

11230
629



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA G."

**"SINDROME UREMICO HEMOLITICO:
CONCEPTOS ACTUALES"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO
EN LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA
P R E S E N T A :
DR. MIGUEL ANGEL REYES ROSANO

ASESORES:

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS
DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA



IMSS

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

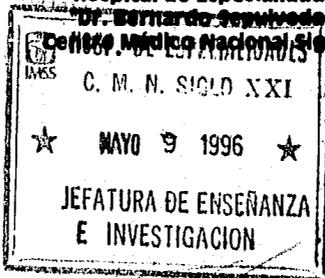
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

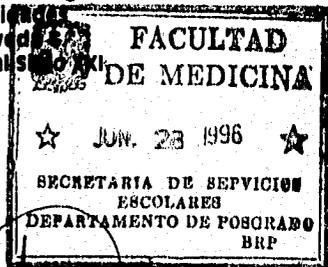
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

Wacher

Doctor
NIELS H. WACHER RODARTE
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica.
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepulveda G."
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Doctor
ALEJANDRO TRIVIÑO BECERRA
Jefe del Servicio de Nefrología
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepulveda G."
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Doctor
PEDRO TRINIDAD RAMOS
Asesor de Tesis
Hospital de Especialidades
"Dr. Bernardo Sepulveda G."
Centro Médico Nacional Siglo XXI

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por los deseos de superación que me han inculcado, la entereza para enfrentar las adversidades y la tenacidad para alcanzar mis metas.

A MIS PROFESORES

Por su esfuerzo y dedicación en la formación de médicos especialistas entregados a su profesión y resguardo de sus pacientes

A MIS COMPAÑEROS

Por su amistad, apoyo y comprensión, en este camino arduo pero gratificante que significa la especialidad

CON DEDICACION ESPECIAL:

A MI ESPOSA E HIJO

Por su apoyo y paciencia durante estos años. Gracias.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	1
SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A VEROTOXINA	3
INCIDENCIA	
FACTORES GEOGRAFICOS Y AMBIENTALES	
TRANSMISION	
FISIOPATOLOGIA DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A VEROTOXINA	6
SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A OTRAS PATOLOGIAS	9
CUADRO CLINICO, CURSO Y PRONOSTICO	13
PATOLOGIA DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO	17
TRATAMIENTO DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO	18
EFFECTO DEL PLASMA EN EL SUH	
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS	23

INTRODUCCION

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), es una enfermedad que se caracteriza por Anemia hemolítica no autoinmune, Trombocitopenia e Insuficiencia renal aguda, de establecimiento dramático, con curso clínico incierto, que puede llevar a la muerte o dejar secuelas de gran importancia. La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) se considera una forma sistémica de la enfermedad e incluye además fiebre y alteraciones del sistema nervioso central.

En 1924, Moschcowitz (1) describió por primera vez el caso de una paciente de 16 años con fiebre, anemia, insuficiencia renal, disfunción del sistema nervioso central y falla cardíaca con presencia de trombos hialinos en la microvasculatura de múltiples órganos, calificándola como PTT. En 1936 Baehr (2) describió dos casos similares. Posteriormente Gasser (3) en 1955 describió el primer caso como tal de Síndrome Urémico Hemolítico en niños menores de cinco años con cuadro diarreico como síndrome inicial. Fue hasta 1983, cuando Riley (4) relacionó la Escherichia Coli O157:H7 y la Verotoxina con Colitis Hemorrágica y SUH.

El SUH afecta principalmente a niños menores de 5 años, aunque niños mayores y adultos pueden ser igualmente afectados. La etiología principal de este síndrome esta relacionada directamente a la Verotoxina de la Escherichia Coli O157:H7 (5), siendo esta precedida por cuadro de evacuaciones diarreicas, la mayoría de las veces sanguinolenta, febrícula y dolor abdominal severo que puede semejar abdomen agudo. Otras entidades relacionadas al síndrome y que se consideran como formas atípicas son: Las relacionadas al embarazo y

puerperio, las formas hereditarias, las asociadas a glomerulopatías, infección por HIV, enfermedades sistémicas como LES, Neoplasias y las asociadas a quimioterapia y ciclosporina.

La lesión histopatológica única y característica del SUH es la Microangiopatía Trombótica (MAT), cuyos mecanismos fisiopatogénicos apuntan a lesión endotelial directa y se encuentran basicamente en la microvasculatura renal, aunque también puede encontrarse en la piel, sistema nervioso central y bazo entre otros órganos.

Hasta hoy, no existe tratamiento específico para esta enfermedad, siendo probados ya, múltiples esquemas terapéuticos, como el uso de Heparina, antiagregantes plaquetarios, trombolíticos e infusión de plasma entre otros. Sin embargo, hasta el momento la piedra angular del tratamiento continúa siendo el control del equilibrio hidroelectrolítico, corrección del estado ácido básico y el apoyo con Diálisis o Hemodiálisis.

Aún cuando uno de los logros más importantes ha sido la disminución de la mortalidad durante la fase aguda, no se ha logrado evitar la presencia de secuelas tardías principalmente a nivel renal. Por lo tanto, nuestro enfoque en la presente revisión será conocer la etiología, fisiopatología, tratamiento y su importancia a largo plazo en la función renal.

SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A VEROTOXINA

Durante los últimos 40 años, se ha investigado ampliamente la causa de la sintomatología gastrointestinal asociado a SUH (6), y se ha encontrado que algunos subtipos de E. Coli producen exotoxinas muy semejantes a la toxina de la Shigella Dysenteriae tipo 1 (7), que es una proteína de 70 Kda codificada en ella. El significado clínico de estas toxinas, conocidas como Verotoxinas (Por sus efectos en las cels. endoteliales renales de los monos verdes africanos) permaneció incierto hasta 1983 en que sus efectos se asociaron a colitis hemorrágica y SUH.(4) Actualmente, se ha logrado identificar al subtipo Escherichia Coli O157:H7 (Distinguido de otros serotipos por la ausencia de fermentación del sorbitol) como el principal productor de Verotoxina asociado a SUH (5), entre mas de 100 serotipos que la producen, aunque tambien, esta exotoxina esta asociada a infecciones asintomaticas, diarreas no complicadas, colitis hemorrágica con o sin SUH y Muerte.(8)

INCIDENCIA

La incidencia actual de la infección por E Coli O157:H7 se desconoce aun en Estados Unidos, De acuerdo a un estudio prospectivo de población llevado a cabo en Seattle, se reportó una incidencia de 8 casos por 100,000 hab/año (9). Por otro lado, los brotes epidémicos captados por el CDC de Atlanta se han incrementado dramáticamente de 4 en 1992 a 30 en 1994 (10), que en gran parte se atribuye a que se ha establecido una búsqueda sistemática del mismo. El principal grupo de edad afectado son los menores de 5 años, sin preferencia de sexo, aunque tambien pueden ser afectados niños mayores, adultos y ancianos (11).

