Nuevos conceptos acerca del síndrome hemolítico urémico

Rodrigo Urizar E.¹; Jorge Cerda P.¹; Ricardo Muñoz A.¹;
Jill Largent A.²; Carlos Saieh A.³

Haemolytic uremic syndrome

According to the heterogenous nature of hemolytic uremic syndrome in relation to the etiology, pathophysiology, treatments and diagnosis, we wish to draw attention to the main characteristics about its epidemiological clinical and immunopathological aspects. The HUS's distributes through all the world, but in Argentina, North of Europe, South Africa and west of USA the incidence is higher than the rest of the countries. The immunopathological studies shows thrombotic angiopathic lesion, consisting in generalized alteration of the capilar and arteriolar epithelium. Decreased levels of PGI₂, Von Willebrand's factor and bacterial toxins are apparently involved among mechanism that are able to produce HUS. Dialysis is one of the main helps in the treatment of HUS, and in spite of our continued advances in knowledge about this disease, still further developments are needed in pathophysiology and therapeutics to enlight its intimate mechanisms.
(Key words: haemolytic uremic syndrome).

El síndrome hemolítico urémico (SHU) resulta de la acción de numerosos factores etiológicos y patogénicos. En la década del 50 Gasser y col. sistematizaron la información existente sobre este problema y acuñaron el término de SHU¹⁻⁸.

La información reciente ha aclarado considerablemente la naturaleza del cuadro. En la actualidad se observa aumento de su incidencia y expansión a niveles etarios de adolescentes, adultos y ancianos⁹⁻¹¹, por lo tanto, el pediatra, el internista y el geriatra deben familiarizarse con el SHU. Este escrito enfoca algunos aspectos etiológicos, patogénicos y terapéuticos de relevancia clínica práctica del síndrome, cuyas consecuencias pueden ser devastadoras. El tema ha sido evaluado en forma exhaustiva en otras publicaciones^{2, 6, 12, 17, 57}.

Características clínicas y epidemiológicas

El SHU puede ocurrir a cualquiera edad, es precedido generalmente por infección respira-

toria o, más comúnmente, digestiva con diarrea. Los pacientes muestran palidez muy acentuada, la mayoría tiene hipertensión arterial, oliguria, proteinuria, leucocituria y hematuria, pudiendo haber hiperbilirrubinemia y alteraciones hidroelectrolíticas.

El estudio hematológico revela anemia hemolítica microangiopática, poiquilocitosis, leucocitosis y altos niveles sanguíneos de dehidrogenasa láctica, que se correlacionan en forma estrecha con la hemólisis y constituyen un índice sensible de actividad del síndrome. Las elevaciones de la urea y de la creatinina sérica reflejan el grado de compromiso de la función renal.

El daño del riñón y de otros tejidos determinan la intensidad de las manifestaciones clínicas: oliguria prolongada, hipertensión arterial mantenida y refractaria, encefalopatía o enterocolitis severa^{2, 6, 13}.

La distribución del SHU es mundial, con alta incidencia y prevalencia en Argentina, norte de Europa, Sudáfrica y el oeste de los Estados Unidos^{3, 14, 23}. En esta última zona el promedio anual es de 0,41 a 1,16/10⁵ casos en niños menores de 16 años de edad. Una incidencia más alta, 3,02/10⁵ se observa en niños de 3 años o menos. Brotes epidémicos, con incidencia de 11,2/10⁵ ocurren frecuentemente en EE.UU. en niños de 14 años. El SHU es endémico en algunas zonas metropolitanas del oeste de EE.UU., como California, Oregón o Washington. Sin em-

1. Albany Medical College. Internal Medicine, Nephrology Albany, New York, USA.
2. Albany Medical College. Pediatrics, Nephrology Albany, New York, USA.
3. Hospital Luis Calvo Mackenna y Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

bargo, aparece en miniepidemias en todo el territorio de EE.UU. y Canadá^{24, 25}.

En Inglaterra, en los años 1983 y 1984, se reportaron 31 y 46 pacientes con SHU, respectivamente, con una incidencia promedio anual de 0,25 a 0,36/10⁵ en niños menores de 16 años¹⁵.

En Chile no existen datos estadísticos de la real magnitud del SHU, a pesar de que la primera publicación sobre la materia se hizo en 1962¹⁶. Desde entonces han aparecido esporádicamente algunos brotes, pero sin poder catalogar ninguna zona como endémica¹⁷.

En general, se estima que aproximadamente 8% de los pacientes con diarrea epidémica desarrollan SHU²⁷. Observaciones recientes indican aumento de la incidencia en senescentes infectados con colibacilo enterohemorrágico productor de verotoxina¹¹. En la década del 70 se demostró con cierta frecuencia SHU en mujeres jóvenes que usaban estrógenos en alta concentración como contraceptivo³⁰. En la tabla 1 se ofrece una clasificación de los síndromes microangiopáticos según diferentes autores^{3, 12, 16, 18, 20, 27, 29, 31, 39, 46, 47, 53, 54, 57, 58}.

