
ACTUALIZACION

Síndrome hemolítico urémico

Hemolytic uremic syndrome

Dr.: Marcos Yuri Saldana Imana*

Definición

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una constelación de signos y síntomas caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda con trombosis arteriolar y de la microcirculación glomerular. Asociado a diarrea se reconoce como la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda en la edad pediátrica y como una causa importante de accidente cerebrovascular e insuficiencia renal crónica en este grupo etario.^{1,2}

Clasificación

El SHU tiene dos formas de presentación la denominada típica, prototípica, endémica/epidémica, prodrómica o enteropática asociada al antecedente de diarrea (SHU D+); Y el SHU sin pródromo diarreico (SHU D-) que comprende el SHU familiar (autosómico dominante o recesivo), el idiopático o esporádico, asociado a enfermedad sistémica (embarazo, puerperio o enfermedades infecciosas por gérmenes productores de neuraminidasa: mononucleosis, neoplasias, trasplante de médula ósea o vasculitis) y por exposición a sustancias (anticonceptivos, penicilina, metronidazol, ciclosporina, mitomicina C, FK 506, OKT-3, ticlodipina, lopidogrel, L-asparaginasa, vacunas o radioterapia).^{2, 11}

Epidemiología

El SHU D+ ocurre con mayor frecuencia entre los 6 meses y 5 años con mayor incidencia en menores de 2 años (3110000); sin predominio de género. Ocurre en cualquier época del año pero es más frecuente en primavera y verano. Dependiendo del área geográfica su incidencia por 100.000 habitantes es variable: Argentina 7, Inglate-

rra 0,97, Canadá 1,44, Francia 0,7, EUA 0,9-1,4, Alemania 0,7, Austria 0,4.^{4,5,7,10,12-19}

El SHU D+ se ha relacionado con el antígeno HLA DR9.²⁰ La mortalidad oscila en 2,5-5%; con afectación extrarenal en 20-30%, Desarrollan insuficiencia renal crónica 25-35% de los pacientes, llegando 5% a la uremia terminal. Constituye el 20% de niños que ingresan a programas de sustitución renal.^{1,4,7,12-19}

El SHU D+ está asociado al consumo de carne mal cocida, leche no pasteurizada, agua contaminada (piscinas y lagos), jugo de manzana, rábanos blancos y el contacto personal.^{11,16,20}

Etiología

La etiología de SHU D+ está relacionada con la *Escherichia coli* (*E.coli*) productora de la toxina shiga (Stx) o verotoxina (STEC), *Escherichia coli* enterohemorrágica; o *Shigella dysenteriae* tipo 1, esta última frecuente en países en desarrollo. Fueron Konowalchuk y col (1977) quienes identificaron la toxina de la *E. coli* letal para las células yero (una línea de células epiteliales derivada de los monos verdes) identificando los tipos: VT1 y VT2; la primera idéntica a la toxina Shiga producida por *Shigella dysenteriae* tipo 1 y la segunda homóloga en 58%. La VT2 es considerada de mayor virulencia, debido a su mayor estabilidad en el medio intracelular ácido y su disociación más lenta del receptor celular lo que aumentaría las posibilidades de internalización.^{1,12,16}

Riley y col describieron la asociación entre la colitis hemorrágica y la infección por STEC, serotipo O157:H7. Karmali y col posteriormente (1983) reconocieron la asociación entre la STEC y el síndrome hemolítico urémico (SHU). Se estima que 2-15% de los pacientes infectados desarrollan SHU D+. Al momento se identificaron más

* Pediatra - Nefrólogo, responsable de la Unidad de Nefrología del Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud.

de 200 serotipos de STEC de los que 60 se relacionan con enfermedad en humanos.^{12, 16, 21-24}