FACTORES GEOGRAFICOS Y ESTACIONALES

Escherichia Coli O157:H7, se ha aislado en muchas partes del mundo, incluyendo Europa, Asia, Africa y Sudamérica sin embargo, es mas frecuentemente reportada en Canadá y Estados Unidos (12). En USA es mas importante su presencia en los estados del norte, aunque esto no refleja su verdadera distribución. Los brotes son mas frecuentemente reportados en los meses cálidos, con un pico de incidencia de Junio a Septiembre, por lo que se postula que esta variación obedece a la Ecología del microorganismo (13).

TRANSMISION

Los aspectos epidemiológicos del microorganismo se han conocido en base a la investigación de los brotes reportados, los cuales han resultado en su mayoría de la transmisión del organismo a través de la ingesta de carne contaminada mal cocida. E. Coli esta presente en los intestinos del 1% de las reses sanas (14), por lo que la contaminación de la carne puede llevarse a cabo durante el corte y procesamiento de la misma. Otros modos de transmisión reportados son: La ingesta de agua clorada (15), transmisión a personas por nadar en lagos contaminados (16) y transmisión de persona a persona.(17) Esto último sugiere que la cantidad de bacterias necesarias para provocar la enfermedad es baja.

La Excreción de E. Coli por las heces varia con la edad, ya que se ha encontrado que en niños menores de 5 años, mas del 50% de los cultivos de heces son positivos a las 3 semanas del establecimiento del cuadro, sin embargo, en niños mayores y adultos ésto disminuye a solo un 8% de cultivos positivos a las 3 semanas.(8) Por otro lado, en un estudio de casos esporádicos se encontró en

530 controles sanos que los cultivos de heces fueron siempre negativos, demostrando con esto que la E. Coll 0157:H7 no es parte de la flora normal intestinal del hombre y que su presencia se relaciona a enfermedad. (12)

FISIOPATOGENIA DEL SUH ASOCIADO A VEROTOXINA

Existen 2 tipos diferentes de Verotoxinas (1 y 2), que ocasionan la enfermedad, las cuales se codifican en el DNA de Bacteriófagos y son incorporados al genoma de un número restringido de serotipos de E. Coli. (18) La Verotoxina esta formada por 2 subunidades: La Subunidad A, biológicamente activa y que es la responsable del daño endotelial y la Subunidad B, por la cual la exotoxina se une a receptores de membrana (19). Estos receptores son de 2 tipos básicamente: Galabiosyiceramida y Globotriosyiceramida (Gb3), estos ultimos se encuentran expresados en el organismo humano, en corteza y medula renal, además del epitelio tubular renal (20). Existe también otro tipo de receptor menos importante que es el Pentosyiceramida (P1), que se localiza en los eritrocitos, los cuales disminuyen la competencia por los receptores Gb3. (21)

En humanos, las cepas enteropatógenicas de Escherichia Coli, ocasionan colitis hemorrágica por lesión directa de la mucosa colónica y su lecho vascular (22). El daño a este último permite el paso de la toxina al torrente circulatorio y de ésta manera la posibilidad de daño a la microvasculatura de los órganos blanco. Al llegar a la célula, la exotoxina penetra a la misma por endocitosis, ya dentro de ella se dirige en sentido retrógrado al aparato de golgi, continuando hacia el retículo endoplásmico rugoso y posteriormente al nucleo (23). Durante este proceso, la exotoxina se disocia y la subunidad A es parcialmente hidrolizada por enzimas citoplásmicas a una subunidad de 27kda, con actividad máxima, siendo este fragmento, el responsable de la acción citotóxica e inhibidor de la síntesis de proteínas. Esta toxina inactiva selectivamente la porción 60s ribosomal y de esta manera la función de elongación peptídica. (24)

Además de la acción propia de la toxina, su toxicidad puede ser potencializada por otras sustancias tales como los lipopolisacáridos (endotoxinas) (25). En estudios experimentales de cultivos de células mesangiales, se ha observado que los lipopolisacáridos bacterianos producen la liberación de sustancias citotóxicas a partir de fagocitos mononucleares, específicamente el Factor de Necrosis Tumoral (FNTa), provocando inhibición transitoria de la síntesis proteica (26), que en combinación con la Verotoxina, el efecto citotóxico se sinergiza con mayor acción sobre la síntesis proteica.

En otro estudio experimental *In Vitro* (27), se postula, que el endotelio renal previamente expuesto a endotoxinas, FNTa e Interleucina 1 (IL1), provoca un endotelio más susceptible a la acción de la Verotoxina por aumento de los receptores de membrana Gb3. De esta manera, una concentración local aumentada de citoquinas inflamatorias puede tener un papel patogénico en el SUH. Así mismo, se postula la posibilidad de un programa genético de las células renales que las haga especialmente sensibles a la Verotoxina. (28) Es también interesante el hallazgo de que la producción de FNTa inducido por Verotoxina es básicamente a nivel de la microvasculatura renal y no en otros lechos vasculares, que es potenciado además por la acción de los lipopolisacáridos. (29)

En el SUH se han descrito gran cantidad de anomalías de las células endoteliales, y una de estas alteraciones es la disminución en la síntesis y capacidad de captación sérica de la Prostaciclina I₂ (PGI₂) (30), que indirectamente se mide mediante la cuantificación en orina de uno de sus metabolitos más estables: la 6-cetoPGF_{1a} (31) Normalmente, la PGI₂ vascular tiene la función de inhibición de la agregación plaquetaria y vasodilatación local (propia de la vasculatura renal). Dado lo anterior, en fenómenos

trombóticos diferentes al SUH, al elevarse la excreción urinaria de Tromboxano A2 (TxA2) como índice de actividad plaquetaria, también observamos aumento en la excreción de 6-cetoPGF1a, como mecanismo regulador de los fenómenos trombóticos, el cual se encuentra perdido en el SUH. (32)