La evolución progresiva de la microangiopatía que lleva a insuficiencia renal terminal, diálisis o trasplante, es infrecuente. La insuficiencia renal terminal en 20 a 25% de los casos, descrita en las décadas del 60 y 70^{7,14}, es demasiado alta comparada con frecuencias actuales. En EE.UU. requirieron trasplante renal 3 a 5,8% de los niños con SHU y sólo 0,2% de los adultos y senescentes, probablemente debido a la mayor gravedad del SHU en estos últimos²⁹. En Japón la incidencia de insuficiencia renal terminal debida al SHU varía entre 0,6 y 1,8 por ciento²⁹. Afortunadamente en niños la recuperación espontánea o inducida por el tratamiento se aproxima a 90%. En Chile 7,6% del total de los pacientes descritos fallecieron, aunque este porcentaje es significativamente más bajo desde el año 1983 en adelante (2,5%) y sólo 2,5% quedan en insuficiencia renal crónica¹⁷.

Debido a la malignidad del SHU hereditario o recurrente (variedad autosómica y recesiva) (tablas 1 y 2) y a su desarrollo en pacientes trasplantados, la mortalidad puede fluctuar entre 68 y 100%²⁷. La morbilidad se debe, en general, a complicaciones frecuentes y difíciles de controlar, como daño difuso del sistema nervioso central, descompensación cardiovascu-

Tabla 1

Clasificación de los síndromes microangiopáticos (síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénico trombocito)

Primario:

- Idiopático o prototípico
- Hereditario
- Familiar
- Recurrente

Secundario:

- Infeccioso/Toxinas
 - Bacterias
 - Virus
 - Riquetsias
 - Microtobiotos
- Toxinas (no bacterianas)
 - Veneno de serpiente (principalmente DIC)
 - Ciclosporina
 - Mitomicina
 - Irradiación
- Procesos inmunológicos
 - Rechazo agudo
 - Enfermedades autoinmunes
 - Lupus eritematoso diseminado
 - Escleroderma
- Hormonas
 - Embarazo, Preeclampsia, Eclampsia
 - Contraceptivos de alta concentración estrogénica
- Microtrauma
 - Mal funcionamiento de válvulas cardíacas artificiales
 - Hemangioma cavernoso gigante (Síndrome de Kasabach-Merrit)

Secundario a Trasplante de Médula Ósea.

lar, isquemia intestinal, hipercatabolismo, anemia hemolítica prolongada, hipertensión refractaria al tratamiento, caquexia e infecciones.

Inmunohistopatología

La histopatología renal varía desde lesiones glomeruloarteriales isquémicas e inflamatorias mínimas, hasta glomerulosclerosis difusa y necrosis cortical^{1, 2, 8, 27, 30}.

La microangiopatía o angiopatía trombótica³³, consiste en una alteración estructural generalizada del endotelio arteriolar y capilar. Las células se hinchan y se separan de la membrana basal desarrollándose necrosis y fibrosis. El espacio subendotelial ensanchado, con el colágeno expuesto a la fibronectina y a otras proteínas circulantes promueven agregamiento y

trombosis plaquetaria^{1, 2, 8, 30, 31}. El mesangio prolifera, se expande y, coasionalmente, sufre necrosis llegando a lisis de la matriz y de la membrana basal^{31, 32}. Los leucocitos polimorfos y mononucleares se observan frecuentemente en estas zonas. Las lesiones inflamatorias agudas o glomerulonefriticas son generalmente minimas e infrecuentes; sin embargo, su ausencia podría deberse a que la mayoría de las muestras del tejido renal se obtiene en periodos tardíos de la enfermedad. En general, la microangiopatía puede afectar predominantemente los glomérulos, las arteriolas o ambos (tabla 2). La microscopia de inmunofluorescencia revela depósitos capilares, mesangicos y arteriolas de fibrinógeno y fibrina, fibronectina, lámina y factor de von Willebrand (vW) en número significativo de pacientes^{3, 8, 33}. Con menor frecuencia, en forma aislada o asociada a las anteriores, se observan depósitos de inmunoglobulinas G y M en acúmulos granulares, lineares y mixtos.

Patogénesis

La microangiopatía guarda estrecha relación con la disfunción endotelial documentada clínica y experimentalmente; se ha postulado que en los casos de SHU postinfeccioso y recurrente disminuiría o cesaría la síntesis de prostaciclina

(PGI₂) o productos similares (tabla 2)³, lo que se corregiría con el tratamiento o espontáneamente. Se ha postulado, además, que los pacientes con SHU carecen de un factor plasmático que estimularía la producción de PGI₂. Sin embargo, la administración de prostaciclina no disminuye la actividad del SHU, mientras que en ciertos casos la infusión de plasma corrige el defecto^{3, 5}. Estos resultados se correlacionan con el aislamiento de un compuesto plasmático altamente polar (peso molecular de 300 a 400 daltons) que mantiene la función o previene la alteración del sistema enzimático de la PGI₂.

