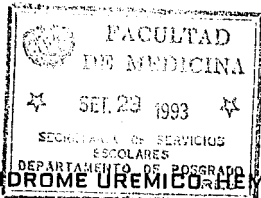


11237 71 28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"DR. FEDERICO GOMEZ"



SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A
ESCHERICHIA COLI O18:H-

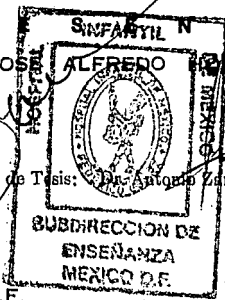
"PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION
DE LA LITERATURA"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R
DR. JOSÉ ALFREDO PARRA



Director de Tesis: Dr. Antonio Zamora Chávez



MEXICO, D.F.

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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 está 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.

I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION	1
PRESENTACION DEL CASO CLINICO	4
DISCUSION	8
BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUCCION

El síndrome urémico hemolítico (SUH), se define como la triada constituida por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. Se observa además la presencia de células fragmentadas y la prueba de Coombs suele ser negativa. Fue descrito inicialmente por Gasser y colaboradores en 1955 (1).

En la actualidad se considera que el SUH es el resultado final común de numerosos procesos patogénicos, proponiéndose como un padecimiento análogo al síndrome nefrótico.

Se han descrito diversas variantes de este síndrome relacionados con su etiología (20) incluyendo formas heredadas, relacionados con alteraciones del sistema de complemento, coexistente con lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, hipertensión, maligna, radiación a los riñones, medicamentos citotóxicos, anticonceptivos hormonales y la variante idiopática a la cual corresponde la mayoría de los casos publicados, en asociación con numerosos agentes infecciosos incluyendo virus, bacterias y microtatobios (2,5,20,21,6,12).

Es más frecuente en lactantes y preescolares sin embargo la edad promedio difiere de un lugar a otro, es raro en los recién nacidos (1-9).

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

La asociación entre síndrome urémico hemolítico idiopático e infección por *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de verocitotoxina fue reportado en 1983 por Karmali (12) y colaboradores en quince pacientes en edad pediátrica. Todos habían tenido historia de diarrea con sangre entre el cuarto y décimo días previos al diagnóstico de SUH. *E. coli* productora de verocitotoxina fue aislada en las heces de ocho de los quince pacientes. Riley y colaboradores (10) reportaron ese mismo año, dos brotes ocurridos en 1982 de una forma poco usual de colitis hemorrágica asociado a un raro serogrupo de *E. coli*, el 0157:H7.

En la actualidad se han reportado aproximadamente 57 serogrupos de *E. coli* productoras de verocitotoxina en humanos. Gran número de estos se han relacionado con colitis hemorrágica o síndrome urémico hemolítico, se conocen por lo menos 24 serogrupos que se han asociado con ambas patologías (36-2-31), sin embargo la *E. coli* perteneciente al serogrupo 0157:H7 continúa siendo la más común aislada en humanos asociada a colitis hemorrágica o síndrome urémico hemolítico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En México se han reportado cuando menos, seis serogrupos de E. coli productoras de verocitotoxina (33) en un grupo de niños que presentaban diarrea y hay cuando menos un reporte de colitis hemorrágica asociada a E. coli 0157:H7.

Hasta donde sabemos, en México no se han reportado casos de síndrome urémico hemolítico asociado a E. coli productora de verocitotoxina. Nosotros reportamos un caso de síndrome urémico-hemolítico asociado a E. coli del serogrupo 018:H7 que cursó con colitis hemorrágica.

PRESENTACION DEL CASO CLINICO

C.H.E. lactante menor masculino de 10 meses de edad con número de expediente 665095, originario de Ixmiquilpan Estado de Hidalgo. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia, producto de primer embarazo, cursó con asfisia neonatal sin secuelas aparentes, cuadro de inmunizaciones completas y desarrollo psicomotor normal para su edad. Su padecimiento actual de 6 días de evolución caracterizado por diarrea en número de diez en 24 h. semilíquidas con moco y sangre, vómitos, irritabilidad e hiporexia. Tres días previos a su ingreso, presentó fiebre cuantificada en 38 grados centígrados.

