

Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana"

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y PATOGENÉTICOS

Dra. Yadelis Pérez del Campo,¹ Dra. Digna Ma. Espinosa López,² Dr. José Florín Yrabién,³ Dra. Olga Noemí Levy,¹ Dra. Clara Zaida Álvarez Arias² y Dr. Erduy Infante Velázquez⁴

RESUMEN

Se hace una revisión de los aspectos actuales en relación con la epidemiología y patogenia del síndrome hemolítico urémico. El síndrome hemolítico urémico es el resultado de la acción de numerosos factores etiológicos y patogénicos. Se han aislado varias cepas de *Escherichia coli* productoras de una citotoxina para células vero, denominada verotoxina o toxina shiga-like (SL-T), esta toxina, específicamente la producida por la *Escherichia coli* serotipo O157: H7 ha sido relacionada con casos esporádicos y epidémicos y con menor frecuencia O111, O26 y O113, actúan mediante la liberación de exotoxinas a la circulación sanguínea. El primer fenómeno en la patogénesis del síndrome hemolítico urémico es la lesión del endotelio vascular que de manera secundaria genera una cascada de fenómenos tales como la adhesión, agregación plaquetaria y el depósito de fibrina mediante distintos mediadores, cuyo resultado final sería la formación de trombos en la microcirculación: la microangiopatía trombótica.

Descriptores DeCS: SINDROME HEMOLITICO UREMICO/epidemiología; SINDROME HEMOLITICO UREMICO/patología; ESCHERICHIA COLI; NIÑO.

El síndrome hemolítico urémico (SHU) o microangiopatía trombótica renal fue descrito por primera vez por Gasser y otros en 1955.¹ Lo definieron como la aparición

brusca en una persona previamente sana de una anemia hemolítica microangiopática, asociada con trombocitopenia y a una insuficiencia renal aguda (IRA).

¹ Especialista de I Grado en Nefrología. Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana".

² Especialista de I Grado en Pediatría. Asistente del Departamento de Pediatría, Facultad "Calixto García". Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana".

³ Especialista de I Grado en Nefrología. Asistente del Departamento de Pediatría, Facultad "Calixto García". Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana".

⁴ Residente de Neurología. Centro de Restauración Neurológica.

En 1958 fue aclarada su anatomía patológica y *Habib*² lo designó como microangiopatía trombótica. En 1964, en Argentina, *Gianantonio* y otros³ describieron los aspectos clínicos, su evolución y tratamiento de la fase aguda.

Las teorías patogénicas que se han propuesto para explicar el SHU han sido múltiples y con frecuencia contradictorias entre sí; como se aprecia al revisar la literatura médica, ha existido una gran confusión en este sentido. En los últimos años; sin embargo, se ha avanzado considerablemente en la comprensión de este síndrome y hoy sabemos, por ejemplo, que no todos los SHU son iguales entre sí, y existe una gran heterogenicidad tanto en los hallazgos clínicos, y de laboratorio, como de la lesión hística para ser heterogéneos los distintos mecanismos patogénicos que lo producen.^{4,5}

Karmali y otros⁶ comprobaron la relación causal del SHU con infecciones entéricas producidas por cepas de *Escherichia coli* (*E. coli*) productoras de una toxina específica citopática llamada verotoxina, emparentada bioquímica y funcionalmente con la toxina Shiga.

El SHU afecta preferentemente a lactantes y niños menores de 5 años, y es mucho menos frecuente en adultos, aspecto éste que nos motivó a realizar esta revisión bibliográfica, para profundizar acerca de los nuevos conceptos sobre la forma del SHU asociada con diarrea que es la más frecuente en la edad pediátrica, aunque haremos referencia a sus otras variantes o formas atípicas.

CONCEPTO

El SHU es el resultado de la acción de numerosos factores etiológicos y patogénicos⁷ y consiste en la asociación de anemia

hemolítica microangiopática con signos y síntomas de agresión multiparenquimatosa, especialmente del tubo digestivo, del riñón y del encéfalo. Además, entre otros signos, presenta coagulación intravascular y trombocitopenia.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se conoce que puede aparecer en cualquier parte del mundo,⁹ y según algunos su frecuencia está aumentando.¹⁰ Existen zonas endémicas como Argentina con alta incidencia debido posiblemente, a la elevada frecuencia de enfermedades diarreicas agudas producidas por toxinas tipo Shiga demostrada mediante serología, neutralización de citotoxinas fecales, cultivo de heces e hibridación del DNA.¹¹ Existen otras zonas endémicas como África meridional, oeste de los Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU.), Holanda, etc. Dentro de las zonas endémicas, se han notificado verdaderos brotes epidémicos⁹ y con relativa frecuencia se describen casos esporádicos.¹²