El complejo molecular del Factor VW, está compuesto por el factor VIII procoagulante y el Factor de vonWillebrand (FvW). El FvW se sintetiza tanto en las células endoteliales como en los megacariocitos (33). Aunque un gran porcentaje del FvW sintetizado se encuentra en el plasma, de un 15-25% se encuentra almacenado en las plaquetas y las células endoteliales como cuerpos de Weibel Palade y este puede ser liberado ante diferentes estímulos (34). En el SUH se han encontrado moléculas multiméricas de FvW anormalmente grandes en la fase aguda de la enfermedad, lo que indica daño endotelial y plaquetario (35). Por otro lado, se ha reportado también que el aumento de la fricción sobre la pared endotelial aumenta la precipitación proteolítica del FvW lo cual amplifica y propaga la lesión microvascular.(36)

En la fisiopatología del daño vascular, se conoce que la fricción sobre la pared vascular esta aumentada debido básicamente a un incremento en la velocidad del flujo sanguíneo; en consecuencia existe un aumento en la producción y liberación del Oxido Nítrico (37). El Oxido Nítrico es un compuesto derivado del a.a. L-Arginina con propiedades de vasodilatación e indirectamente propiedades citotóxicas. Esto último, es resultado de 3 acciones: Primeramente promueve la activación leucocitaria, segundo, estimula la producción de linfocinas inflamatorias tales como el FNTa y la IL1, y por último promueve también la formación de radicales libres de O₂ por estímulo de los PMNs. Con esto sinergiza la acción citotóxica de la Verotoxina. (38)

SINDROME UREMICO HEMOLITICO ASOCIADO A OTRAS PATOLOGIAS
PRESENTACION ATIPICA DE LA ENFERMEDAD

El SUH no está relacionada exclusivamente a la infección por E. Coli O157:H7 o serotipos afines, ya que se se ha descrito asociada a otras patologías. Una de estas formas atípicas es el SUH de tipo familiar, que se asocia a la deficiencia homocigota del factor H (39). El factor H (formalmente llamado "BfH") y el factor I, se constituyen como proteínas que funcionan como potentes reguladores de la vía alterna de la cascada del Complemento, por lo tanto, si por algún mecanismo natural se activa esta vía, el factor I sería ineficiente para inhibir su activación dado que es 30 veces menos potente en ausencia del factor H. En base a esto, pueden presentarse casos sin la causa asociada clásica, en los que sobresale un C3 bajo, con niveles séricos 5-10% de los valores normales. (40)

Recientemente se ha descrito también el SUH con la presencia de Acs antifosfolípidos en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), o enfermedades relacionadas a estos Acs. Estas enfermedades incluyen un Síndrome Antifosfolípidos con sus implicaciones clínicas, en los que se ha observado el desarrollo de Insuficiencia Renal Aguda, Trombocitopenia y Anemia hemolítica microangiopática y la biopsia renal no ha mostrado alteraciones de glomerulonefritis activa, además de presentar alteraciones vasculares paucinmunes que sugieren mecanismos diferentes a la microangiopatía del LES, dando gran importancia al Ac. Antifosfolípido en el desarrollo del SUH. (41)

En los pacientes con infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), se han descrito múltiples desórdenes renales, algunos de los cuales se han

considerado como relativamente específicos. (42) Sin embargo, durante los últimos años se han descrito en este grupo de pacientes alteraciones relacionadas a SUH, sin que exista causa desencadenante. La evolución de estos pacientes es variada, y de la misma manera, se han reportado casos con respuesta adecuada al tratamiento y recuperación aceptable de la función renal (43), o con establecimiento súbito de alteraciones renales y neurológicas, anemia hemolítica, trombocitopenia, fiebre y evolución hacia la muerte, en los que la biopsia postmortem ha revelado MAT. (44)

El SUH también se ha reportado como complicación de enfermedad renal primaria, tal es el caso de la Nefropatía Membranosa(45), Glomerulonefritis membranoproliferativa (46), glomeruloesclerosis focal y segmentaria(47) y Glomerulonefritis postinfecciosa(48). En estos casos, el desarrollo del SUH se ha relacionado a daño endotelial directo, de tipo inmunológico y no inmunológico sobre un endotelio predispuesto, en los cuales se han eliminado otras causas probables asociadas, como historia familiar de SUH, cuadros diarreicos previos, presencia de Verotoxina en heces o uso de medicamentos específicos.

Con el advenimiento de nuevos inmunosupresores en el Trasplante de Organos durante la decada de los 80's, mejoró la sobrevivida de los aloinjertos, con disminución de la toxicidad por esteroides, sin embargo también se observó la asociación de SUH al uso de Ciclosporina A(CsA). El desarrollo de SUH en este grupo de pacientes, se ha descrito de la siguiente forma: En pacientes postrasplantados de riñón cuya causa de Insuficiencia Renal Crónica (IRC) fué SUH los cuales constituyen el grupo de mayor riesgo. (49) En pacientes postrasplantados de riñón con otras causas de IRC y en pacientes con trasplante de otros organos tales como Hígado, Médula Osea entre otros. (50) Estos últimos

dos grupos desarrollaron cuadros de novo de SUH con el uso de CsA, en los que se ha observado mejoría o remisión del cuadro ante el retiro de CsA o bien su sustitución por FK506. (51) Por otro lado, la CsA puede ocasionar Arteriopatía como dato de toxicidad que puede simular SUH. (52)

El SUH también puede presentarse como complicación de Neoplasias, principalmente de tipo vascular como Hemangiomas, Hemangioendoteliomas (53) y en algunas otras tumoraciones entre las que se cuentan la Leucemia promielocítica, Carcinoma prostático, Ca pancreático y Ca Gástrico (54), en los cuales se ha encontrado tiempos de coagulación normales, sin embargo la mayoría de ellos presenta pruebas hematológicas evidentes de coagulopatía por consumo, lo que los distingue del patrón propio del SUH (54).

De la misma manera, esta asociación se ha visto con el uso de Quimioterapia, en la que destaca su relación con Mitomicina C, con un riesgo del 2 al 10% después de su uso. (55) Este riesgo es más evidente cuando la dosis acumulativa supera los 60mg (56). Otros medicamentos asociados a SUH son Cisplatino, Bleomicina, Vinblastina, Arabinócido C y Daunorrubicina. (57)

Por último, el SUH se ha descrito como complicación durante el embarazo y puerperio. Dentro de su espectro clínico, la toxemia del embarazo se caracteriza por Hipertensión, edema y proteinuria y en el peor de los casos éste puede incluir coagulopatía por consumo (58), en la cual sobresa la disminución de los niveles de Antitrombina III (AtIII), por otro lado, la toxemia puede complicarse con SUH el cual se distingue por presentar niveles de AtIII normales, o bien el SUH puede presentarse independientemente. Estos casos constituyen un problema de resolución inmediata, donde la interrupción del embarazo lleva a la mejoría

de la paciente (59).