Recientemente se ha estudiado la síntesis, almacenamiento, procesamiento y secreción del factor de vW en pacientes con SHU⁵. La producción de este elemento procoagulante por las células endoteliales, megacariocitos y plaquetas es modulada por genes ubicados en el cromosoma 12⁵. Los monómeros sintetizados tienen pesos moleculares de 220 a 260 dalton, se glicosilan, dimerizan y polimerizan antes de ser excretados. Multímeros con peso molecular de 220.000 a 220.000 x n permanecen almacenados en las células, detectándose en el plasma de pacientes en fase inactiva del SHU recurrente o del púrpura trombocitopénico trombótico (PTT); ellos desaparecen con la activación de la microangiopatía y la trombocitopenia, secuencia que se invierte cuando la actividad cesa.

Tabla 2

Formas clínicas del síndrome hemolítico urémico

Tipo	Agente infeccioso	Pródromo	Hipertensión	PGI ₂ *	Microangiopatía	Pronóstico
Prototípico	Desconocido	Gastroenterocolitis	Intensidad variable	Normal	Predominantemente glomerular	Benigno
Postinfeccioso	<i>E. coli</i> (O157:H7) <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Pneumococo</i> , Virus, etc.	Gastroenterocolitis	Intensidad variable	Disminuida	Predominantemente glomerular	Benigno
Asociado a enfermedades sistémicas	Enfermedad primaria	Enfermedad primaria	Severa	Disminuida (puede ser normal)	Glomerular y arteriolar	Enfermedad primaria
Hereditario recurrente	Desconocido	Infección sistémica	Severa	Disminuida	Predominantemente arteriolar	Grave recurrente

* La concentración de PGI₂ medida en endotelio capilar-arteriolar.

Posiblemente en el SHU (y en el PTT) se produciría daño tóxico isquémico endotelial directo con liberación de multímeros (vW) de alto peso molecular. Estos, con el fibrinógeno y la fibronectina se acoplarían a las plaquetas, produciendo acúmulos y trombos en la pared capilar, cuya permeabilidad se altera significativamente⁵. Otras proteínas, como la lámina y la fibronectina se incorporan a los microtrombos y se depositan localmente, con lo que disminuye su concentración plasmática³⁹. El factor de vW, la membrana plasmática de las células endoteliales y las membranas basales en general, poseen una capa monomolecular polianiónica glicosilada que repele elementos de carga negativa (impedancia electrónica). Es posible que la verotoxina y la neuroaminidasa pneumocócica remuevan el polianión y generen o faciliten el desarrollo de lesiones inflamatorias, isquémicas y necróticas^{5, 40, 41}. El transporte de las toxinas por proteínas plasmáticas y su captación ulterior por receptores celulares constituiría otro posible mecanismo de daño tóxico.

La neutralización de los compuestos glicosilados del factor de vW permitiría la aglutinación plaquetaria directa, sin que intervengan otros mediadores⁵. Presumiblemente la toxina enterohemorrágica de la *E. coli* 0157:H7 produciría inicialmente aumento de la síntesis de PGI₂ seguida de su desaparición^{3, 42, 43}. La inoculación de la toxina en conejos produce alteraciones histopatológicas y funcionales endoteliales semejantes a las observadas en el SHU⁴⁴; además, la toxina induce cambios importantes en cultivos de células endoteliales humanas⁴⁵. La neuraminidasa pneumocócica, cuya estructura química es similar a la de la verotoxina, remueve la capa glicosilada externa exponiendo el antígeno de Thomsen-Friedenreich, un receptor superficial rico en ácido neuramínico presente en las células endoteliales glomerulares, eritrocitos y plaquetas⁴⁶. Estos hallazgos se han documentado en casos de SHU o de síndromes semejantes producidos por infección pneumocócica, en los que, a diferencia del SHU clásico, se observa septicemia, coagulación intravascular diseminada y anemia hemolítica con Coombs positivo^{47, 48}. Las toxinas de *Shigella dysenteriae* 1, del *Streptococcus pneumoniae* y *Campylobacter jejuni*, aislados de algunos casos de SHU inducen diarrea sanguinolenta y contienen verotoxina^{10, 11, 49, 57}. En una publicación reciente, 60% de los pacientes evidenciaron infec-

