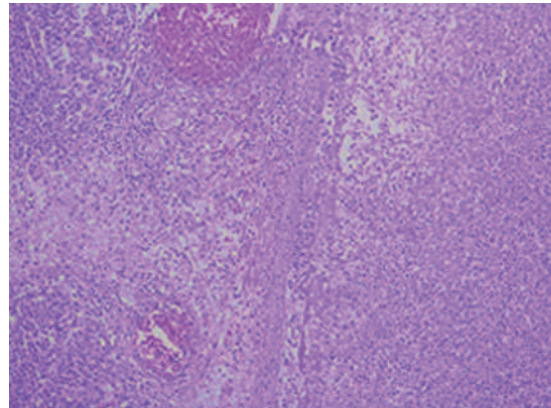


Figura 4. Infiltrado inflamatorio que destruye parénquima y llega hasta la pleura ocasionando la formación de empiema.

color más claro (Figura 5). Hígado y bazo estaban disminuidos en consistencia. Histológicamente se observó engrosamiento de la pared de los capilares del penacho glomerular con trombos de fibrina en su luz (Figura 6).

La principal afección en este paciente fue la infección de las vías respiratorias inferiores



Figura 5. Foto macroscópica del riñón: áreas isquémicas de coloración pálida puntiforme.

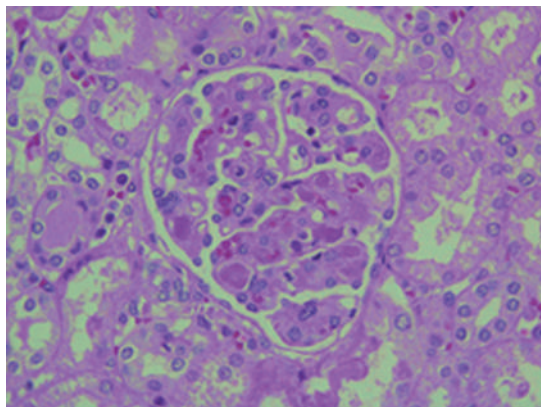


Figura 6. Fotomicrografía: engrosamiento de la membrana de capilares y microtrombos en su luz.

que se complicó dando como consecuencia una neumonía abscedada con destrucción del

parénquima y formación de empiema y sepsis. A su vez, la infección respiratoria originó el síndrome urémico hemolítico, ya que este tiene fuerte asociación con agentes infecciosos como el *Streptococcus pneumoniae*, entre otros. En la autopsia, el diagnóstico de septicemia, a pesar de cultivos negativos, se documentó por la presencia en el hígado de colestasis intracelular moderada, inflamación mononuclear en espacios porta y en la pared de los vasos afluentes; en el bazo por esplenomegalia congestiva e inflamación de las venas trabeculares. Con respecto a la posibilidad de linfocitosis hemofagocítica, aunque encontramos datos histológicos de hemofagocitosis leve en los ganglios en hígado, estos hallazgos son frecuentes en estudios de autopsias de pacientes con diversos padecimientos y en la médula ósea no se encontró hemofagocitosis, por lo que el diagnóstico no fue contundente en la autopsia.

Aunque hoy en día la presentación de neumonía adquirida en la comunidad con complicaciones tan graves como las aquí observadas es rara, es importante tener presente que la fármaco-resistencia y la aparición de nuevas cepas de microorganismos pueden dificultar el tratamiento y llegar al desenlace reportado.⁹⁻¹²

DIAGNÓSTICOS ANATÓMICOS

- Neumonía abscedada con bronquiolitis necrosante de pulmón izquierdo.
- Empiema fibrinopurulento secundario.
- Laringotraqueobronquitis subaguda.
- Síndrome urémico hemolítico:
 - Microangiopatía trombótica de riñón.
 - Historia clínica de uremia y hemólisis.
- Septicemia
 - Hepatitis séptica.
 - Esplenitis séptica.
- Edema cerebral con cambios hipóxicos.