Cuando el SUH se presenta en el puerperio, el pronóstico es fatal la mayoría de los casos (60), en estas pacientes, previo al establecimiento del SUH, existe un periodo prodrómico libre de sintomatología. Es de llamar la atención, que en los antecedentes de ambos grupos sobresale la ingesta de hormonales orales. (61)

CUADRO CLINICO, CURSO Y PRONOSTICO

La triada clásica del Síndrome Urémico Hemolítico consiste en Insuficiencia Renal Aguda, Anemia Hemolítica Microangiopática y Trombocitopenia, en presencia de fiebre y alteraciones del Sistema Nervioso Central se considera Púrpura Trombocitopénica Trombótica.

El SUH clásico está asociado a causas infecciosas en las que sobresale la *Escherichia Coli* O157:H7, en la cual, después de un periodo de incubación de 3 hasta 8 días (puede ser de 1-10) inicia con dolor abdominal severo, calambres y diarrea acuosa que puede evolucionar a diarrea sanguinolenta al 2° o 3er día de iniciar el cuadro (62), cerca del 50% presentan también náuseas y vómitos, la fiebre no es dato de gran importancia, ya que puede presentarse como febrícula o estar incluso ausente (63). De esta manera, el cuadro inicialmente lleva a pensar en Abdomen Agudo y puede someterse al paciente a Laparotomía innecesaria, aumentando con esto la tasa de mortalidad durante la fase aguda. (64) Se puede presentar además, distensión abdominal importante al establecerse la diarrea sanguinolenta, evidenciándose como colitis hemorrágica, como consecuencia de esto, el paciente puede presentar isquemia intestinal o perforación siendo necesario en este caso la colectomía, empeorando el pronóstico del paciente, de no presentarse esta u otras complicaciones el cuadro tiende a la mejoría 5 o 6 días después. (65) En un 6 a 10% de estos pacientes se desarrolla entonces el SUH, en cual se establece de 2 a 14 días después de haber iniciado el cuadro diarreico, encontrándose en algunos casos, un periodo libre de sintomatología, que puede ser hasta mayor de 1 semana. (66)

Cuando se establece el SUH, el paciente presenta Anemia Hemolítica Microangiopática por lo cual puede haber un descenso de la Hb hasta 5g/dl, con un nivel promedio de Hb de 8 a 10g/dl, con hiperbilirrubinemia principalmente indirecta, por otro lado existe Leucocitosis que generalmente es mayor de 15000 leu/ml, con Neutrofilia, se desarrolla además Trombocitopenia en rangos que van de 30,000 a 100,000, que se explica por el daño endotelial y la agregación plaquetaria consecuente en la microvascultura. (67) Se desarrolla entonces insuficiencia renal, la cual esta favorecida además por hemoglobinuria, hiperuricemia e hiperbilirrubinemia, manifestandose como oliguria o anuria que puede ser mayor de 2 semanas, con consecuente elevación de azoados, hiperkalemia, acidosis metabólica e hipervolemia, requiriendo entonces de tratamiento sustitutivo con Diálisis o Hemodiálisis. (68)

Dentro del curso clínico de la enfermedad, las complicaciones extrarrenales tambien se encuentran presentes, en las que destacan, la Isquemia y perforación intestinal que pueden terminar en colectomía (69), también se ha descrito la presencia de Miocarditis y Miocardiopatía que complican el cuadro con insuficiencia cardiaca congestiva (70) y finalmente otra de las complicaciones reportadas es la presencia de Abscesos cerebrales en los cuales se ha descrito como agente etiológico el Clostridium Septicum en 3 casos reportados.(71) Esta última complicación es consecuencia probable de la isquemia intestinal que finalmente lleva a la liberación de bacterias colónicas a la circulación sistémica.

Además de los datos clínicos, el diagnóstico se debe apoyar en los hallazgos de laboratorio. Primeramente se debe corroborar la presencia de Anemia hemolítica no autoinmune de tipo microangiopática, esto lo realizamos por

medio de un frotis de sangre periférica en el cual observamos evidencia de hemólisis mecánica, con esquistocitosis mayor del 10%, debemos contar además con Prueba de Coombs negativa, medición de niveles de Haptoglobinas menores a lo normal o cercanos a cero, con elevación de DHL e hiperbilirrubinemia no conjugada, hemoglobulinemia, hemoglobinuria, reticulocitosis y Vida media de eritrocitos disminuida (72). Los tiempos de coagulación, TP y TPT se encuentran generalmente normales y el fibrinógeno puede encontrarse ligeramente elevado de manera ocasional, los productos de degradación de Fibrina se hallan también minimamente elevados. (73) Los niveles séricos del complemento específicamente C3, C4 y CH50, se han encontrado bajos en algunos pacientes durante la fase aguda (esto es más evidente cuando se trata de SUH hereditario), de la misma manera, también durante la fase aguda, se han encontrado niveles séricos bajos de IgG y elevados de IgA e IgM, así como VSG acelerada. (74)

A manera de identificar factores de progresión y mal pronóstico de la enfermedad, fueron analizados un grupo de 89 niños que padecieron SUH de 1971 a 1988, con un seguimiento de hasta 17 años, en base a diferentes parámetros clínicos y patológicos después del establecimiento de la enfermedad. Los resultados fueron interesantes, observándose durante los primeros 3 meses posterior al evento agudo, 69% con requerimiento de terapia dialítica, 15 niños murieron, 9 durante la fase aguda y 6 subsecuentemente. Todos los sobrevivientes exceptuando 7 fueron reexaminados y se encontró como datos de mal pronóstico: La presentación atípica de la enfermedad, oliguria mayor de 14 días o anuria mayor de 7 días, duración de tratamiento dialítico mayor de 2 meses, presentación de alteraciones del SNC y requerimiento de Terapia antihipertensiva, con una tasa de recuperación de la función renal 35% al 1er año a 68% a 10 años, con requerimiento de diálisis del

14% a los 10 años. (75)

Dado que la mortalidad durante la fase aguda de la enfermedad ha caído de manera importante los últimos años, la atención se encuentra actualmente, en la recuperación de la función renal a largo plazo o su evolución hacia la IRC permanente.