El SHU es endémico de algunas zonas metropolitanas del oeste de EE.UU. como California, Oregón y Washington. Sin embargo, aparecen miniepidemias en todo el territorio de los EE.UU. y Canadá.^{9,13} Esto está en relación en que en esas regiones se aísla con mayor frecuencia la *E. coli* 0157H7 que es una enterobacteria que no fermenta el sorbitol¹⁴ y es productora de verocitotoxina o toxinas parecidas a la toxina Shiga.¹⁵ Se asocia fundamentalmente con el consumo de carne mal cocinada (hamburguesa principalmente) y de leche no pasteurizada. Su mecanismo de transmisión se ha demostrado que es de persona a persona.^{16,17}

Aunque el SHU puede presentarse en cualquier época del año, se conoce de

siempre que la mayoría de los casos ocurre en primavera-verano, y pueden desencadenarse en esta época importantes epidemias.^{9,10,12}

En general el SHU afecta preferentemente a los lactantes y a los niños menores de 5 años, y es mucho menos frecuente en adultos. No obstante, la edad media de las distintas series publicadas difiere considerablemente de unos países a otros. Así en África meridional, la edad media es de 8,5 meses,¹⁸ en Argentina de 9,5 meses, en Holanda de 23 meses;¹⁹ en las distintas zonas de los EE.UU. oscila entre 3 y 4,5 años. En relación con el sexo, algunos han descrito una mayor incidencia en el femenino.¹²

ETIOLOGÍA

Existen varias clasificaciones para su estudio, pero la de Neil se considera la más compleja, porque presenta una división etiológica de la enfermedad en relación con las diferentes formas en que se presenta:

1. Idiopática.
2. Debida a:
 - A. Causas infecciosas:
 - Asociada a diarreas (*E. coli* 0157H7).
 - Asociada a *Shigella dysenteriae* tipo 1.
 - Asociada a neuraminidasa (*Streptococcus pneumoniae*).
 - Asociada a otras infecciones circunscritas (*Salmonella typhi*, *Campylobacter fetus jejuni*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *bacterioides*, *virus portillo*, *Cocksackie*, ECHO virus, influenza, Epstein Barr, rotavirus, HVI, microtato-bios).
 - B. Causas no infecciosas (esporádico):
 - Familiar (herencia autosómica recesiva y formas dominantes).

- Tumores.
 - Drogas (contraceptivos orales, ciclosporina A, mitomicina C, FK 506, OKT3, metronidazol, penicilina).
 - Embarazo.
 - Enfermedades sistémicas.
 - Trasplantes (médula ósea, riñón).
 - Glomerulonefritis.
 - Formas recurrentes esporádicas autosómica recesiva o dominante.
- (Fuente: Neil MA. Pathogenesis of *Escherichia coli* 0157H7 infection. Curr Op Infect Dis 1994;7:295-303.)

También se reportan otras causas del SHU como la *Entamoeba histolytica* y algunas vacunas como la DPT, antipoliomielitis, sarampión, rubeola y parotiditis. Sin embargo, una división muy importante es la de SHU típico o D⁺ porque presenta como antecedente enfermedades diarreicas agudas y el atípico o D⁻ porque no tiene este antecedente.^{20,21}

PATOGENIA

A partir de los datos iniciales de Karmali²² las investigaciones patogénicas realizadas en muchos países señalan que la *E. coli* productora de toxina citopática, es causa de la enfermedad. La asociación de *E. coli* productora de verotoxina (VTEC) al SHU es mediada por la producción de una citotoxina similar a la exotoxina que produce la *Shigella dysenteriae* tipo 1, por esa razón, también es llamada toxina tipo Shiga (SLT; del inglés Shiga Like-Toxin).¹¹

El SHU típico o D⁺ está estrechamente relacionado con las bacterias enteropatógenas productoras de citotoxinas, cuyo ejemplo más estudiado es la *Shigella dysenteriae* tipo 1.