A la exploración física a su ingreso con temperatura de 37 grados centígrados, peso: 8.5 Kg. tensión arterial (TA) de 90 mm Hg (método palpatorio), frecuencia respiratoria 24/minuto, frecuencia cardiaca 126/minuto. En malas condiciones generales, somnoliento, con palidez, datos de deshidratación moderada, borde hepático de 3 cm. e hiperreflexia osteotendinosa. Biometría hemática con hemoglobina: 11.1 g/dL, leucocitos: 48,800/mmc, segmentados: 79% bandas: 8%, linfocitos: 10%, monocitos: 3%, plaquetas: disminuidas por apreciación. Electrolitos séricos con sodio 120 mEq/L, potasio: 4 mEq/L, cloro: 110 mEq/L calcio (Ca): 8.9 mg/dL Bilirrubinas totales (BT): 4.6 mg/dL bilirrubina directa: 1.0 mg/dL, bilirrubina indirecta: 3.6mg/dL líquido cefalorraqui-

deo (LCR) normal, tiempos de coagulación: normales, amiba en fresco: negativo, leucocitos en moco fecal: polimorfonucleares - 100%. Es manejado con soluciones a 180 ml/kg con reposición de sodio.

Al segundo día de internamiento cursa con hipocalcemia - Ca: 7.6 mg/%, anemia con hemoglobina (Hb) de 9 g/dL.

Al cuarto día se le encuentra polipneico, somnoliento, -- palidez marcada, persiste con evacuaciones líquidas escasas con sangre, edema generalizado, diuresis de 0.9 ml/kg/h, TA: 160/90-mm Hg, FC: 154/minuto, PVC: 14 cm H₂O, hepatomegalia. Biometría hemática con Hb: 4.6 g/dL, Hto: 14%, reticulocitos: 20%, células fragmentadas: 12.2% velocidad de sedimentación globular (VSG): 10 mm/h, leucocitos 16,300/mmc, plaquetas: 22,000/mmc, fibrinógeno: 161 mg/dL con testigo de 262 mg/dL, monómeros de fibrina: negativo. Pruebas de función renal (PRF) con urea: 132 mEq/L, potasio: 4.5 mEq/L. Fracción excretada de sodio (FeNa): 17.3, osmolaridad sérica: 273 mOsm/Kg. Examen general de orina (EGO) con albuminuria, hemoglobinuria y eritrocituria. La gasometría demostró acidosis metabólica compensada con un pH de 7.34.

Se manejó con transfusión de glóbulos rojos empaquetados en tres ocasiones, a razón de 20 ml/kg, gluconato de calcio a razón de 400 mg/kg. furosemide a 5 mg/kg en una ocasión, restricción de líquidos, bicarbonato de sodio en dos ocasiones, ampici-

lina a razón de 100 mg/kg de peso y amikacina a razón de 22.5- mg/kg ajustado a sus niveles séricos de creatinina. Su evolu - ción clínica fue satisfactoria, sin requerir de diálisis peri - toneal. Al octavo día sus PFR se normalizaron, ya sin datos - de hipervolemia, calcio y electrolitos séricos normales. Al un - décimo día la biometría hemática con Hb de 12.5 g/dL, Hto. de 36%, leucocitos: 10,200/mm³, plaquetas: 94,000/mm³. Coproculti - vo tomado al cuarto día: negativo, nuevo coprocultivo tomado - al séptimo día: *Escherichia coli* enteropatógena del grupo C - (EPEC). La muestra de materia fecal fue sembrada en medio de - MacConkey y agar tergitol 7, para la búsqueda de *E. coli* - 0157:H7, para lo cual se eligieron colonias fermentadoras de - lactosa y fueron probadas con antisuero contra ese serotipo - por aglutinación en tubo, pero todas las cepas ensayadas fue - ron negativas, entonces fueron identificadas serológicamente - como *E. coli* del grupo C de las EPEC, correspondiendo al sero - grupo 016:H-. Las cepas aisladas no fermentaron sorbitol. Para la determinación de verocitotoxina, las *E. coli* aisladas fue - ron "sembradas" en caldo de soya tripticasa a 37°C durante 24- H. el sobrenadante del cultivo se separó por centrifugación, - Los sobrenadantes fueron probados para la citotoxina empleando monocapas de células HeLa. No se demostró citotoxicidad de la cepa. Por cuanto a la determinación de citotoxina libre en he - ces, una muestra de materia fecal se diluyó con caldo de soya - tripticasa y se inculó directamente sobre la monocapa de célu