La facilidad en identificar el serotipo O157:H7 esta en su incapacidad de fermentar sorbitol, pero la baja sensibilidad del cultivo en agar MacConkey sorbitol probablemente este relacionada con el tiempo transcurrido entre el episodio diarreico y el SHU D+ cuyo rango es de 1 - 14 días. Se dispone ahora de otra alternativa utilizando marcadores inmunológicos de infección por STEC, anticuerpos IgM e IgA en saliva contra el lipopolisacárido específico para O157 con una sensibilidad de 92% y una especificidad del 98 - 100% para IgM e IgA, respectivamente.⁽⁵⁾ El SHU D+ puede estar asociado a más de un serotipo simultáneamente, situación relacionada a mayor compromiso renal o de sistema nervioso central (SNC). Existen casos de SHU D+ secundario a infección urinaria por STEC serotipo O157:H7, entre los más frecuentes O113:H21 y O6:H1.^{16-17, 21, 22}

Un estudio de 13.798 muestras fecales mostró STEC en 0.9%, 50% por serotipo O157, fueron identificados los serotipos O25:H11, O26, O121, O145, O113, O111, O103, O48:H21. En base a una red de vigilancia de SHU vigente en Francia desde 1996, 60% de SHU D+ se relacionaron con STEC, 92% de ellos con el serotipo O157. Sin embargo la proporción de pruebas sero positivas en 1998 disminuyó a 48% atribuida serotipos no O157 o quizás a una respuesta inmunológica deficiente.¹⁷ Otra serie con una muestra de 394 niños con SHU D+ la STEC no O157:H7 correspondió a 43%.¹⁹ López y col en Argentina demostraron que la STEC O157 esta presente en menos del 5% de pacientes con SHU D+, siendo la causa probablemente STEC no O157.^{3, 7, 11, 19}

Evidencia reciente muestra que la

E. coli O157:H7 puede obtenerse en el aserrín de viviendas contaminadas hasta 42 semanas después de un brote y Surveys encontró enfermedad activa hasta 10 semanas después de una contaminación inicial.¹⁵

Patogenia

La *E. coli* O157:H7 tiene tres factores de virulencia: la intimina proteína necesaria para la fijación a la pared intestinal que facilita el paso transluminal de la Stx a la circulación sistémica, hemolisina que inhibe el crecimiento de otras bacterias y hemoliza células humanas y la Stx que se une a un glicosfingolípido globotriaosylceramida (Gb3) y específicamente a un trisacárido denominado Pk, receptor situado en la membrana y reconocido también como un marcador de diferenciación celular, complejo que posteriormente se internaliza. Datos experimentales invitan a teorizar que las diferencias geográficas respecto a las incidencias observadas en relación al SHU

D+, podrían corresponderse con la distribución de Gb3 heterogénea producto de la herencia, incluso la mayor frecuencia del SHU D+ a menor edad parece corresponder a la mayor expresión del receptor Gb3.^{1, 15}

Las cepas que carecen del funcionamiento de la toxina shiga son incapaces de causar daño en el intestino.^{13, 14} La cascada patogénica del SHU D+ se inicia con la ingestión de la STEC, la replicación bacteriana en el corion con la adhesión de la bacteria a la superficie celular condiciona el paso de la toxina al torrente circulatorio a través de úlceras en la mucosa y su distribución a sitios ricos en receptor Gb3 provocando una reacción tipo Schwartzman, II.¹⁵

La toxina alcanza el torrente circulatorio mediante un proceso de traslocación facilitado por la trasmigración de neutrófilos, que incrementa la permeabilidad paracelular. Un fenómeno interesante encontrado es que los PMN activados arribarían al lugar de la infección (intestino), liberando sustancias que aumentarían mayor síntesis de Stx bacteriana, perpetuando el riesgo del SHU.^{1, 26, 27} Adiferencia de *E. coli* enterohemorrágica, *Shigella* invade la pared intestinal liberando la toxina al torrente sanguíneo. Es de interés conocer que la endotoxemia es frecuentemente detectada en asociación a *shigella* y no a STEC en el SHU D+. La velocidad con que los pacientes con colitis absorben la Stx del intestino a la circulación sistémica influye expresión clínica del SHU D+. 14.1 1.12