ción con *E. coli* 0157:H7, productor de verotoxinas; 15% tenían serología positiva, mientras que en 75% el cultivo y la serología eran positivos⁵⁰. En un brote de diarrea producido por colibacilo 0157:H7 se documentó colitis hemorrágica en 73 individuos de un hogar de ancianos; 12 personas (16,4%) desarrollaron SHU, de los cuales 11 (91,6%) fallecieron. No se observaron casos de SHU entre los empleados de dicha institución¹¹. Esta nueva variedad prototípica de colibacilo, descubierta en 1982, en casos de diarrea epidémica⁵² produce verotoxinas diferentes de las enterotoxinas termoestables o termolábiles elaboradas por colibacilos de otros serotipos. Las verotoxinas, cuyo nombre se debe a su toxicidad específica para líneas de cultivo de células Vero (o Hela), que son neutralizadas por anticuerpos contra la toxina de *Shigella dysenteriae* 1, se han denominado Verotoxina 1. Aquellas no neutralizables por dicho anticuerpo, constituyen la Verotoxina 2^{12, 57}. Estas bloquean la reabsorción de líquido intestinal, al contrario de la toxina del bacilo del cólera, que produce un exceso de secreción por la mucosa enteral. La síntesis de verotoxinas es modulada por bacteriófagos, que al infectar el microorganismo activan los genes productores^{12, 57}. Las verotoxinas interfieren con la síntesis proteica causando eventualmente la muerte celular. Debido a que la asociación de las infecciones con *Shigella dysenteriae* y la *E. coli* enterohemorrágica con el SHU ha sido documentada, es posible que sus mecanismos patogénicos sean semejantes. El impacto que estas bacterias tienen en la salud pública es altamente significativo, ya que no sólo producen diarrea infecciosa no complicada y colitis hemorrágica, sino que también SHU y PTT^{12, 19, 49, 57}. Por lo tanto, la *E. coli* enterohemorrágica, la *Shigella dysenteriae* 1, el *S. pneumoniae*, el *Campylobacter jejuni* y otros como *Salmonellae*, *Hemophilus influenzae* y *Yersinia*, podrían considerarse agentes establecidos del SHU y PTT, a través de mecanismos patogénicos relativamente conocidos, de los que existen numerosas incógnitas. Otros factores también pueden producir daño endotelial difuso y destrucción de las membranas plasmáticas con desarrollo de microangiopatía (tabla 2)^{3, 58, 59}.

Investigaciones recientes indican que la activación de los leucocitos polimorfonucleares y la formación de radicales de oxígeno ocurre en períodos tempranos del síndrome. Este mecanismo patogénico hasta ahora ha sido poco explorado,

a pesar de que contribuye a producir alteraciones histopatológicas^{60, 61}. Además es muy probable que el ataque directo a la membrana celular de los glóbulos rojos resulte en hemólisis y que sea esta alteración de la membrana celular el mecanismo principal de la anemia hemolítica en lugar del atrapamiento y destrucción de los eritrocitos por mallas de fibrina, que raramente se observan en el SHU.

A estas alturas el lector se habrá percatado del paralelo establecido entre SHU y PTT, y, por lo tanto, que los conceptos patogénicos acerca del primero, discutidos aquí, son aplicables también a este último^{5, 62, 63}. En realidad, debido a su estrecha relación, estos dos síndromes deberían ser considerados variaciones de un proceso básico, prototipo de las microangiopatías³. En la tabla 3 se comparan algunas características de ambos.

Diagnóstico

La detección precoz del SHU requiere que el médico piense en este trastorno y realice algunos exámenes de laboratorio, como de orina completo, hemograma, recuento de plaquetas, electrolitos, urea y creatinina sérica, particularmente en casos de diarrea persistente o sanguinolenta. Los cultivos de deposiciones destinados a identificar la *E. coli* 0157:H7 son indispensables. Sin embargo, en la mayoría de los hospitales no se practica este examen, debido a falta de antiseros adecuados, disponibles sólo en institucio-

nes especializadas⁵⁴. La *E. coli* es demostrable en las deposiciones dos días después de iniciada la diarrea, hasta aproximadamente dos semanas^{50, 57, 64}. En la actualidad la identificación rápida de la *E. coli* 0157:H7 se basa en la incapacidad de esta bacteria para fermentar el sorbitol incluido en la placa de agar de McConkey^{50, 64}, que más de 90% de los demás serotipos del colibacilo fermentan⁶⁴. Como el procedimiento detecta solamente el serotipo 0157:H7, otros estudios deben llevarse a cabo para una identificación más precisa de las *E. coli* enterohemorrágicas¹². La muestra, si no es cultivada inmediatamente, debe mantenerse a -70°C, para su estudio posterior y envío a otras instituciones⁵⁴.

Un hallazgo de gran importancia práctica demuestra que la verotoxina acompaña a la gran mayoría de las *E. coli* 0157:H7 aisladas de las deposiciones de pacientes con SHU. Se ha sugerido que la identificación de la toxina en estas condiciones constituye la evidencia clínica confirmatoria más importante de infección con la variedad enterohemorrágica 0157:H7⁵². Es posible que usando anticuerpos monoclonales, la identificación de la verotoxina en la muestra de deposiciones pueda realizarse en forma más rápida y eficiente⁵⁷. Más aún, pacientes con alto riesgo de desarrollar SHU pudieran ser identificados precozmente y tratados con antibióticos apropiados o inmunizados con antitoxina (globulina hiperinmune) o con "verotoxoi-^{de"}^{12, 50, 58}.