las HeLa. No se demostró citotoxicidad de la cepa. Por cuanto a la determinación de citotoxina libre en heces, una muestra de materia fecal se diluyó con caldo de soya tripticasa y se inocularó directamente sobre la monocapa de células HeLa para buscar el efecto citotóxico, no se pudo demostrar citotoxicidad. No se realizó determinación de anticuerpos contra verocitotoxina en suero del paciente.

El paciente fue dado de alta al decimoquinto día de su internamiento sin evidencia de daño renal ni alteraciones hematológicas.

DISCUSION.

En la actualidad prevalece que el síndrome urémico hemolítico (SUH) es el resultado final común de numerosos procesos patogénicos (19-20), incluyendo la influencia de factores genéticos (9-32-29) ya que se ha reportado el SUH entre los miembros de una misma familia, sugiriendo alguna relación hereditaria, y también en niños no relacionados pero que vivían con la misma familia, sugiriendo ingerencias ambientales. Sin embargo no se ha podido establecer si influencias ambientales, hereditarias o ambas tengan alguna importancia en su patogénesis.

La deficiencia de prostaciclina (PGI-2), como un factor plasmático inhibidor de la agregación plaquetaria y poderoso vasodilatador (8). Se ha propuesto que la actividad defectuosa de la PGI-2 puede favorecer la formación de trombos plaquetarios en la microcirculación, un hallazgo típico en el SUH y que el tratamiento con plasma puede estimular in vivo la producción de PGI-2, esto fue sugerido en base a la observación de que en dos pacientes con SUH, el tratamiento con plasma corrigió la plaquetopenia y la anemia microangiopática.

La asociación entre SUH e infección con microorganismos productores de neuraminidasa fue reportado por Fischer en -

1971 y más recientemente (21) otros trabajos apoyan esta hipótesis, implicándose al *Estreptococo pneumoniae*. En estos niños, parece ser que la neuraminidasa al exponer el normalmente oculto antígeno T (antígeno de Thomsen Freidenreich) - presente en las membranas celulares de los eritrocitos, plaquetas y glomérulos. Este reacciona con anticuerpos anti T - tipo IgM, presente en el plasma ocasionando el daño glomerular, la anemia y la plaquetopenia. Estos casos presentan además una prueba de Coombs directa positiva.

Numerosas observaciones (9) sugieren que los eritrocitos pueden tener cambios a nivel de sus membranas que contribuyan a su destrucción por el proceso microangiopático en base a una menor susceptibilidad al daño mecánico. Se ha sugerido que aunque la lesión mecánica es la causa principal de la destrucción del eritrocito, ello puede ser facilitado por una deficiencia de antioxidantes, tal como se ha demostrado en algunos pacientes con SUH, los cuales tenían una disminución de la enzima superóxido dismutasa lo cual aumenta la oxidación de los lípidos de membrana y disminución de las concentraciones de alfa tocoferol plasmático, este último un poderoso antioxidante.

Se ha implicado también una deficiencia de antitrombina III (9) ya que se han reportado pacientes con SUH que tenían una disminución significativa de sus concentraciones.

La coagulación intravascular localizada (4-10) también ha sido propuesta como posible mecanismo patogénico, inducida por el daño al endotelio de la microcirculación renal lo cual a su vez produce aumento de la adhesividad plaquetaria y aumento de su consumo.

Una disminución de las concentraciones séricas de los factores de complemento, C3, C4, factor D y disminución de la actividad del complemento hemolítico así como complejos-inmunes circulantes (7-9-20) han sido reportados para proponer un mecanismo de daño inmunológico.