En base a lo anterior, de acuerdo al análisis de la función renal en un grupo de 46 niños sobrevivientes a SUH, 10 años después del evento agudo se encontraron los siguientes datos: De los 46 niños, 14 presentaban algún tipo de anormalidad, 11 presentaban secuelas leves, de estos, con 1 sola alteración se encontraron: 6 con defectos de concentración urinaria, con osmolaridad urinaria en ayuno baja, 2 con Dcr menor de 80ml/min, 1 con proteinuria no nefrótica y 1 con longitud renal disminuida. Con 2 tipos de alteración se encontró a 1 niño con proteinuria y defectos de concentración urinaria. Finalmente, 3 pacientes se encontraron con secuelas severas tardías manifestadas por Hipertensión, Proteinuria y Dcr menor de 80ml/min. Esto dió como resultado a 63.6% de los niños libre de secuelas funcionales a los 10 años, 24.4% con secuelas funcionales leves y 12% con secuelas severas tardías. Esto a diferencia de otro estudio en el que se encontró 48% de la población estudiada libre de secuelas a 10 años y 18% con secuelas tardías severas (76). Otras observaciones hechas fueron que la hipertensión arterial muy frecuente durante el primer año, tiende a disminuir rápidamente y los datos más importantes a monitorizar a largo plazo son la hipertensión arterial, proteinuria y Dcr. (77).

PATOLOGIA DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO

La lesión característica histopatológica del SUH es la Microangiopatía Trombótica (MAT), que en casos severos, conduce a Necrosis cortical bilateral en parches. En la MAT, los microtrombos compuestos de plaquetas aglutinadas y fibrina están localizados en arteriolas y capilares del Riñón, Cerebro, Piel, Páncreas, Corazón, Bazo y Glandulas Suprarrenales. Los trombos están predominantemente compuestos por plaquetas alteradas morfológicamente y degranuladas, esto en contraste con la gran cantidad de fibrina de los trombos en la Coagulación Intravascular Diseminada.(78) La fibrina depositada en los glomerulos de la MAT, es reconocible por medio de la utilización de Acs monoclonales, además de existir depositos subendoteliales hialinos atribuidos a la desintegración de la barrera endotelial. (79)

Aunque los datos anteriores constituyen la manifestación patognomónica de la MAT, estos son inconstantes y en ocasiones se encuentran ausentes. Datos más constantes son: Degeneración del endotelio desde las membranas basales, así como edema, reticulación y disolución de la matriz mesangial. Estos cambios son similares a aquellos vistos en las fases iniciales de la Mesangiolisis tóxica, con diferencia de que su establecimiento es en periodo de días e involucra grandes áreas del penacho glomerular. (80). En la Microscopía de Luz, el mesangio se vuelve amplio y se tiñe pobremente, y la matriz es difícil de identificar. Los lóbulos glomerulares afectados se expanden, en ocasiones de manera considerable. Ocasionalmente sin embargo, pueden formarse aneurismas capilares verdaderos. Finalmente la tendencia de estas lesiones es hacia la esclerosis glomerular acelular. (81)

TRATAMIENTO DEL SINDROME UREMICO HEMOLITICO

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatogenia del SUH, esto no se ha reflejado en un tratamiento específico, dirigido a detener estos eventos, por lo tanto, la piedra angular del tratamiento continua siendo la terapeutica de apoyo con control del equilibrio hidroelectrolítico, corrección del estado ácido-básico, y apoyo con tratamiento sustitutivo con diálisis o hemodiálisis. (82)

El uso de antimicrobianos, no ha favorecido el curso de la enfermedad, e incluso existen estudios en los que se menciona que el TMP/SMZ puede aumentar la producción y liberación de exotoxinas (83), otros estudios simplemente no mencionan efecto benéfico del mismo (84). En cuanto a otros antimicrobianos como Ciprofloxacina y Ampicilina tampoco han tenido efecto alguno en la evolución. (85).

En base a los hallazgos histopatológicos del SUH, desde sus inicios, el tratamiento fué dirigido a detener los mecanismos de trombogénesis e incluso recanalizar la microvasculatura afectada con el fin de disminuir el daño en órganos blanco. Esto llevó al uso de trombolíticos como la Estreptoquinasa u Uroquinasa, con resultados muy desfavorables con hemorragias importantes a diferentes niveles, entrando en desuso. (86) El uso de Heparina tampoco ha mostrado beneficio en el SUH, esto basados en estudios prospectivos controlados en los que por el contrario, aumentaba el riesgo de eventos hemorrágicos agudos que podían comprometer la vida del paciente (87). La utilización de antiagregantes plaquetarios del tipo del Dipyridamol y el Acido Acetilsalicílico no han mostrado efecto en los mecanismo de trombogénesis,

pero tampoco efectos deletereos por lo que aun faltan estudios que definan su papel en el tratamiento del SUH (88). Las Inmunoglobulinas también han sido probadas en el tratamiento del SUH, sin embargo, no se ha mostrado efecto benéfico alguno y por otro lado puede resultar deleterea su aplicación (89).

EFFECTO DEL PLASMA EN EL SUH

El uso del Plasma en el SUH, ha demostrado ser benéfico en el curso de la enfermedad, sin embargo, aún es discutido el modo de administración del mismo, ya sea como Infusión o como Plasmaféresis.

A este respecto Ruggenenti, basado en su experiencia refiere que la infusión de plasma le ha resultado mas efectiva en niños ue presentan PTT, con una mejoría mas temprana en los niveles séricos de plaquetas, sintomatología del SNC y disminución en el tiempo de diálisis (90). Por el contrario, los datos obtenidos por Sneth y cols., apoyan mas el uso de Plasmaféresis, dada su experiencia clínica en pacientes con PTT, en los que el tratamiento con Diálisis e infusión de Plasma tenia una respuesta muy lenta en la recuperación principalmente del estado neurológico, hecho no observado con la Plasmaféresis (91). Finalmente en un estudio de Rizzoni con una población mayor, concluyo que la utilización de Plasma en cualquiera de sus dos modalidades era efectiva en el tratamiento del SUH y PTT. Sin embargo, el mayor beneficio de este no se observaba en la fase aguda sino en la recuperación total del paciente a mediano plazo y la disminución de las secuelas a largo plazo. (92)

El mecanismo verdadero del uso de Plasma en el SUH se desconoce. Probablemente la administración del plasma aporte consigo los factores

reguladores de la trombogénesis, que se encuentran alterados en el SUH o quizás la plasmaféresis favorezca el "lavado", de aquellas sustancias (exo y endotoxinas) que directa o indirectamente producen estos eventos. Probablemente, desde este punto de vista, sea de mayor utilidad la Plasmaféresis en el tratamiento del SUH, sin embargo en la práctica esto es válido solo en los adultos (93).