Tabla 3

Comparación de algunos elementos clínicos y de laboratorio en el síndrome hemolítico urémico (SHU) y el púrpura trombocitopénico trombótico (PTT)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	SHU (Von Gasser, 1955)	PTT (Moschcowitz, 1925)
Edad	Predomina en niños	Predomina en adultos
Anemia Hemolítica	En todos, mínima a severa	En todos, grave
Trombocitopenia	En la mayoría	En todos
Insuficiencia renal	En todos	Infrecuente
Hipertensión arterial	Frecuente	Infrecuente
Encefalopatía	Frecuente	En la mayoría
Haptoglobina	Disminuida	Disminuida
LDH	Aumentada	Aumentada
Coombs	Normal	Normal
G-6PD, Glutación	Normal	Normal
Hematuria/proteinuria	En todos	Con compromiso renal
Cilindros Hemáticos	Frecuente	Con compromiso renal
Frotis Periférico	Poiquilocitosis (Esquistocitos)	Poiquilocitosis (Esquistocitos)

Tratamiento

En los años 1960 y posteriores se demostró que la diálisis precoz de los pacientes con SHU aumentaba significativamente la supervivencia^{7, 8, 17, 24}, estableciéndose este procedimiento como su terapia fundamental. La simplicidad técnica, la disponibilidad en la mayoría de los hospitales y la buena tolerancia de los pacientes hacen la diálisis peritoneal el tratamiento preferido, especialmente en los niños menores, con excepción de aquellos con estados hipercatabólicos avanzados o lesiones intestinales necróticas extensas.

Los casos de intensidad mínima requieren sólo tratamiento médico general y balance hidroelectrolítico adecuado, anticipándose a las complicaciones cardiovasculares y neurológicas que pueden ocurrir inesperadamente. De acuerdo con la fisiopatología descrita antes, el uso de plasmaféresis, recambio o infusiones de plasma y/o de sangre estarían plenamente indicados, en especial en pacientes con lesiones predominantemente arteriolas. Estas medidas terapéuticas interrumpirían la continuidad del proceso patológico del SHU^{3, 5, 8, 65, 68}. Sin embargo, la plasmaféresis requiere equipos caros, entrenamiento del personal y presenta dificultades en niños menores^{8, 66}. Las infusiones de plasma aparentemente producen resultados similares, aunque su eficacia no está del todo probada^{69, 70}. Estas deben ser realizadas bajo estricto control médico, utilizando volúmenes de 5 a 10 ml/kg, sólo en pacientes sin sobrecarga o descompensación cardiovascular.

En los casos de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca congestiva o edema pulmonar, la hipervolemia debe ser resuelta (diálisis, diuréticos o ambos) antes de proceder a la infusión de plasma. Las transfusiones de plaquetas deben usarse sólo en pacientes con recuentos plaquetarios muy bajos (menos de 20.000) o con sangramiento activo.

El trasplante renal en el SHU es el tratamiento de elección en los pacientes con insuficiencia renal terminal. El SHU puede recurrir en pacientes trasplantados con riñón donado por un pariente. Las recurrencias se observan con menor frecuencia cuando se utiliza riñón de cadáver⁷¹. Además, la reacción de rechazo agudo, la toxicidad de la ciclosporina A y de la globulina antilinfocítica y la hipertensión arterial producen daño endotelial semejante a los del SHU

original, complicando considerablemente la intervención de estos hallazgos^{71, 73}. En una serie de 14 pacientes sometidos a trasplante, la recurrencia del SHU fue documentada en 7 y otros 3 mostraron microangiopatía sin enfermedad clínica, a raíz de lo cual se ha recomendado evaluaciones éticas y clínicas muy precisas en pacientes propuestos para recibir un riñón donado por un pariente inmediato, pues es posible que se transmitan factores que favorecen la recurrencia del SHU, lo que tendría mayor trascendencia clínica que la posible disminución de las reacciones de rechazo⁷⁷. Sin embargo, estos hechos no han sido comprobados por otros centros, y los trasplantes renales en el SHU continúan sin que aumente la morbimortalidad atribuible a la recurrencia del síndrome. Para prevenir este fenómeno o el desarrollo de cuadros clínicos semejantes al SHU, se han hecho modificaciones al tratamiento inmunosupresivo, excluyendo de él la ciclosporina A y la inmunoglobulina antilinfocítica, agregándole aspirina y dipiridamol. La observación prolongada previa al trasplante, debería considerarse requisito clínico indispensable; sin embargo, no han podido ser establecidas la duración de ésta y la conducta a seguir en casos de recurrencia del SHU antes o después del trasplante.