En base a estudios inmunopatológicos, de la cinética de los eritrocitos, de las plaquetas y del fibrinógeno utilizando marcadores radiactivos (3-4) se ha demostrado que en el SUH, la lesión del endotelio de la microvasculatura renal, es el factor central en su patogenesis no estándole bien esclarecido el mecanismo por el cual ocurre sin embargo en un reporte reciente (37) se propone que la aparición de leucocitosis con neutrofilia en los pacientes con SUH, se asocia con una mala evolución de la enfermedad, ello es basado en un aumento del poder de adhesividad de los neutrófilos al endotelio vascular induciendo lesión al endotelial por liberación de su contenido intracelular.

Las principales lesiones están localizadas a nivel de -

las pequeñas arterias, arteriolas y en los glomérulos. Ello consiste en un marcado estrechamiento de su luz por engrosamiento del endotelio, depósito de fibrina y lípidos entre el endotelio y la membrana basal de los mismos. Los núcleos celulares se observan aumentados de tamaño con vacuolación de su citoplasma, sin embargo se ha demostrado que la fibrina o sus derivados no son el principal componente de este material depositado.

Los conceptos emitidos en relación a su patogénesis en su mayoría están apoyados por estudios no bien controlados y que no han sido reproducidos en modelos animales.

Aún en la actualidad, a pesar de los adelantos logrados en cuanto a su verdadera patogenia persisten numerosas controv_{er}sias, lo cual a su vez ha propiciado la implementación de tratamientos muchas veces contradictorios y empíricos.

En la actualidad la forma más estudiada del SUH, es la llamada forma idiopática o clásica, desde los informes de Karmali y colaboradores (15). Los trabajos pioneros en el descubrimiento de E. coli productora de verocitotoxinas fueron realizados por Konowalchuck y cols. a finales de la década de los setentas en Canadá. Ellos observaron que algunas cepas de E. coli, en filtrados de cultivos, producían un -

efecto citopático irreversible sobre células vero provenientes de riñón de mono verde Africano, El mayor adelanto ocurrió en 1983 (10-12) cuando en E.U.A. y Canadá, en dos reportes que asociaban la infección por E. coli productora de verocitotoxina (VTEC) a dos entidades ya conocidas pero de etiología aún obscura, la colitis hemorrágica (CH) y el síndrome urémico hemolítico (SUH)

Actualmente numerosos estudios apoyan la estrecha asociación entre (VTEC con colitis hemorrágica y SUH idiopático, basados en los siguientes hechos: a) aislamiento de VTEC en las heces b) la demostración de verocitotoxina (VT) libre en filtrados de heces y c) la determinación de anticuerpos neutralizantes de VT en suero de pacientes con SUH.

Fuera de los casos esporádicos reportados, la gran mayoría de los casos se asocian a infección por E. coli verocitotóxica (VTEC), en especial el serotipo 0157:H7. Ocasionalmente se han hecho reportes de SUH asociado a infección por Salmonella typhi y Shigella dysenteriae I (6-7) productora de Shigatoxina. Revisiones recientes (28-31-20-38) sugieren que el 88% de los casos de SUH idiopático se relacionan con cototoxinas y hay por lo menos 24 serogrupos de VTEC asociados a SUH y colitis hemorrágica.

Se han descrito hasta la fecha dos tipos de verocitoto-

xinas, la verocitotoxina 1 (VT-1) y la verocitotoxina 2 (VT-2) también conocidos como toxinas tipo shiga 1 (SLT-1) y tipo shiga 2 (SLT-2). La toxina tipo shiga es casi idéntica, desde el punto de vista estructural y antigénico, a la shigatoxina producida por *Shigella dysenteriae* 1 y solo difieren en un aminoácido en la subunidad A de la molécula de la SLT-1. En cambio VT-2 tiene diferencias estructurales y antigénicas con la VT-1 pues solo comparten un 60% de similitud en la secuencia de sus aminoácidos.

Actualmente existen muchas evidencias sobre el hecho de que la verocitotoxina tiene una significación patogénica directa en la colitis hemorrágica y el SUH (32-43-31).

En base a estudios realizados en conejos (28) se piensa que la toxina liberada en el intestino es absorbida hacia la circulación, causando de manera directa el daño al endotelio vascular llevando a una coagulación intravascular localizada y depósito de fibrina en la microvasculatura renal, del intestino y sistema nervioso central (SNC).