La acción de la toxina depende de la cantidad y calidad del receptor GB3 presente en riñón, cerebro, corazón, páncreas, pulmón y células (macrófagos, monocitos, células mesangiales y polimorfonucleares).¹ La Stx es una molécula de 70 kdaltons con una subunidad A y 5 subunidades B, las últimas son las que reconocen y se unen al receptor Gb3. El complejo Stx-Gb3 se internaliza al citoplasma por endocitosis, siendo el fragmento AI de la subunidad A que posteriormente se une al factor I de elongación de las cadenas peptídicas en la subunidad 60s ribosomal, bloqueando la transcripción del ARN y la síntesis proteica. Lo anterior resulta en daño y/o muerte celular, con separación de la membrana basal, seguido de activación plaquetaria y la cascada de coagulación. La MAT que ocurre inicialmente en intestino es similar a la que ocurre en niños.^{10, 16}

Fisiopatología

Las células tubulares proximales son blanco temprano de la acción citotóxica de la Stx, mediado por el receptor Gb3, acompañado por inhibición de la síntesis proteica. Masry y col demostraron en el SHU D+ concentraciones elevadas FAS soluble, receptor de membrana cuya acti-

vación esta asociada a la apoptosis de células glomerulares y tubulares.¹⁰ La Stx es citotóxica y su acción es potencializada por el lipopolisacárido (LPS) de la pared bacteriana a través de la liberación de factores tisulares, favoreciendo la adhesión leucocitaria y plaquetaria al endotelio vascular. Entre los factores involucrados figuran el factor de necrosis tisular (FNT), interleucina 6 y 8 (IL-6, IL-8), factor de agregación plaquetaria, inhibidor I del activador del plasminogeno y de la proteína quimioattractante de monocitos (MCP-I) las que producirán el estallido inflamatorio local. Esta reacción inflamatoria sensibiliza a las células endoteliales a los efectos de la toxina con mayor expresión del receptor Gb3. La Stx también reduce la expresión de la trombomodulina que conduce a la formación de microtrombos.^{1,3,9,11,15-16,27-28}

El FNT favorece la expresión Gb3 renal e induce la síntesis del factor de Von Willebrand (FvW). La IL-6 esta incrementada en compromiso extrarenal siendo un marcador útil de actividad; la IL-8 se comporta como activador leucocitario. La endotelina es liberada por células endoteliales, mesangiales y epiteliales esta elevada en la fase aguda del SHU D+ e incrementa la resistencia vascular disminuyendo la filtración glomerular. El oxido nítrico esta disminuido por daño endotelial o inactivación serica secundaria a la hemoglobina libre circulante a través de la inhibición de las oxido nítrico sintetasas en las isoformas que se expresan constitutivamente, fenómeno asociado a una aceleración de la activación plaquetaria y un mayor daño renal. El desequilibrio entre endotelina y oxido nítrico contribuye a mayor injuria renal. Marcadores plasmáticos elevados de peróxidos lipídicos en niños con SHU D+ apoyan el daño endotelial y eritrocitario. El factor de crecimiento fibroblástico y su proteína moduladora se han encontrado elevados en el SHU D+ sugiriendo su valor como marcador de la enfermedad. La activación de factores antiinflamatorios como la IL-10 y el antagonista de la IL-1, parecen correlacionarse con el grado de disfunción renal, en el hecho que cuanto mayor es la desactivación mayor es el compromiso renal.^{10,16,22,27}

La participación de los polimorfonucleares neutrofilos (PMN) posterior a la acción de la Stx se hace evidente a través de la neutrofilia, la expresión del marcador de activación CD 1b, la capacidad citotóxica, la generación de intermediarios reactivos de oxígeno y la adhesión al endotelio. La producción de citoquinas mediada por monocitos en el glomérulo parece ser la responsable de la inducción de Gb3 endotelial.²⁷