A pesar de adelantos notables en su conocimiento, aún no se definen con certeza los mecanismos del SHU. La identificación bacteriana rápida y precoz, las posibilidades de tratamiento específico o inmunización de los pacientes, son objetivos que pudieran ser de gran utilidad práctica en la prevención y curación de este síndrome. Por último, la idea de Remuzzi y col.⁷⁴ de crear un registro internacional para información estándar acerca del SHU, es de extraordinaria trascendencia clínica. Es de esperar que cristalice en estudios multicéntricos prospectivos.

Resumen

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es heterogéneo en su etiología, fisiopatología, tratamiento y diagnóstico. En esta presentación se analizan algunos aspectos de su epidemiología, clínica e inmunopatología. La distribución del SHU es universal, pero en Argentina, sur de Europa, Sudáfrica y oeste de USA se detecta con mayor frecuencia que en el resto de los países. Los estudios inmunopatológicos

muestran lesiones angiopáticas trombóticas consistentes en alteración generalizada del epitelio capilar y arteriolar. Entre los factores que aparentemente participan en la génesis del síndrome se analizan la disminución de los niveles de prostaglandina PGT₂, del factor de von Willebrand y las toxinas de origen microbiano. La diálisis es una de las herramientas más útiles en el manejo del SHU. A pesar de los actuales conocimientos, todavía se requiere más investigación para conocer los mecanismos íntimos del síndrome.

(Palabras clave: síndrome hemolítico urémico.)

Referencias

- Gasser, C.; Gautier, E.; Stek, A.; Siebenmann, E.E.; Oechslin, R.: Hasmolytisch Uremische: Bilaterale Nierendindennekrosen Bei Akuten Erworbenen Haemolytischen. Schweiz Med Wochenschr 1955; 85: 905-909.
- Fong, J.S.; De Chevadian, J.P.; Kaplan, B.S.: HUS. Current concepts and management. *Pediatr Clin North Am* 1982; 29: 835-856.
- Remuzzi, G.: HUS and TTP: variable expression of a single entity. *Kidney Int* 1987; 37: 292-308.
- Scully, R.; Mark, E.J.; McNeely, B.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 15-1986. *N Engl J Med* 1986; 314: 1032-1040.
- Byrnes, J.J.; Mook, J.L.: TTP and HUS syndrome: evolving concepts of pathogenesis and therapy. *Clin Hematol* 1986; 15: 413-442.
- Kaplan, B.S.; Thompson, P.D.; Chadavarian, J.P.: The HUS. *Pediatr Clin North Am* 1976; 23: 761-777.
- Gianantonio, C.; Vitacco, M.; Mendilaharsu, F.; Gallo, G.E.; Sojo, E.T.: The HUS. *Nephron* 1973; 11: 174-192.
- Urizar, R.E.: HUS. In *Pediatric Nephrology. New Directions in Therapy*. Ed. Urizar, R.E. Largent, J.; Gilboa, N. Med Exam Publishing, Co. New Hyde Park, N.Y. 1983, pp. 176-216.
- Clarkson, A.R.; Lawrence, J.R.; Meadows, R. et al.: The HUS in adults. *Q. J. Med* 1970; 39: 227-244.
- Neill, M.A.; Agosti, J.; Rosen, H.: Hemorrhagic colitis with *E. coli* 0157:H7 preceding adult HUS. *Arch Int Med* 1985; 145: 2215-2217.
- Carter, A.O.; Borczyk, A.A.; Carlson, J.A.K.; Harvey, B.; Hockin, J.C.; Karmaly, M.A. et al.: A severe outbreak of *E. coli* 0157:H7 associated with hemorrhagic colitis in a nursing home. *N Engl J Med* 1986; 317: 1496-1500.