En 1977 Konowalchuck aisló de algunas cepas de *E. coli*, toxinas con las

mismas características de la toxina Shiga. El serotipo *E. coli* 0157H7 demostró ser uno de los mayores productores de verotoxinas 1 y 2, homólogas respectivamente de las producidas por la *Shigella*.²⁰

En 1983 *Karmali* fue el primero en demostrar la función etiológica de las verotoxinas producidas por la *E. coli* y el SHU.²³ Actualmente se reportan otros serotipos de la bacteria productores de verotoxinas como el 025:H11, 0121, 0145, 0113²⁴⁻²⁶ y más recientemente la ECEH 0111: H y 048: H21 en relación con casos clínicos de la entidad.²⁵⁻²⁷ Relacionado con la patogenia del SHU D⁺, se conoce que las verotoxinas producidas por el bacilo de Shiga u otra enterobacteria, además de ser citotóxicas, tienen función enterotoxigénica, porque provocan en el lumen intestinal acumulación de líquido hemorrágico y electrólitos acompañados de lisis celular. Su peso molecular es de 70 000 daltons y está compuesta por 2 cadenas polipeptídicas. La cadena A presenta una fracción activa llamada A1, que penetra en el enterocito e inhibe la síntesis proteica, al inactivar catalíticamente la fracción 60s del ribosoma citoplasmático y más específicamente del factor 1 de elongación de las cadenas peptídicas, que se encuentran en el ribosoma y las 5 fracciones B que son responsables de las adherencias de las toxinas a los receptores de la membrana celular del enterocito.²⁷

Para que se produzca este mecanismo las verocitotoxinas tienen que unirse a su receptor de membrana, que es un glicolípido neutral: el globotriaosylceramide (Gb 3), capaz de reconocerla y penetrar dentro de las células por endocitosis.²⁸ Sin embargo, se han encontrado niveles bajos de Gb3 en algunos pacientes que desarrollan SHU, en comparación con controles sanos y con niños con diarrea asociada a bacterias productoras de verocitotoxinas.

La toxina Shiga como las parecidas a ella, son directamente citotóxicas y su acción está potencializada por el lipopolisacárido liberado por la pared de las bacterias y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria sistémica producida por la liberación de mediadores como el factor de necrosis tumoral (FNT alfa), interleucina 6 y 8 (IL 6 y 8) que pueden aumentar el número de receptores funcionales que se encuentran presentes en las células intestinales del colon y en el endotelio vascular del riñón.^{29,30} Además de las lesiones en el epitelio de las células intestinales producidas por las citotoxinas, existe un mecanismo de replicación de las bacterias en el corion, con el paso de las endotoxinas al torrente circulatorio a través de las úlceras de la mucosa. Esto provoca una reacción tipo Schwartzman con microtrombos, anemia hemolítica microangiopática y fallo renal, por lo que la verocitotoxina y el lipopolisacárido tienen efectos sinérgicos que terminan produciendo un daño endotelial y el SHU.³¹ La interacción entre la lesión de los vasos de los riñones, a lo que se le añade el depósito de fibrina condiciona el desarrollo de una anemia hemolítica microangiopática, pues los eritrocitos y las plaquetas son dañados mecánicamente cuando intentan atravesar los vasos que presentan disminución del lumen capilar. La adherencia de las plaquetas a la pared capilar afectada, contribuye a la formación de microtrombos con daño anóxico adicional, lo que reduce el filtrado glomerular. No obstante, en la actualidad se sugiere que las células endoteliales, los eritrocitos y las plaquetas pueden ser dañados, independientemente, por el mismo agente para los que existen receptores fisiológicos en el organismo, por lo que no se encuentra relación entre la gravedad de la lesión vascular y el grado de hemólisis.¹²

Se han demostrado alteraciones en las membranas eritrocitarias que son suge-

rentes del daño peroxidativo en el nivel celular, con la consecuente alteración del metabolismo del ácido araquidónico y originar ruptura del equilibrio entre el tromboxano, potente sustancia vasoconstrictora producida por las plaquetas y la prostaciclina, producida por células endoteliales y que tienen efectos antiagregante plaquetario y de vasodilatación.¹²

En relación con la prostaciclina, se ha demostrado que disminuye en los períodos agudos de la enfermedad, y tienen algunas anormalidades en su síntesis y metabolismo. Se conoce que también existe una disminución de la síntesis de prostaciclina en el nivel renal, porque se han medido sus metabolitos de excreción en orina, los cuales se encuentran disminuidos y han vuelto a su normalidad una vez resuelta la fase aguda. Los metabolitos de excreción del tromboxano siempre se mantienen bajos.³²

Existen evidencias de la acción de los neutrófilos en la patogenia del SHU y la liberación de elastasas con el consecuente daño en el nivel del endotelio celular, que es independiente del conteo de polimorfonucleares o del fallo renal. En la shigellosis la endotoxemia y la reacción leucemoide constituyen factores de riesgo para el desarrollo del síndrome. Sin embargo, la leucocitosis también puede ser causada como respuesta de la médula ósea a la anemia hemolítica y a la trombocitopenia. Además del daño del endotelio y la activación de las células blancas, el sistema de coagulación interviene en la patogenia del SHU.³¹

Durante la fase donde predomina la trombocitopenia existe una disminución de las formas antigénicas del factor VIII. Esto ocurre de forma similar a la púrpura trombocitopénica trombótica, donde este factor retorna a su valor normal cuando las plaquetas aumentan, independientemente que continúe el fallo renal y no exista remisión del cuadro.