El propósito del tratamiento actualmente, está dirigido a los eventos que originan el SUH, específicamente a inhibir el efecto de la verotoxina. Esto se busca por medio de una sustancia conocida como Synsorb-PK, cuyo mecanismo de acción se basa en captar e inactivar a la toxina a nivel intestinal (94).

El Synsorb-PK es un compuesto de oligosacáridos sintéticos los cuales actúan como receptores falsos y, en el tubo digestivo, atraen a la toxina, para posteriormente unirse a ella e inactivarla, anulando así los eventos fisiopatogénicos consecuentes a su absorción. Esto actualmente se encuentra en fase experimental avanzada, y se está probando su viabilidad en el tubo digestivo, siendo los estudios *in vitro* satisfactorios (95).

CONCLUSIONES

- 1. El SUH, continua siendo una entidad rara, cuya principal etiología es la Escherichia Coli O157:H7, aunque puede estar relacionada a otras patologías.**
- 2. Los avances en la Fisiopatogénia del SUH asociado a E. Coli, en los últimos 15 años, son sorprendentes, sin embargo, en otras patologías los mecanismos de lesión endotelial son desconocidos.**
- 3. El tratamiento de apoyo de los pacientes con SUH, ha llevado a una disminución dramática en la tasa de mortalidad durante la fase aguda, sin embargo, es preocupante la presencia de secuelas, sobre todo en la función renal, lo que se constituye como una prioridad dentro del tratamiento.**
- 4. En base a que la principal etiología del SUH es de tipo infeccioso y que la microbiología de la E. Coli es conocida, debemos tomar en cuenta de que es "prevenible" con medidas epidemiológicas básicas que deben ser del conocimiento general.**

5. **A pesar de los conocimientos actuales en la Fisiopatogenia del SUH, el tratamiento continua siendo el control del equilibrio ácido-base e hidroelectrolítico y el tratamiento con diálisis oportuna, sin embargo, existe una sustancia sintética capaz de inactivar en el tubo digestivo a la verotoxina, actualmente en experimentación, que se espera podrá cambiar la evolución del SUH.**

REFERENCIAS

1. **Motschowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries. Pathol Soc 24:21, 1924**
2. **Baehr G, Klempner P, Schifrin A. An Acute febrile anemia and Thrombocytopenic Purpura with diffuse platelet thrombosis of capillaries and arterioles. Trans Assoc Am Physicians 51:43, 1936**
3. **Casser CE, Cautier E, Stach A. Hamolytish Uramische Syndrome: Bilaterale Nierenindem Nekrosen bei Akuten Erwerbenden Hamolytischen Anamien. Schweiz Med Wochenscher 85:905, 1954**
4. **Riley LW, Remis RS, Helgerson SD. Hemorrhagic Colitis associated with a rare E. Coll 0157:H7 Serotype. N Eng J Med 306:681-685, 1983**
5. **Karmali MA, Steele BT, Petric M. Sporadic cases of HUS associated with fecal Verotoxin and Cytotoxin producing E. Coll in stools. Lancet 1:619-620, 1983**
6. **Remuzzi G, Ruggenenti P. The Hemolytic Uremic Syndrome. Kydney Int. 47:2-19, 1995**
7. **Konowalchuk J, Speirs JL, Stravic S. Vero response to a Citotoxin of E. Coll. Infect Immun 18:775-779, 1977**

8. **Pai CH, Amhed N, Llor H. Epidemiology of sporadic diarrhea due to verotoxin-producing E. Coll: A two year prospective study. J Infect Dis 157:1054-1057, 1988**
09. **McDonald KI, O Leary MJ, Cohen ML. E. Coll 0157:H7, an emerging gastrointestinal pathogen: Results of a one year, population, based study JAMA 259:3567-3570, 1988**
10. **Escherichia Coll 0157:H7: Outbreak linked to commercially distributed drycured salami. Washington and California, 1994. MMWR Morb-Mort, Wkly Rep 44:157-160, 1995**
11. **Neill MA, TARR PI, Clausen CR. Escherichia Coll 0157:H7 as the predominant pathogen associated with HUS: a Prospective study in the Pacific Northwest. Pediatrics 80:37-40, 1987**
12. **Griffin PM. Escherichia Coll 0157:H7 and other enterohemorrhagic E.Coll. In: BlaserMJ, Smith PD, Radvin JL. Greenberg HB, eds. Infections of the gastrointestinal tract. New York: Raven press, 1995:739-761**
13. **Ostroff SM, Kobayashi JM, Lewis JH. Infections with E. Coll 0157:H7 in Washington state:The first year of state wide disease Surveillance. JAMA 262:355-359, 1989**
14. **Griffin PM, Toure KU. The Epidemiology of infection caused by Escherichia Coll 0157:H7, other enterohemorrhagic E. Coll and the associated HUS. Epidemiol Rev 13:60-88, 1991**

15. Swerdlow DL, Woodruff BA, Brady RC. A waterborne outbreak in Missouri of E. Coll 0157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med* 117:812-819, 1992
16. Keene WE, McAnulty JM, Hoesly FC. A swimming associated outbreak of hemorrhagic colitis caused by E. Coll 0157:H7 and shigella sonel. *N Eng J Med* 331:579-584, 1994
17. Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT. Transmission of E. Coll 0157:H7 infection in Minnesota child day-care facilities. *JAMA* 269:883-888, 1993
18. O'Brien AD, Lively TA, Chen ME. Escherichia Coll 0157:H7 strains associated with hemorrhagic colitis in the United States produce a shigella Dysenteriae I, (shiga) like cytotoxin. *Lancet* 1:702, 1983
19. O'Brien AD, Holmes RK. shiga and shiga-like toxins. *Microbiol Rev* 51:106-220, 1987
20. Boyd B, Lingwood C. Verotoxin receptor glycolipid in human renal tissue. *Nephron* 51:207-210, 1989
21. Taylor CM, Milford DV, Rose PE. The expression of blood group P1 in post-enteropathic hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 4:59-61, 1990
22. Lingwood CA. Verotoxin binding in human renal section. *Nephron* 66:21-28, 1994