- Cleary, T.G.: Cytotoxin producing *E. coli* and the HUS. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 485-501.
- Shet, K.J.; Swick, H.; Haworth, N.: Neurologic involvement in HUS. *Ann Neurol* 1986; 19: 90-93.
- Gianantonio, C.; Vitacco, M.; Mendilaharsu, F.; Sojo, E. et al.: The HUS. *J Pediatr* 1964; 64: 478-491.
- British Pediatric Association. Communicable Disease Surveillance Centre; Surveillance of HUS, 1983, 4. *Br Med J* 1986; 292: 115-117.
- Vildósola, J.; Bravo, M.; Empatanza, E.: Síndrome Hemolítico Urémico en la Infancia. *Pediatría (Santiago)* 1962; 5: 292-309.
- Cordero, J.; Fielbaum, O.; Varela, M.; Saieh, C.; Baeza, J.: Síndrome Hemolítico Urémico; experiencia de 154 casos. *Rev Chil Pediatr* 1990; 61: 235-242.
- Mathieu, H.; Lecler, F.; Habib, R.; Royer, P.: Etude clinique et biologique de 37 observations de Syndrome Hemolitique et Uremique. *Arch Fr Pédiatrie* 1969; 26: 369-390.
- Trompeter, R.S.; Schwartz, R.; Chantler, C. et al.: HUS: analysis of prognosis features. *Arch Dis Child* 1983; 58: 101-105.
- Donckerwolcke, R.A.; Kuijten, R.H.; Tiddens, H.A. et al.: HUS. *Paediatrician* 1979; 8: 378-393.
- Kibel, M.A.; Barnard, P.J.: The HUS: a survey in southern Africa. *S Afr Med J* 1968; 42: 692-698.
- Lieberman, E.: HUS. *J Pediatr* 1972; 80: 1-6.
- Sorrenti, L.Y.; Lewy, P.R.: The HUS. *Am J Dis Child* 1978; 132: 59-62.
- Tune, B.M.; Leavitt, T.J.; Griebble, T.J.: The HUS in California; a review of 28 non heparinized cases with long term follow up. *J Pediatr* 1973; 82: 304-310.
- Brasher, C.; Siegler, R.L.: The HUS. *J Med* 1981; 134: 193-197.
- Rogers, M.F.; Budrick, L.D.; Kirson, I. et al.: HUS, an outbreak in Sacramento, California. *J Med* 1986; 144: 166-173.
- Tarr, P.I.; Hickman, R.O.: HUS a population based study in King County, Washington, 1971, 80. *Pediatrics* 1987; 80: 41-45.
- McLean, M.M.; Jones, C.H.; Southerland, D.A.: HUS; a report of an outbreak. *Arch Dis Child* 1966; 41: 74-81.
- Kaplan, B.S.: Observaciones no publicadas.
- Brown, C.B.; Clarkson, A.R.; Robson, J.S. et al.: HUS in women taking oral contraceptives. *Lancet* 1973; 1: 1479-1481.
- Herbert, D.: Observaciones no publicadas.
- Habib, R.; Mathieu, H.; Royer, P.: Le syndrome hemolitique et uremique de l'enfant. *Nephron* 1967; 4: 139-172.
- Shigematsu, H.; Kikman, S.H. Churg J. et al.: Mesangial involvement in HUS. A light and electronic microscopic study. *Am J Pathol* 1976; 85: 349-362.
- Goldstein, M.H.; Churg, J.; Strauss, L.; Gribetz, D.: HUS. *Nephron* 1979; 23: 263-272.
- Takemura, T.; Yoshioka, K.; Miyamoto, H.; Matsumoto, K. et al.: Glomerular deposition of cross linked fibrin in human kidney diseases. *Kidney Int* 1987; 32: 102-111.
- Berman, W. Jr.: The HUS, initial presentation mimicking ulcerative colitis. *J Pediatr* 1972; 81: 277-287.
- Peterson, R.B.; Meseroll, W.P.; Shrago, G. et al.: Radiographic features of colitis associated with the HUS. *Radiology* 1976; 118: 667-669.