VT-1 y VT-2 interfieren con la síntesis de proteínas al impedir un enlace N-glucosido del residuo de adenosina específico (A-4324) del RNA ribosomal 28S para liberar un fragmento de 400 nucleótidos, hecho observado solo en células de animales mamíferos. Este puede ser el mecanismo principal -

que inhiba la absorción de agua y solutos por los enterocitos, produciendo la diarrea inicial presente en la mayoría de los casos de infección por VTEC.

Se ha descrito un receptor de membrana común en las células vero (28-31) identificado como una globotriosylceramida (Gb-3) proponiéndose como un receptor común para la VT-1 y la VT-2, sin embargo no ha sido identificado en el intestino humano.

Aunque cuando títulos de anticuerpos neutralizantes son encontrados en el suero de pacientes con SHU no se sabe si tales anticuerpos juegan un papel protector o contribuyan a su patogénesis. Finalmente el mecanismo exacto por el cual E. coli verocitotóxica causa colitis hemorrágica y SHU aún es desconocido pero obviamente involucra daño al endotelio vascular por las toxinas u otro factor de virulencia.

Ahora se reconoce que VTEC es un importante patógeno para el hombre presentándose como un enteropatógeno de importancia en salud pública en E.U.A. y Canadá (36).

Aún son limitados los conocimientos sobre su epidemiología sin embargo en una revisión llevada a cabo por Chik y cols (30) entre 1984 y 1986 en dos hospitales Canadienses, el 77.7% de los casos ocurrió entre los meses de Junio y Septiembre con un pico máximo en Julio y Agosto.

El microorganismo se transmite de persona a persona y también por medio de los alimentos contaminados incluyendo carne de ganado vacuno, principalmente de vacas lecheras y leche no pasteurizada; se han reportado otros reservorios como aves, corderos y cerdos. En países como Argentina existe una alta incidencia de SUH asociado a E. coli 0157:H7, lo cual podría explicarse por el tipo de dieta de su población.

El período de incubación suele ser de unos días hasta dos semanas (20) y en base al análisis de varios brotes de infección por VTEC reportados se ha visto que el espectro de la enfermedad va desde las formas asintomáticas con diarrea leve hasta la colitis hemorrágica y SUH.

La colitis hemorrágica se presenta típicamente con dolor abdominal agudo, con intensos calambres y diarrea acuosa, seguida de evacuaciones hemorrágicas semejando sangrado de tubo digestivo. En la serie de Chik y cols. la diarrea se presentó en el 98.2%, dolor abdominal en el 98.7% vómito en el 50.4% y fiebre 6.2%. En todos los casos que presentarían este cuadro se aisló VTEC 0157:H7 y dos de ellos desarrollaron SUH. En general la fiebre es rara en la infección por VTEC y frecuente en la infección por Shigella y E. coli enteroinvasiva. Riley (10) sugiere que esta entidad ya había sido reconocida a principios de los setentas con el nombre -

de colitis segmentaria reversible sin que en ese entonces se halla descrito su relación etiológica con algún tipo de microorganismo. Se dice que solo 10% de los niños con infección por VTEC 0157:H7 y colitis hemorrágica desarrollaran SUH.

En la actualidad gran número de serogrupos de E. coli se han relacionado a CH y SUH (20-31-36-30-15). El SUH idiopático, la forma más común en los niños, típicamente se presenta pocos días después de un episodio de diarrea aguda y es considerada como pródromo de la enfermedad, evolucionando a la CH (16-15-31). En tiempos pasados la enfermedad se asociaba a una alta mortalidad, cerca del 50% (1) sin embargo con los progresos logrados en el manejo de la insuficiencia renal como la hemodialisis, diálisis peritoneal; en la corrección de los desequilibrios bioquímicos y las transfusiones de sangre han disminuido la incidencia de muertes hasta en un 10% o menos.

Nuestro paciente presentó un cuadro de colitis hemorrágica y SUH asociado a un serogrupo de E. coli (O18:H⁻) que hasta donde sabemos no había sido reportado.