23. Sandvig K, Carred O, Prydz K. Retrograde transport of endocytosed Shiga toxin to the endoplasmic reticulum. *Nature* 358:510-512, 1992
24. Obrig TG. Pathogenesis of Shiga-toxin (verotoxin)-induced endothelial cell injury. In *Hemolytic Uremic Syndrome & Thrombotic Thrombocytopenic Purpura* Edited by Kaplan BS, Trompeter RS, Moake JL, New York, Marcel Dekker, Inc, 1992, pp 405-419
25. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin associated HUS: Combined cytotoxic effects of Shiga toxin and lipopolysaccharide (endotoxin) on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 59:4173-4179, 1991
26. Baud I, Audinet JP, Bons N, Noe L. Production of Tumor Necrosis Factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. *Kidney Int* 35:1111-1118, 1989
27. VanDeKar NCAJ, Monnens LAH, Karmali MA. Tumor Necrosis Factor and interleukin-1 induced expression of the verocytotoxin receptor Gb3 on human endothelial cells: implications for the pathogenesis of the HUS. *Blood* 80:2755-2765, 1992
28. Hruby ZW, Lowry RP. Spontaneous release of TNF α by isolated renal glomeruli and cultured glomerular mesangial cells. *Clin Immunol Immunopathol* 59:156-164, 1991
29. Harel Y, Silva M, Giroir B. A reporter transgene indicates renal specific induction of TNF by Shiga-like toxin. *J Clin Invest* 22:2110-2116, 1993

30. Defreyn C, Proesmans W, Mashin SJ. Abnormal prostacyclin metabolism in the HUS: Equivocal effect of prostacyclin infusion. *Clin Nephrol* 18:43-49, 1982
31. Chen YC McLeod B, Hall ER. Accelerated prostacyclin degradation in TTP. *Lancet* 2:267-269, 1981
32. Noris M, Benigni A, Siegler R. Renal prostacyclin biosynthesis is reduced in children with HUS in the context of systemic platelet activation. *Am J Kidney Dis* 20:144-149, 1992
33. Moake JL, Byrnes JJ, Troff JH. Abnormal VIII: von Willebrand Factor patterns in the plasma of patients with HUS. *Blood* 64:592-598, 1984
34. Rose PE, Enayat SM, Sunderland R. Abnormalities of factor VIII related protein multimers in the HUS. *Arch Dis Child* 59:1135-1140, 1984
35. Mannucci PM, Lombardi R, Lattuada A. Enhanced proteolysis of plasma von Willebrand Factor in TTP & HUS. *Blood* 74:978-983, 1989
36. Tsal HM, Sussman H, Nagel RL. Shear stress enhances the proteolysis of von Willebrand factor in normal plasma. *Blood* 83:2171-2179, 1994
37. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 329:2002-2011, 1993

38. Lander HM, Sehajpal P, Levine DM. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nitric oxide generating compounds. *J Immunol* 150:1509-1516, 1993
39. Pichette V, Querin S, Schurch W. Familial HUS & Homozigous Factor H deficiency. *Am J Kid Dis* 24:936-941, 1994
40. Roodhooft AM, McLean MH, Mast E. Recurrente HUS & hypomorphie variant of the third component of the complement. *Pediatr Nephrol* 4:597-599, 1990
41. Hughson MD, Nadasdy T, McCarthy CA. Renal Thrombotic Microangiopathy in patients with Lupus Erythematosus & The Antiphospholipid Syndrome. *Am J Kid Dis* 20:150-158, 1992
42. Thompson C, Damon L, Ries C. Thrombotic Microangiopathies in the 1990's: Clinical features, response to treatment, and the impact of the HIV epidemic. *Blood* 80:1890-1895, 1992
43. Cherasse C, Michelet C, Tulso I. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura with the Acquired Immunodeficiency Syndrome: A pathologically documented case report. *Am J Kid Dis* 17:90-92, 1991
44. Bell WR, Braine HG, Ness PM. Improved Survival in TTP-HUS. Clinical experience in 108 patients. *N Eng J Med* 375:308, 1991

45. **Fuledlander M, Jacos C. Recurrence Thrombotic Purpura associated with Membranous Glomerulopathy. Am J Kid Dis 17:83-85,1991**
46. **Siegler RI, Brewer ED, Pysher TJ. Hemolytic Uremic Syndrome associated with glomerular disease. Am J Kid Dis 13:144-147, 1989**
47. **Shigematsu H, Dickman SH, Churg J. Glomerular injury in malignant nephrosclerosis. Nephron 22:399-408, 1978**
48. **Siebels M, Andrassy K, Waldherr R. HUS complicating postinfectious glomerulonephritis in the adult. Am J Kid Dis 25:336-339, 1995**
49. **Hebert D, Sibley RK, Mauer SM. Recurrence of HUS in renal transplant recipients. Kidney Int 30:551-558, 1986**
50. **Bonser RS, Adu D, Franklin L. Cyclosporine induced HUS in liver allograft recipient. Lancet 2:1337, 1984**
51. **McCaughey J, Broinsther O, Fung J. Treatment of Cyclosporine-Induced Hemolytic uremic Syndrome with FK506. Lancet 2:1516, 1989**
52. **Moody H, Matz L, Hurst P. Vascular lesions as manifestations of Cyclosporine Nephrotoxicity. Lancet 1:1221-1222, 1986**
53. **Lesesne JB, Rothschild N, Erickson B. Cancer associated HUS: Analysis of 85 cases from a National Registry. J Clin Oncol 7:781, 1989**

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

54. Lohrmann HP, Adam W, Heymer B. Microangiopathic hemolytic anemia in metastatic carcinoma: report of eight cases. *Ann Int Med* 79:368-375, 1973
55. Duperray A, Tronqui L, Alix JL. Effect of Mytomycin C on the Biosynthesis of prostacyclin by primary cultures of human umbilical cord vein endothelial cells. *Kidney Int* 25:730, 1984
56. Prola AD, Harden EA, Silberman HR. Mytomycin induced HUS. *Arch Pathol Lab Med* 108:959-962, 1984
57. Murgu AJ. Cancer and Chemotherapy associated thrombotic microangiopathy, in Hemolytic Uremica Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. New York. Marcel Dekker Inc 271-297, 1992
58. Lindheimer MD, Katz AI. Preeclampsia: Pathophysiology, diagnosis and management. *Annu Rev Med* 40:233-250, 1989
59. Weinstein L. Syndrome of Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: A severe consequence of Hypertension in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 142:159-167, 1982
60. Segonds A, Louradour N, Suc JM. Postpartum HUS: A study of three cases with a review of the literature. *Clin Nephrol* 12:229-242, 1979
61. Clarkson AR, Meadows R, Lawrence JR. Post partum renal failure: The generalized Shwartzman reaction. *Aust Ann Med* 18:209-216, 1969