Otras alteraciones que aparecen en la coagulación son la elevación de los títulos de los productos de la desintegración de la fibrina y la disminución de los niveles de fibrinógeno y de antitrombina-III, para producir una coagulación intravascular localizada.

La capacidad de la verotoxina de producir agregación plaquetaria depende de la presencia de receptores plaquetarios en ésta y es independiente del factor VIII de la coagulación. Además, las plaquetas presentan una disminución de su vida media y una baja respuesta en su producción. El plasma de los pacientes con SHU en la fase aguda también responde a una agregación plaquetaria espontánea, así como a una autodestrucción y agregación en los riñones y otros órganos.²⁰

Hemos hablado de los diferentes mecanismos en la patogenia del SHU típico o D⁺, pero:

¿Cómo ocurre la sucesión de dichos eventos?

Si queremos entender adecuadamente la patogenia de este síndrome, hemos de tener en cuenta la estrecha interrelación que existe entre el funcionamiento de las células endoteliales y la sangre, sin la cual no sería posible la microcirculación.

FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

El endotelio de los vasos sanguíneos (VS) está constituido por una sola capa de células poligonales planas, que a través de factores previenen la trombogénesis, e impiden la reactividad del endotelio de los VS por un lado, y las plaquetas y el sistema de coagulación, por el otro. Los factores más importantes que impiden la trombogénesis son:

1. Las membranas de las células endoteliales y de las plaquetas están cargadas

negativamente, por lo que ambas se repelen, e impiden que las plaquetas se adhieran al endotelio.

2. En las membranas de las células endoteliales existe un receptor trombínico (trombomodulina) que, al actuar como cofactor con la trombina, activa la proteína C del plasma, la cual tiene un potente efecto inhibidor de los factores V y VIII de la coagulación, y actúa como un anticoagulante fisiológico.
3. Estas células endoteliales sintetizan y liberan una serie de factores que interfieren el proceso hemostático y trombótico. Uno de estos es la prostaciclina (PGI₂), la cual además de su acción vasodilatadora es el más potente inhibidor endógeno de la agregación plaquetaria que se conoce. Además, antagoniza la acción del tromboxano A₂ (TXA₂) que es producido por las plaquetas y tiene efecto vasoconstrictor y agregante plaquetario. Este equilibrio entre el PGI₂ y el TXA₂ es de vital importancia en el control de la hemostasia y la trombosis.
4. Las células endoteliales también producen y liberan otro factor el llamado plasminógeno activador, el cual a través de la plasmina (enzima de acción proteolítica) contribuye a la disolución de los trombos formados por lesiones endoteliales; pero también estas células al menos *in vitro* producen un inhibidor de la fibrinólisis (inhibidor tipo 1 del plasminógeno activador).
5. Por último, las células endoteliales y las plaquetas sintetizan y liberan el factor Von-Willebrand (vWF) que juega un importante papel en la interacción entre las plaquetas y los vasos lesionados. Este factor liberado a la sangre circula libremente en forma de multímeros de diferente peso molecular. Los de mayor

peso molecular (UL vWF) tienen mayor afinidad para unirse a receptores específicos de las membranas de las plaquetas (GPIb-IX y GPIIb-IIIa) de tal manera que cuando están presentes en la circulación se producirá una agregación plaquetaria.

Alteraciones fisiopatológicas en el SHU:

- Destrucción de plaquetas.
 - Consumo de plaquetas.
 - Agregación intrarrenal de plaquetas.
 - Falta de factor que estimula la producción de PGI₂ (prostaciclina) por la vasculatura.
 - Insensibilidad de plaquetas a PGI₂.
 - Aumento del tromboxano plaquetario.
 - Aumento del factor plasmático plaquetario 4 y de beta-tromboglobulina.
 - Disminución plaquetaria de beta-tromboglobulina y serotonina.
 - Depósito de multímero de factor de von Willebrand en superficies subendoteliales.
 - Disminución de fibronectina plasmática.
 - Activación de la vía de complemento que evita el ataque de membrana por C5 y C9.
 - Depósito de fibrina en los glomérulos.
 - Aumento de productores de desintegración de fibrinas circulantes.
 - Inhibición de fibrinólisis glomerular.
 - Estrés oxidante para el endotelio vascular, los eritrocitos, o ambos, a consecuencia de valores bajos de dismutasa de superóxido en el eritrocito, o de alfa-locoferol en el plasma.
 - Deficiencia de antitrombina.
- (Fuente: Gordillo G., Gianantonio CA. Nefropatías vasculares. En: Gordillo G. Nefrología Madrid: Editorial Mosby-Dolma Libros, 1996;341-6.)