E. coli O18:H⁻ está considerado en el grupo de los VTEC aislados en humanos (31).

Por otra parte, la leucocitosis con neutrofilia, los valores séricos de calcio 1.8 mmol/L (7.6mg/dL) y la oliguria-con diuresis de 0.69+ 2.02 ml/h, se han propuesto como factores de mal pronóstico en el SUH (37-25) con un valor pre - dictivo del 90%.

Nuestro paciente cursó con una reacción leucemoide, hipocalcemia de 7.6 mg/dL(1.8 mmol/L y oliguria, sin embargo - su evolución fue buena y fue egresado sin secuelas.

BIBLIOGRAFIA.

- 1). Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F y col: The Hemolytic-uremic syndrome. J. Pediatrics 1964; 64: 478-491.
- 2) Ray C, Tucker V, Harris D y col: Enteroviruses associated with the hemolytic-uremic syndrome. Pediatrics 1970; 46: 378-388.
- 3) Gervais M, Richardson J, Chiu J y col: Immunofluorescent and histologic findings in the hemolytic uremic syndrome. Pediatrics 1971; 47: 352-359.
- 4) Katz J, Krawitz S, Sacks P y col: Platelet, erythrocyte, and fibrinogen kinetics in the hemolytic-uremic syndrome of infancy. J Pediatrics 1973; 83: 739-738.
- 5) Shashaty G, Atamer M: Hemolytic uremic syndrome associated with infectious mononucleosis. Am J Dis Child 1974; 127: 720-722.
- 6) Baker N, Mills A, Rachman I y col: Haemolytic-uraemic syndrome in typhoid fever. British Medical Journal 1974; 2: 84-87.

- 7) Koster F, Levin J, Walker L y col: Hemolytic uremic - syndrome after shigellosis. N Engl J Med 1978; 298: - 927-933.

- 8). Remuzzi G, Misiani R, Marchesi D y col: Haemolytic-urae mic syndrome: deficiency of plasma factor (s) regulating prostacyclin activity The Lancet 1978; 2: 871-872.

- 9). Fong J, Chadarevian J, Kaplan B: Hemolytic uremic syn- drome: current concepts and management. Pediatr Clin - North Am 1982; 29: 835-856.

- 10). Riley L, Remis R, Helgerson S y col: Hemorrhagic colitis with a rare Escherichia coli serotype. N Engl J Med - 1983; 308: 681-685.

- 11). Johnson W, Lior H, Bezanson G: Cytotoxic Escherichia - coli 0157:H7 associated with haemorrhagic colitis in - Canada. The Lancet 1983; i: 76.

- 12). Karmali M, Steele B, Petric M y col: Sporadic cases of haemolytic uraemic syndrome associated with faecal cyto toxin-producing Escherichia coli in stools. The Lancet 1983; i : 619-620.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 13). Emody L, Kerenyi M, Batai I y col: Haemolytic uraemic syndrome and haemolytic Escherichia coli. The Lancet - 1984 i: 1249-1249.
- 14) Spika J, Parsons J, Nordenberg D y col: Hemolytic uremic syndrome and diarrhea associated with Escherichia coli 0157:H7 in a day care center. J. Pediatrics 1986; 109: 287-291.
- 15) Karmali M, Petric M, Lim C y col: The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing Escherichia coli. J Infect Dis 1985; 151: 775-782.
- 16). Neill M, Agosti J, Rosen H: Hemorrhagic colitis with Escherichia coli 0157:H7 preceding adult hemolytic uremic syndrome. Arch Intern Med 1985 145: 2215-2217.
- 17). Ryan C, Tauxe R, Hisek G, y col: Escherichia coli 0157: H7 diarrhea in a nursing home: clinical, epidemiological, and pathological findings. J Infect Dis 1986. 154: 631-638.
- 18). Fildes R, Springate J, Feld L: Acute renal failure, II. management of suspected and established disease. J Pediatrics 1986; 109: 567-571.