62. Rowe PC, Orubine E, Wells GA. Epidemiology of HUS in canadian children from 1986 to 1988. *J Pediatr* 119:218-224, 1991
63. Griffin PM, Olmstead LC, Petras RE. E. Coli 0157:H7 associated colitis: A clinical and histological study of 11 cases. *Gastroenterology* 99:142-149, 1990
64. Ostroff SM, Griffin PM, Tauxe RV. A statewide outbreak of E. Coli 0157:H7 Infections in Washington state. *Am J Epidemiol* 132:239-247, 1990
65. Ryan CA, Tauxe RV, Hipsek GW. E. Coli 0157:H7 diarrhea in a nursing home: Clinical epidemiological and pathological findings. *J Inf Dis* 154:631-638, 1986
66. Gully PR. HUS: Epidemiology and Report of an outbreak. *J Royal Soc Health* 104: 214-217, 1984
67. O'Regans S, Chesney RW, Kaplan BS. Red cell membrane phospholipid abnormalities in the HUS. *Clin Nephrol* 15:14-17, 1981
68. Nield GH. Hemolytic Uremic Syndrome in practice. *The Lancet* 343:398-401, 1994
69. Van Stiegmann C, Lilly JR, Stain SJ. Surgical lesions of the colon in the HUS. *Surgery* 85: 357-359, 1979
70. Ray CG, Portman JM, Stain SJ. HUS and Myocarditis, Association with coxsackievirus B infection. *Am J Dis Child* 122:418-420, 1971

71. Chiang V, Adelson D, Bussaint TY. Brain Absceses caused by Clostridium Septicum as a complication of HUS. *Ped Inf Dis J* 14:72-74, 1995
72. Kennedy SS, Zacharsky LR, Beck JR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Analysis of 48 unselected cases. *Semin Thromb Hemost* 6:341-349, 1980
73. Kaplan BS, Thompson PD, Dechaderovian JP. The Hemolytic Uremic Syndrome. *Ped Clin North Am* 23:761-772, 1970
74. Ives HE, Daniels TO. Thrombotic Microangiopathic: Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. In *The Kidney* 4a Ed, edited by Brenner BM, Rector FC, Saunders Philadelphia 1991, pp 1510
75. Burkhard T, Sammet A, Sander I. Outcome and Prognostic determinants in the HUS of Children. *Nephron* 68:63-70, 1994
76. Gianantonio C, Vitacco M, Mondlihorza F. The Hemolytic Uremic Syndrome. *Nephron* 14:174-182, 1973
77. Van Dick M, Proesmans W, Depraetaro ML. HUS in Childhood, Ten years later. *Clin Nephrol* 24:109-112, 1983
78. Lazarus JM, Brenner BM. Thrombotic Microangiopathic. *Acute Renal Failure*, 3ra Ed, 253-258, 1993
79. Morita T, Chung J. Mesangiolysis. *Kidney Int* 24:2-9, 1983

80. Shigematsu H, Dickman SH, Churg J. Mesangial involvement in HUS. *Am J Pathol* 85:349-362, 1976
81. Shigematsu H, Dickman SH, Churg J. Glomerular injury in Malignant Nephrosclerosis. *Nephron* 22:399-406, 1978
82. Comperts ED, Lieberman E. Microangiopatía Trombótica. En *Nefrología* editado por Massry S, Glassock R. Boston, Nijhoff, 1985 714-721
83. Karch H, Strockbine NA, O'Brien AD. Growth of E. Coli in the presence of Trimethoprim-Sulfamethoxazol facilitates detection of Shiga-like toxin producing strains by colony blot assay. *FEMS Microbiol Lett* 35:141-145, 1986
84. Proulx F, Turgeon JP, Delage G. Randomized controlled trial of Antibiotic therapy for E. Coli O157:H7 enteritis. *J Pediatr* 121:299-303, 1992
85. Karch H, Goroncy-Bermes P, Operkuch W. Subinhibitory concentrations of antibiotics modulates amount of Shiga-like toxins produced by E. Coli. in *The influence of antibiotics on the Host-Parasite relationship II*. Edited by Adam D, Halim H, Opterkudl W. Berlin, Springer Verlag, 1985 p 239
86. Miller K, Kim Y. Hemolytic Uremic Syndrome. in *Pediatric Nephrology*, 2nd ed, edited by Holliday MA, Barrat TM. Baltimore, Williams & Wilkins 1987 p 482

87. Van Damme-Loombaerts R, Proesmans W. Heparin plus dipyridamole therapy in the Hemolytic Uremic Syndrome: A prospective randomized study. *J Pediatr* 113:913-918, 1988
88. O'Regan S, Chesney RW, Mongeau JC. Aspirin and Dipyridamole therapy in the HUS. *J Pediatr* 97:473-476, 1980
89. Berkman S, Lee M, Gale RP. Clinical uses of intravenous immunoglobulins. *Annals Int Med* 112:278-282, 1990
90. Ruggenenti P, Galbusera M, Cornejo RP. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Evidence that infusion rather than Removal of Plasma induces remission of the Dis. *Am J Kid Dis* 21:314-318, 1993
91. Sheth KJ, Lehter HER, Gill JC. "Reversal of Central Nervous System involvement in HUS by use of plasma exchange. *Clinical Pediatr* 26:651-656, 1987
92. Rizzoni G, Claris-Appiani A, Edefonti A. Plasma Infussion for HUS in children: Results of a multicenter trial. *J Pediatr* 112:284-290, 1988
93. Rock CA, Shumak KH, Buskard NA. Comparison of Plasma exchange with plasma infussion in the treatment of the TTP. *N Eng J Med* 325:393-7, 1991
94. Mullet C, Acheson D, Tseng L. Parenteral immunization with recombinant SLT-1B subunits protects rabbits against disease induced by E. Colis strain RDEC:H19A. VTEC 94 2nd International Symposium and Workshop on

**"Verotoxin (Shiga-like toxin) producing E. coli infections" June 27-30,
Bergamo Italy, 1994**

- 95. Armstrong GD, Rowe PC, Gooyer P. A Phase I study of chemically synthesized Verotoxin (Shiga-like toxin) PK-Trisaccharide receptor attached to Chromosorb for Preventing HUS. J Inf Dis 171:1042-1045, 1995**