38. Craner, G.E.; Burdick, G.E.: Acute colitis resembling ulcerative colitis in the HUS. *Digest Dis* 1976; 21: 74-76.
39. Schwartz, D.L.; Becker, J.M.; So, H.B. et al.: Segmental colonic gangrena. A surgical emergency in the HUS. *Pediatrics* 1978; 62: 54-56.
40. Deckmyn, H.; Zoja, C.; Arnout, J.: Partial isolation and function of the prostacyclin regulating plasma factor. *Science* 1985; 69: 383-393.
41. Cerdá, J.; Urizar, R.E.; Conran, R. et al.: Disseminated intravascular coagulation (DIC) induced by liquoid (polyanetholsulfonate) in the rat. Effect on circulation fibronectin. *Br J Exp Path* 1986; 67: 623-628.
42. Cooke, R.P.D.; Rose, P.E.: Classification of the HUS. *J Clin Path* 1986; 39: 812-813.
43. Rose, P.E.; Armour, J.A.; Williams, C.E. et al.: Verotoxin and neuraminidase induced platelet aggregating activity in plasma; their possible role in the pathogenesis of the HUS. *J Clin Path* 1985; 38: 438-441.
44. Kent, R.S.; Dietrich, S.L.; Whorton, A.R.: Regulation of vascular prostaglandin synthesis by metabolites of arachidonic acid in perfused rabbit aorta. *J Clin Invest* 1983; 72: 455-456.
45. Fong, J.S.C.; Kaplan, B.S.: Impairment of platelet aggregation in HUS: evidence for platelet exhaustion. *Blood* 1982; 60: 564-567.
46. Raj, L.; Keane, W.F.; Michael, A.F.: Unilateral Shurtzman reaction: cortical necrosis in one kidney following *in vivo* perfusion with endotoxin. *Kidney Int* 1977; 12: 91-95.
47. Harlan, J.M.; Harcker, L.A.; Reidy, M.A.: Lipopolysaccharide-mediated bovine endothelial cell injury *in vitro*. *Lab Invest* 1983; 48: 269-274.
48. Kein, P.J.; Bulla, M.; Newman, R.A.; Müller, P.; Ulenruck, G. et al.: Thomsen-Friedenreich antigen in HUS. *Lancet* 1977; 1: 1024-1025.
49. Alon, U.; Alder, S.P.; Chan, J.C.M.: HUS associated with streptococcus pneumoniae. *Am J Dis Child* 1984; 138: 496-499.
50. Feld, L.G.; Springate, J.E.; Darragh, R.: Pneumococcal pneumoniae and HUS. *Pediatr Infect Dis* 1987; 87: 248-250.
51. Riley, L.W.; Remis, R.S.; Helgeson, S.D. et al.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *E. coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308: 681-685.
52. Karmali, M.A.; Petric, M.; Lim, C.: The association between idiopathic HUS and infection by verotoxin-producing *E. coli* O157:H7. *J Infect Dis* 1985; 151: 775-782.
53. Grandson, W.R.; Damm, S.; Andersson, J.D.: Further evidence associating HUS with infection by verotoxin-producing *E. coli* O157:H7. *J Infect Dis* 1986; 154: 522-523.
54. Ratnam, S.; March, S.; Ojah, C.: HUS associated with verotoxin producing *E. coli*. *Can Med Assoc* 1985; 133: 37-38.
55. Martin, M.L.; Shipman, L.D.; Potter, M.E.; Wasxh-smuth, I.K.; Wells, J.G.; Hedberg, K.; Tauxe, R.V.: Isolation of *E. coli* O157:H7 from dairy cattle associated with two cases of HUS. *Lancet* 1986; 2: 1043.
56. HUS associated with *E. coli* O157:H7. *Enteric Infect USA* 1984-MMWR 1985; 34: 20-21.
57. Koster, F.T.; Levin, J.; Walker, L.; Tung, K.S.K.; Glisman, R.H.: HUS after shigellosis. Relation to endotoxemia and circulating immune complexes. *N Engl J Med* 1978; 298: 927-933.
58. Koster, F.T.; Boonpucknauig, V.; Sujao, S.; Gilman, R.H.; Raham, M.M.: Renal histopathology in the HUS following shigellosis. *Clin Nephrol* 1984; 21: 126-133.
59. Sack, R.B.: Enterohemorrhagic *E. coli*. *N Engl J Med* 1987; 317: 1535-1537.
60. Drummond, K.N.: HUS, then and now. *N Engl J Med* 1985; 312: 116-118.
61. Kaplan, B.S.; Drummond, K.: HUS is a syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298: 964-966.
62. Bolande, R.P.; Kaplan, B.S.: Experimental studies on the HUS. *Nephron* 1985; 39: 228-236.
63. Forsyth, K.D.; Symptom, A.C.; Fitzpatrick, M.M.: Neutropil-mediated endothelial injury in HUS. *Lancet* 1989; i: 411-414.
64. Ridolfi, R.I.; Bell, M.R.: Thrombotic thrombocytopenic purpura. Report of 25 cases and review of the literature. *Medicine* 1981; 60: 413-420.
65. MacWinney, J.B.; Packer, J.T.; Miller, G. et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 1962; 19: 181-199.
66. Spika, J.S.; Parsons, J.E.; Nordenberg, D.: HUS and diarrhea associated with *E. coli* O157:H7 in a day care centre. *J Pediatr* 1986; 109: 287-291.
67. Mistant, R.; Apiani, A.C.; Edefonti, A. et al.: HUS: therapeutic effect of plasma infusion. *Br Med J* 1982; 285: 1304-1306.
68. Taft, E.G.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and dose of plasma exchange. *Blood* 1979; 54: 842-849.
69. Rizzoni, G.; Claris-Appiani, A.; Edefonti, A. et al.: Plasma infusion for HUS in children: results of a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1988; 112: 284-290.
70. Liu, E.T.; Linker, C.A.; Shuman, M.A.: Management of treatment failures in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1986; 23: 347-361.
71. Loirat, C.; Sonsino, E.; Hinglats, N. (on behalf of the French Society of Pediatric Nephrology). Treatment of childhood HUS with plasma. A multicentre randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 279-285.
72. Cole, B.R.: Plasma infusion therapy in HUS: is it unwarranted? *Pediatr Nephrol* 1988; 2: 286-287.
73. Hebert, D.; Sibley, R.; Mauer, S.M.: Recurrence of HUS in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1986; 30: S-51 - S-58.
74. Zoja, C.; Furci, L.; Ghilardi, F.: Cyclosporine-induced endothelial injury. *Lab Invest* 1986; 55: 455-462.
75. Cattell, V.: Mitomycin induced HUS. An Experimental model in the rat. *Am J Pathol* 1985; 12: 88-95.
76. Reinuzzi, G.; Zoja, C.; De Gaetano, G.; Rossi, E.C.: Prostacyclin and HUS: from the laboratory to and International registry. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 337-340.