MECANISMO PATOGENICO DEL SHU-D⁺

Los eventos desencadenados pueden ser los siguientes.

- La *E. coli* 0157H7 productor de verotoxina o la *Shigella dysenteriae* serotipo 1, productora de ST, son ingeridas a través de alimentos contaminados, mal cocinados (carnes, leches no pasteurizada, etc.) colonizan el intestino grueso y se adhieren a las células epiteliales de la mucosa del colon. Al invadir y destruir estas células se produce la diarrea que muchas veces es hemorrágica.
- Las VTS de *E. coli* 0157H7 o las ST de *Shigella dysenteriae* serotipo 1 entran a la circulación y se unen a sus receptores específicos Gb3 de las células endoteliales de los capilares glomerulares (y probablemente a estos mismos receptores de otros pequeños vasos de otros órganos de la economía). Las células endoteliales se dañan y se hinchan, por lo que se altera su funcionamiento y disminuye tanto su actividad antitrombótica como fibrinolítica por diversos mecanismos:
 - Debido al daño celular probablemente se libera el UL vWF, el que se une a los receptores específicos situados en las membranas plaquetarias, la formación de microtrombos, la disminución de la luz capilar de los pequeños vasos y la aparición de una trombopenia.^{28,32}
 - El efecto perjudicial de ST y la VTS sobre las células endoteliales renales y de otros órganos puede ser potenciada por otras sustancias como lipopolisacáridos, citoquinas y el factor de necrosis tumoral (FNT) liberado por macrófagos, monocitos y posiblemente por células mesangiales expuestas a endo-

toxinas. Las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden también contribuir al daño de las células endoteliales y explicaría la relación entre la intensidad de la neutrofilia en el D⁺SHU y un mal pronóstico.³²

También se ha descrito otra serie de hallazgos en el SHU D⁺, cuya importancia fisiopatológica no es bien conocida como disminución de la función del PG12 y el TXA2 y favorecer la agregación plaquetaria. Se ha reportado el incremento en la liberación por las células endoteliales del inhibidor tipo 1 del plasminógeno activador, que inhibe la acción fibrinolítica del plasminógeno activador e impide la lisis de los microtrombos formados.

Finalmente en algunos pacientes se ha demostrado una excreción aumentada por la orina del factor activador plaquetario (FAP) que se libera por las células del endotelio renal dañadas.³⁴

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

El daño del endotelio glomerular y la activación plaquetaria secundaria hacen que estas células se hinchen y se separen de la membrana basal y formen un espacio subendotelial. Todo esto produce disminución de la luz capilar glomerular que pueda favorecerse por la liberación de sustancias vasoactivas (citoquinas) por las células endoteliales y las plaquetas que tienen una potente acción vasoconstrictora aumentan las resistencias vasculares renales y disminuyen el flujo sanguíneo renal. De esta manera se reduce la superficie de filtración y se alteran las propiedades de filtrado de la membrana con la consiguiente disminución del filtrado glomerular (FG). Además, la infiltración de polimorfonu-

cleares puede liberar proteasas que aumentan el daño a las células endoteliales y a la membrana basal. También se ha descrito una alta concentración de uratos en el suero, que puede explicarse además de la IRA por una nefropatía por uratos sobreañadida a la oligoanuria, causada por el daño glomerular que podría tener un componente tubular atribuible a esta nefropatía.^{34,35}

ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA

Siempre se ha planteado que la anemia hemolítica del SHU es secundaria a la disminución de la luz de los pequeños vasos en relación con la hinchazón de las células endoteliales lesionadas y a la formación de microtrombos. De esta manera al pasar los eritrocitos por la luz disminuida de estos VS lesionados se dañan y fragmentan y adquieren formas abigarradas (esquistocitos, etc.) y son posteriormente retirados de la circulación por el sistema reticuloendotelial (SRE). Sin embargo, es probable que existan factores eritrocitarios que contribuyan a la aparición de la anemia.