- Hemofagocitosis leve en ganglios linfáticos e hígado.
- Hiperplasia linfoide generalizada.
- Material aspirado en vías aéreas de pulmón derecho sin reacción tisular.

DISCUSIÓN

No obstante que el síndrome urémico hemolítico asociado con infección invasiva por neumococo es considerada como una complicación rara, con una incidencia que oscila entre 0.4 y 0.6%, se estima que esta entidad puede ser subdiagnosticada. Se ha sugerido que en ocasiones no se piensa en esta entidad porque en algunos casos el síndrome urémico condiciona anemia hemolítica microangiopática asociada con leve afección renal, por lo que puede confundirse con un cuadro de coagulación intravascular diseminada. En México se desconoce su incidencia ya que la enfermedad neumocócica no es una entidad de notificación obligatoria.

El presente reporte correspondió a un caso de síndrome urémico hemolítico de acuerdo con la clasificación del Programa Canadiense de Vigilancia Pediátrica¹³ y a otros autores,¹⁴ ya que el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico fue documentado por microangiopatía trombótica en la autopsia, con depósitos focales de fibrina en las asas capilares glomerulares, polimorfonucleares en los glomérulos afectados, necrosis en el epitelio tubular, hemorragia extensa en el intersticio medular en microscopia de luz, asociado con neumonía complicada, probablemente por *Streptococcus pneumoniae*. Aunque no se documentó microbiológicamente el microorganismo, los hallazgos histopatológicos son compatibles.¹⁰ La definición utilizada para el diagnóstico de síndrome urémico hemolítico asociado con infección neumocócica en la literatura ha sido variable y los reportes incluyen desde casos sin una definición detallada¹⁵ hasta reportes que

contienen en su definición microangiopatía trombótica, infección por *S. pneumoniae* corroborada microbiológicamente y evidencia de activación de células T.¹⁶ Así mismo, en la literatura se reporta que la identificación microbiológica de *S. pneumoniae* es sólo de 58% y ésta se incrementa hasta en 60.4% cuando, para el diagnóstico, se utilizan pruebas que detectan antígenos del neumococo. En este caso la falta de aislamiento del microorganismo probablemente estuvo relacionada con el uso previo de antimicrobianos.

La edad del paciente correspondió con lo reportado por diferentes autores, quienes describen a los menores de 3 años como el grupo etario de mayor incidencia de síndrome urémico hemolítico asociado a neumonía neumocócica complicada. Diferentes análisis de bases de datos de egresos hospitalarios de menores de 18 años en Estados Unidos de los años 1997, 2000, 2003, 2006 y 2009 reportaron una relación entre neumonía complicada y síndrome urémico hemolítico por *S. pneumoniae* de 72% (IC 95%: 57.3%-85.7%).¹⁷ Así mismo, diferentes series de casos han reportado a la neumonía complicada como la infección primaria más asociada con el síndrome urémico hemolítico por *S. pneumoniae*.¹⁷ Se ha sugerido que la neuraminidasa producida por *S. pneumoniae* juega un papel crítico en la fisiopatología del síndrome urémico hemolítico.^{18,19} En condiciones habituales el antígeno de Thomsen Friedenreich (antígeno "T") presente en los eritrocitos, plaquetas y en las células endoteliales del glomérulo protegidas por ácido neuramínico. Durante la infección por *S. pneumoniae* este antígeno "T" pudiera quedar expuesto por el efecto de la neuraminidasa y propiciar una respuesta inmunitaria en contra de este antígeno mediante anticuerpos anti-T (IgM), condicionando trombosis microvascular hemolisis y trombocitopenia.²⁰

En el modelo animal, la expresión de la neuraminidasa es mayor en el pulmón que en la sangre y

mayor en las bacterias que crecen en la biocapa, lo que podría explicar porque el síndrome urémico hemolítico se observa más frecuentemente en pacientes con neumonía complicada que en pacientes con bacteriemia.²¹