- 19). Sieglar R: Management of hemolytic uremic syndrome. J Pediatrics 1988; 112: 1014-1019.
- 20). Cleary T-G: Escherichia coli productora do cototoxina y síndrome urémico hemolítico. Pediatr Clin North Am 1988; 3: 527-543.
- 21). Feld L, Springate J, Darragh R y col: Pneumococcal pneumonia and hemolytic uremic syndrome. Pediatr Infect Dis 1987; 6: 693-695.
- 22). Review Article: Unravelling HUS. The Lancet 1987;ii: 1437-1439.
- 23). Milford D, Taylor C: Hyponatremia and haemolytic uraemic syndrome. The Lancet 1989; i: 439.
- 24). Damme-Lombaerts R, Proesmans W, Eeckels y col: Heparin-plus dipyridamole in childhood hemolytic uremic syndrome: A prospective, randomized study. J Pediatrics - 1988; 113: 913-918.
- 25). Havens P-L, O'Rourke P, Hahn J y col: Laboratory and clinical variables to predict outcome in hemolytic-uremic-syndrome. A J D C 1988; 142: 961-964.

- 26). Ashkenazi S, Cleary T-G, López E y col: Anticytotoxin-neutralizing antibodies globulin preparations: potential use in hemolytic-uremic syndrome. J Pediatrics - 1988; 115: 1008-1014.
- 27). Simonds J: Haemorrhagic colitis and Escherichia coli - 0157- a pathogen unmasked. Br Med J 1988; 296: 875-876.
- 28). Edelman R, Karmali M, Fleming P: Summary of the international symposium and workshop on infections due to verocytotoxin (shigalike toxin)-producing Escherichia coli. J Infect Dis 1988; 1102-1104.
- 29). Karmali M-A, Arbus G, Petric M y col: Hospital acquired Escherichia coli 0157:H7 associated haemolytic uraemic syndrome in a nurse The Lancet 1988; 526.
- 30). Pai C, Ahmed N, Lior H y col: Epidemiology of sporadic diarrhea due to verocytotoxin-producing Escherichia coli: A two-year prospective study. J Infect Dis 1988, - 157: 1054-1057.
- 31). Karmali M: Infection by verocytotoxin-producing Escherichia coli. Clin Microbiol Rev 1989; 2: 15-38.

- 32). Cravioto A, Vázquez V: *Escherichia coli*: mecanismos patogénicos y cepas enterohemorrágicas. Bol Med Hosp. Inf.- Mex 1988; 45: 196-197.
- 33). Cravioto A, Vázquez V, Soria A y col: Producción de citotoxina tipo shiga (SLT) 1 en cepas de *Escherichia coli* aisladas de niños con diarrea en una comunidad rural. - Bol Med Hosp Inf Mex; 45-206-210.
- 34). Mancilla-Ramírez J: *Escherichia coli*: mecanismos patogénicos y cepas enterohemorrágicas. Bol Med Hosp Inf Mex- 1987; 44: 437-439.
- 35). Levine M, Xu JG, Japer J y col: A DNA probe to identify enterohemorrhagic *Escherichia coli* of 0157:H7 and other serotypes that cause hemorrhagic colitis and hemolytic-uremic syndrome. J Infect Dis 1987; 175-182.
- 36). Forsyth KD, Simpson A, Fitzpatrick M y col: Neutrophil-mediated endothelial injury and haemolytic uraemic syndrome. The Lancet 1989, 2: 411-414.
- 37). Grandsden W, Damm MA, Anderson J y col: Further evidence Associating hemolytic uremic syndrome with infection by verotoxin-producing *Escherichia coli* 0157:H7. J Infect-Dis 1986; 154: 522-524.

- 38). Feld LG, Springate J, Fildes R: Acute renal failure. I. pathophysiology and diagnosis. J Pediatrics 1986; 109: 401-407.
- 39). Krishnan Ch, Fitzgerald V, Dakin SJ y col: Laboratory - investigation of outbreak of hemorrhagic colitis caused by Escherichia coli O157:H7. J Clin Microbiol 1987; 25: 1043-1047.
- 40). Smith HR, Gross R, Rowe B y col: Haemorrhagic colitis - and verocytotoxin-producing Escherichia coli in England and wales. The Lancet 1987; 1062-1064.
- 41). Bartlett A, Prado D, Cleary TG y col: Production of shi ga toxin and other cytotoxins by serogroups of Shigella. J Infect Dis; 154: 996-1002.