Recientemente se ha descrito que en la membrana de los eritrocitos jóvenes existen receptores que, a través de otras sustancias (multímetros UL vWF, trombospodina, etc.), sirven para que estos se adhieran a las células endoteliales dañadas. De esta manera estos eritrocitos adheridos al endotelio se rompen con facilidad, debido fundamentalmente a la presión anormalmente alta existente en este nivel producto a la disminución de la luz de los VS.³⁵

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN

Inicialmente cuando se describió el síndrome, se consideró que se producía una

activación del sistema de la coagulación que jugaba un importante papel en la patogenia, debido a lo cual ocurría una coagulación intravascular diseminada (CID) con la aparición de una microangiopatía trombótica localizada en el nivel renal y con la formación de microtrombos en el nivel de las arteriolas y capilares renales con presencia de fibrina y plaquetas. Hoy sabemos que las alteraciones de la coagulación que se ven en el SHU son poco llamativas y siempre secundarias al daño de las células endoteliales y a la agregación plaquetaria. Aunque el fibrinógeno puede estar discretamente disminuido y los productos de degradación de la fibrina (PDF) ligeramente aumentados en sangre y orina, el tiempo de protrombina (TP) y tiempo de cefazolina-kaolín (TCK) son normales, sin que haya evidencia de que se produzca una CID.³⁵

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO D- O ATÍPICOS

El SHU D- asociado con una infección por neumococo se caracteriza por anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva. La neuroaminidasa que produce, rompe el ácido siálico del enterocito, las plaquetas y membrana endotelial y desdobla el ácido neuramínico de las células y deja al descubierto el antígeno de Thomson-Friedereich (T-F) que al exponerse a los anticuerpos (IgM) que pueden estar presentes en el plasma, producen poliaگلutination con hemólisis, trombosis intravascular y lesión vascular. Esto se agrava con el uso de productos de la sangre que tienen anticuerpos T-F porque produce un proceso de autohemólisis de los hematíes con el empeoramiento del enfermo.^{32,35-37}

Esta variante de SHU, aunque poco frecuente debe ser conocida y diagnóstica-

da precozmente, porque en ocasiones los anticuerpos IgM antiantígeno T-F se infunden al paciente con los derivados de la sangre, y favorecen todavía más la aglutinación. Este es probablemente la causa de que el índice de mortalidad y morbilidad de esta forma del SHU sea elevada. El SHU asociado con neumococo debe sospecharse cuando ante un paciente con aspecto tóxico se detecta uno o más de los siguientes factores: neumonía, prueba de Coombs⁺, anemia hemolítica sin respuesta reticulocitaria o cuando hay dificultades en realizar las pruebas cruzadas de los grupos ABO.^{32,35-38}

FORMAS HEREDITARIAS DE SHU

Existen otras formas de SHU D-asociadas con una herencia autosómica recesiva y a hipocomplementemia con bajos niveles de C3 que pueden aparecer en generaciones de una misma familia.

Basándose en criterios clínicos de familias afectadas se han establecido varios gripes de SHU con incidencia familiar.

1er. grupo. Incluye a los casos donde los familiares afectados desarrollan un SHU en un intervalo de días o semanas. Se trata de casos que normalmente ocurren en áreas endémicas o brotes epidémicos, que tienen fase prodrómica diarreica, que no suelen tener recurrencia y con un buen pronóstico. Estos pacientes parecen tener formas adquiridas-infecciosas del SHU.

2do. grupo. Incluye a los casos cuyos

familiares desarrollan mayores de un año. Generalmente no tienen la fase prodómica, recurren con frecuencia y el pronóstico es pobre. Tienen una forma autosómica recesiva del SHU.

3er. grupo. Incluye a los casos que se transmiten de forma autosómica dominante. Esta forma es la más frecuente en el adulto y tienen índice de mortalidad extremadamente alto. En algunos de estos pacientes el SHU es desencadenado por el embarazo y la administración de anticonceptivos orales.¹²

Otras asociaciones:

Aunque el SHU puede ser idiopático, en ocasiones puede asociarse con:

- Enfermedades malignas: tumores vasculares, leucemia promielocítica aguda, cáncer de páncreas y próstata.³⁹
- Drogas (mitomicyna C, ciclosporina y otras drogas antineoplásicas, ticlopidina, quinina.¹²
- El embarazo y la administración de anticonceptivos orales.¹²
- Enfermedades sistémicas: lupus eritematoso sistémico, esclerodermia e hipertensión maligna, poliarteritis nodosa.¹²
- Pacientes trasplantados: recurrencia o de novo.^{12,40}
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.⁴¹
- Complicación de enfermedades glomerulares existentes: síndrome nefrótico congénito, glomerulonefritis membranosa idiopática, púrpura de Schönlein-Henoch, glomerulonefritis membranoproliferativa.¹²

SUMMARY

A review was made on the present aspects of the epidemiology and pathogeny of hemolytic uremic syndrome which is the result of a number of etiologic and pathogenic factors. Several *Escherichia coli* strains which produce a cytotoxin for Vero cells, called verotoxin or Shiga-like toxin (SL-T) have been isolated. This toxin, particularly that produced by *Escherichia coli* serotype =157: H7 has been related to sporadic and epidemic cases and less frequently serotypes 0111, 026 and 0113 act through release of exotoxins into blood stream. The first phenomenon in the pathogenesis of the hemolytic syndrome is vascular endothelium injury that as a side effect generates a series of phenomena such as adhesion, platelet aggregation and fibrin deposits through several mediators; the final result would be the formation of thrombi in microcirculation: the thrombotic microangiopathy.