La mortalidad por síndrome urémico hemolítico en pacientes con enfermedad por neumococo se aproxima a 50% de los casos y es significativamente mayor a la reportada con el síndrome urémico hemolítico asociado a *E. coli*. Se ha sugerido que además del uso de antibióticos, la plasmaféresis pudiera ser de utilidad al remover del plasma los anticuerpos dirigidos contra los antígenos T expuestos, así como a la neuraminidasa bacteriana circulante; sin embargo, la información es limitada por lo que no se puede generalizar su uso.¹³ Nuestro paciente ingresó con un cuadro fulminante falleciendo a las 13 horas de su ingreso.

De los 94 serotipos de neumococo identificados en la actualidad el síndrome urémico hemolítico se ha asociado principalmente con los serotipos 3, 6B, 7, 8, 9V, 14, 19 y 23F,²² de los cuales la vacuna conjugada heptavalente (PCV7) incluye a 4 serotipos (6B, 9V, 14, 19F y 23F). Esta vacuna fue introducida en México en el programa universal de vacunación en 2007 y en 2010 se sustituyó por la vacuna tridecavalente (PCV13) que incluye a 7 de los 8 serotipos asociados con el síndrome urémico hemolítico (3, 6B, 7F, 9V, 14, 19 y 23); el paciente recibió una sola dosis de vacuna conjugada contra neumococo, pero se ignora qué vacuna y la edad de aplicación.

Existe evidencia en la literatura (incluyendo a México) del cambio de serotipos como causa de enfermedades invasoras, como el serotipo 3 y especialmente el serotipo 19A.²³ En las últimas décadas se ha reportado un aumento en los casos de empiema y se ha observado que el serotipo 3 se asocia más frecuentemente con neumonía necrosante, empiema y mayor letalidad.^{22,23}

A pesar de ser un serotipo que frecuentemente coloniza la nasofaringe y considerado como con baja capacidad de invadir, se ha sugerido que las características de virulencia de este serotipo pueden asociarse con el aumento en los casos de síndrome urémico hemolítico.

Por otro lado, el hallazgo histológico de hemofagocitosis en ganglios linfáticos e hígado, junto con fiebre, hepatoesplenomegalia, hipertrigliceridemia y citopenias afectando al menos 2 líneas celulares, completan los cinco criterios necesarios para el diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica.⁴ Desde 1994, y posteriormente en 2004, la Sociedad del Histiocito publicó guías de diagnóstico y tratamiento para esta enfermedad. Dichas guías de tratamiento han logrado disminuir las tasas de mortalidad desde 95% a menos de 30% y hoy en día establecen el parámetro a seguir para disminuir morbilidad y mortalidad en estos pacientes.⁴ La importancia de un diagnóstico oportuno y la instauración de un tratamiento específico es la única oportunidad de supervivencia de estos pacientes. Debido al evidente proceso infeccioso con el que cursó este paciente es importante recalcar que tanto la linfohistiocitosis hemofagocítica como la sepsis grave y la respuesta inflamatoria sistémica asociada con traumatismos graves comparten aspectos fisiopatogénicos como la liberación masiva de moléculas pro- y antiinflamatorias, así como hallazgos como citopenias, disminución de fibrinógeno, elevación de triglicéridos, ferritina y del receptor soluble de interleucina 2 (CD25a), e inclusive la presencia de hemofagocitosis.² En algunos casos de sepsis grave con respuesta inflamatoria acentuada, los criterios de linfohistiocitosis hemofagocítica pueden cumplirse y no deberán considerarse entidades diferentes, sino como el reflejo de la incapacidad de controlar el detonante infeccioso y el resultante daño multiorgánico derivado de la sobreactivación del sistema inmunológico.^{2,3} Así mismo, es importante hacer notar que la

mayoría de las linfocitosis hemofagocíticas familiares también son desencadenadas por un proceso infeccioso, lo que no descarta este diagnóstico en este caso.^{2,3}

La evolución fulminante de este caso no permitió realizar extensiones diagnósticas ni terapéuticas, que a su vez, pudieran otorgar claridad con respecto a los mecanismos de enfermedad que afectaron a este paciente.