Subject headings: HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME/epidemiology; HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME/pathology; *ESCHERICHIA COLI*; CHILD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gasser C, Gauthier E, Steck A, Siebenmann RE, Dechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: Bilateral nierenindenne Krosen bei akuter erworbenen hemolytischen anamien. Schweiz Med Wochenschr 1955;38:905-9.
2. Habib R, Mathieu H, Royer P. Maladie thrombotique artériocapillaire du rein chez l'enfant. Rev Fr Etud Clin Biol 1958;8:891-4.
3. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharsu F, Ruddy HA. The Hemolytic-uremic syndrome. J Pediatr 1964;64:478-90.
4. Remuzzi G. HUS and TTP: variable expression of a single entity. Kidney Int 1997;32:292-308.
5. Neild GH. Hemolytic-uremic syndrome in practice. Lancet 1994;343:398-401.
6. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic syndrome and infection by verotoxin producing *Escherichia Coli*. J Infect Dis 1985;151:775-81.
7. Urizar ER, Cepeda PJ, Muñoz AR, Largent AI, Saich AC. Nuevos conceptos acerca del síndrome Hemolítico Urémico. Rev Chil Pediatr 1991;62:61-8.
8. Gordillo G, Gianantonio CA. Nefropatías vasculares. En: Gordillo G, ed. Nefrología. Madrid: Mosby-Doima Libros, 1996:341-6.
9. Rowe PC, Orrbine E, Ogborn M, Wells GA, Winther W. Epidemic *Escherichia Coli* O 157H7 gastroenteritis and Hemolytic Uremic syndrome in a Canadian immigrant community: intestinal illness in family members as a risk factor. J Pediatr 1994;124:21-6.
10. Martín DL, MacDonald KL, White KE, Soler JT, Osterholm MT. The epidemiology and clinical aspects of the hemolytic-uremic syndrome in Minnesota. N Engl J Med 1990; 323:1161-7.
11. López EL, Díaz M, Gainstein S, Devoto S, Mendilaharsu F. Hemolytic Uremic syndrome and diarrhoea in Argentine Children. The role of Shiga-Like toxins. I. Infect Dis 1989;160:469-75.
12. Sánchez M, Rodríguez P, Tejedor A, Valdesrrábano F. Síndrome Hemolítico Urémico y púrpura trombótica trombocitopénica. Rev Port Nefrol Hipert 1997;11(4):325-44.
13. Rowe PC, Orrbine E, Wells GA, McLaine PN. Epidemiology of Hemolytic Uremic syndrome in Canadian children from 1986 to 1988. J Pediatr 1991;119:218-24.
14. Ornt DB, Griffin PM, Wells JC, Powell KR. Hemolytic Uremic syndrome due to *Escherichia Coli* O 157H7 in a child with multiple infections. Pediatr Nephrol 1992;6:270-2.
15. Karch H, Janetzki-Mittmann C, Aleksic S, Datz M. Isolation of Enterohemorrhagic *Escherichia Coli* O 157 strains from patients with Hemolytic Uremic Syndrome by using immunomagnetic separation, DNA based methods and direct culture. J Clin Microbiol 1996;34:516-9.

16. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, Davis MA, Gordon DC. A multistate of Escherichia Coli O 157H7 associated bloody diarrhea and Hemolytic Uremic Syndrome from hamburgers. JAMA 1994;272:1349-53.
17. Gianviti A, Rosmini F, Caprioli A, Corona R, Matteucci MC. Haemolytic-uraemic syndrome in childhood surveillance and case control studies in Italy. Pediatr Nephrol 1994;8:705-9.
18. Kaplan BS, De Chadarevian JP. Hemolytic Uremic syndrome. Pediatr Clin North Am 1976;23:771-7.
19. Van-Wiering PMV, Monnens LAH, Schretten EDA. Haemolytic-uraemic syndrome. Epidemiological and clinical study. Arch Dis Child 1974;49:432-7.
20. Beatle TL. Recent development in the pathogenesis of Hemolytic Uremic syndrome. Renal Fail 1990;12:3-7.
21. Milford DV, Taylor CM, Guttridge B, Hall SM, Rowe B, Kleanthous H. Haemolytic-uraemic syndrome in the British Isles 1985-1988: association with Verocytotoxin producing Escherichia Coli. Clinical and epidemiological aspects. Arch Dis Child 1990;65:716-21.
22. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Steele BT. Escherichia Coli-cytotoxin, hemolytic uremic syndrome and haemorrhagic colitis. Lancet 1983;2:199.
23. Bitzan M, Moebius E, Ludwig K, Muller-Wiefeld DE. High incidence of serum antibodies to Escherichia Coli O 157 lipopolysaccharide in children with Hemolytic Uremic Syndrome. J Pediatr 1991;119:380-4.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Community outbreak of Hemolytic Uremic syndrome attributable to Escherichia Coli O 111 H 1 South Australia. MMWR 1995;44:557-8.
25. Paton AW, Woodrow MC, Doyle RM, Janser JA, Paton JC. Molecular characterization of a shiga toxigenic escherichia coli 0113: H21 strain lacking eae responsible for a cluster of cases of hemolytic-uremic syndrome. J Clin Microbiol 1999;37(10):3357-61.
26. Goldwater PN, Bettelheim KA. Hemolytic Uremic syndrome due to Shiga-like toxin producing Escherichia Coli O48 H21 in South Australia. Emerg Infect Dis 1995;1:132-3.
27. Takeda Y. Enterohaemorrhagic Escherichia Coli. World Health Stat 1997;50(1-2):74-80.
28. Gordjani N, Sutor AH, Zimmerhackl LB, Brandis M. Hemolytic Uremic syndrome in childhood. Semin Thromb Hemost 1997;23(3):281-93.
29. Inward CD, Varagunan M, Adu D, Milford DV, Taylor CM. Cytokines in Haemolytic-uraemic syndrome associated with verocytotoxin-producing Escherichia Coli infection. Arch Dis Child. 1997;77(2):145-7.
30. Yamamoto T, Isokawa S, Miyata H, Yoshioka K. Evaluation of thrombomodulin and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with hemolytic uremic syndrome caused by enterohemorrhagic Escherichia Coli 0157: H7 infection. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1999; 41(2):60-4.
31. Grimm PC, Ogborn MR. Hemolytic Uremic syndrome: The most common cause of renal failure in childhood. Pediatr Ann 1994;23:505-11.
32. Gruenbaum G, Shoonfold Y. Pathogenesis of Hemolytic Uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenia purpura. Harofuah 1997;132 (9):665-9.
33. Mahan JD, Assmann KJ, Velden TJ van der. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. Kidney Int 1997;51(1):1245-56.
34. Sens YA, Miorin LA, Silva HG, Malheiros DM, Filho DM, Jabur P. Acute renal failure due to Hemolytic Uremic syndrome in adult patients. Ren Fail 1997;19(2):279-82.
35. Mc Ligeyo SO. Haemolytic uraemic syndrome: a review. East Afr Med J 1999;76(3):148-53.
36. Mena Miranda VR, Riverón Corteguera RL, Pérez Cruz JA, Salvato Dueñas A. Síndrome hemolítico urémico. Una revolución conceptual en la pediatría contemporánea. Arch Dom Ped 1997; 33(2):52-61.
37. Mena Miranda VR, Pérez Cruz JA, Salvato Dueñas A, Noemi Levy O. Morbilidad y mortalidad por síndrome hemolítico urémico. Rev Cubana Pediatr 1998;70(1):32-7.
38. Shiomi M, Togawa M. Sporadic cases of Hemolytic Uremic syndrome and hemorrhagic colitis with serum IgM antibodies to lipopolysaccharides of enterohemorrhagic Escherichia Coli O157H7. Nippon Rinsho 1997;55(3):686-92.
39. Gordon LI, Kwaan HC. Cancer and drug associated thrombotic thrombocytopenic purpura and Hemolytic Uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34(2):134-9.
40. EI-Reshaid K, Kapoor MM, Nampoory MR, EI-Reshaid W, Johny KV. Pediatric dialysis and renal transplantation in Kuwait over the past 11 years. Pediatr Nephrol 1999;13(3):259-64.
41. Ray PE, Liu XH L, Rakusan T. Basic fibroblast growth factor in HIV-associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol 1999;13(7):586-93.

Recibido: 19 de abril del 2000. Aprobado: 12 de julio del 2000.

Dra. *Yardelis Pérez del Campo*. Calle C, No.727, apartamento 9, entre 29 y Zapata, Vedado, 10400, La Habana 4, Ciudad de La Habana, Cuba.