CONCLUSIÓN

Este caso ejemplifica la importancia del uso de las vacunas conjugadas contra neumococo para prevenir la enfermedad neumocócica invasora y sus complicaciones potencialmente fatales. Así mismo, la importancia de la vigilancia epidemiológica que permite conocer el comportamiento de los serotipos circulantes. Es posible que en un futuro se disponga de nuevas vacunas que cubran un mayor espectro de serotipos, ofreciendo mayor protección.

REFERENCIAS

- Ganzel C, Becker J, Mintz PD, Lazaruz HM, Rowe JM. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Reviews* 2012;26(3):117-122.
- Janka GE & Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes – An update. *Blood reviews* 2014;28:135-142.
- Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: Advances in Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *The Journal of Pediatrics* 2013;163(5):1253-1259.
- Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(2):124-31.
- Kaplan SL, Mason Jr EO, Barson WJ, Wald ER, Arditi M, Tan TQ, et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Systemic Pneumococcal Infections in Children. *Pediatrics* 1998;102(3):538-45.
- Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, Christen E, Kaplan BS, Cnaan A, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):976-82.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-87.
- Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23(11):1951-6.
- Calbo E, et al. Invasive pneumococcal disease. *Clinical Infectious Diseases* 2005;41:1821-1822.
- Tinsa F, et al. Pneumococcal infection and hemolytic uremic syndrome. *Tunis Med* 2009;87(11):790-2.
- Oliver JW, et al. Pneumococcal Induced T Activation With Resultant Thrombotic Microangiopathy. *Clinical Med Insights Pathology* 2010;3:13-17.
- D-Byington CL, et al. Impact of the Pneumococcal. *Pediatric Infectious Diseases J* 2006;25:250-254.
- Canadian Paediatric Society; Health Canada. Canadian Paediatric Surveillance Program: 2002 Results. Ottawa, Ontario, Canada: Canadian Paediatric Society; 2003:27-28.
- Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):371-6.
- Lee C-S, Chen M-J, Chiou Y-H, Shen C-F, Wu C-Y, Chiou Y-Y. Invasive pneumococcal pneumonia is the major cause of paediatric haemolytic-uraemic syndrome in Taiwan. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(1):48-52.
- Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome: classification and the emergence of serotype 19A. *Pediatrics* 2010;125(1):e174-82.
- Veesenmeyer AF, Edmonson MB. Trends in US hospital stays for Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(7):731-5.
- Coats MT, Murphy T, Paton JC, Gray B, Briles DE. Exposure of thomsen-Friedenreich antigen in Streptococcus pneumoniae infection is dependent on pneumococcal neuraminidase. *Microb Pathog* 2012;50(6):343-9.
- Ramasetu J, Luban n. t activation. *Br J Haematol* 2001;112:259-263.
- Cochran JB, Panzarino VM, Maes LY, Tecklenburg FW. Pneumococcus-induced T-antigen activation in hemolytic uremic syndrome and anemia. *Pediatr Nephrol* 2004;19(3):317-21.
- Parker D, Soong G, Planet P, Brower J, Ratner AJ, Prince A. The NanA neuraminidase of Streptococcus pneumoniae is involved in biofilm formation. *Infect Immun* 2009;77(9):3722-30.
- Bender JM, Ampofo K, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, Mason EO, et al. Pneumococcal Necrotizing Pneumonia in Utah: Does Serotype Matter? 2013;46:1346-52.
- Echániz- Gaviléz G, San Román Álvarez L, Sánchez- Alemán M, Carnalla- Barajas MN, Soto Nogueron. Prevalencia de Streptococcus pneumoniae serotipo 19A antes y después de la introducción de la vacuna heptavalente en México. *Salud Pub de México* 2014;56(3):266-271.