Los eritrocitos al pasar por vasos parcialmente ocluidos se deforman y fragmentan, adquiriendo formas abigarradas (esquistocitos) que luego son removidos por el sistema retículo endotelial. Se ha descrito receptores de mem-

brana en eritrocitos, que a través de sustancias (multímeros del factor de Von Willebrand, trombospodina) condiciona la adherencia al endotelio dañado. La falta de relación entre la lesión vascular y la severidad de la anemia hemolítica parece relacionarse con un daño directo a la membrana de los eritrocitos.¹ La Stx también se une al antígeno PI del eritrocito, presente en 50% de la población, que explicaría que la débil expresión de este antígeno en ciertos individuos aumentaría el riesgo de SHU D+.^{1,9,10}

Varios estudios demuestran concentraciones elevadas de multímeros del factor de Von Willebrand de alto peso molecular, que se almacenan en los alfa gránulos plaquetarios y en los cuerpos de Wiedel - Palade de las células endoteliales hallándose implicados en la formación de trombos en la microcirculación. Hay evidencia que la Stx es capaz de unirse a las plaquetas activas e internalizarse. Las plaquetas degranuladas e incapaces de responder a factores agregantes demuestra su agotamiento (plaquetas exhaustas). La agregación plaquetaria y la inducción de trombos se relaciona con el daño mecánico de la fuerza de fricción que produce el flujo de sangre sobre el endotelio dañado (shear stress). El desequilibrio entre eicosanoides con liberación de tromboxanos por las plaquetas activadas promueve vasoconstricción y mayor agregación plaquetaria frente al aumento o disminución de los niveles de prostaciclina que ocurre de acorde al estadio del SHU D+. La depleción de plaquetas no incide en la mortalidad siendo un fenómeno secundario al daño endotelial, su persistencia como sus recaídas son índice de mayor gravedad evolutiva.^{3,10,16,27}

El SHU D+ por *E.coli* O157:H7 presenta un periodo de trombogenesis con fibrinogenesis, cuando los valores de hematocrito, plaquetas, creatinina aun son normales (primeros cuatro días), Existe incremento de los fragmentos de protrombina 1+2, fibrinopeptido A, activador tisular del plasminogeno (t-PA) e inhibidor del activador del plasminogeno tipo I (PAI-I). La formación del complejo t-PA/PAI-I inhibe la capacidad del t-PA lo que también parece asociarse a la prolongación del SHU. Puede ocurrir disminución de los factores U, V, VII, VIII, IX Y X.^{10,16,23}

En la etapa aguda se observan lesiones debidas a la coagulación intravascular y el daño tubular directo, mientras las lesiones tardías se relacionan con la isquemia producida por la trombosis y la lisis de los depósitos de fibrina. En el SHU D+ se observa retracción glomerular, desprendimiento del endotelio capilar glomerular de la membrana basal, necrosis, hiperplasia y proliferación mesangial. La pared de los vasos presenta disminución del lumen por expansión del subendotelio. Frecuentemente se observa atrofia y necrosis de los tubulos proximales y

fibrosis intersticial. La formación de trombos de plaquetas y fibrina que ocluyen la microvasculatura se conoce como microangiopatía trombotica (MAT). A diferencia de la PTT y del SHU D-, en el SHU O+ la afectación principal es glomerular con trombos de fibrina e infiltración leucocitaria. La lesión más frecuente es la MAT glomerular, luego la necrosis cortical renal siendo el pronostico dependiente de su extensión y la tercera con compromiso arteriolar predominante de indudable peor pronóstico.^{27,29}

Aspectos clínicos

Los niños con SHU O+ desarrollan dolor abdominal, diarrea acuosa (83%) con sangre (50%); fiebre (56%). Entre 5 a 21 días del SHU O+ presentan palidez con o sin ictericia; púrpura (33%), hepatomegalia, hipertensión arterial (47-52%), edema (69%), insuficiencia renal aguda (97%), anuria (55%) aunque también puede ocurrir poliuria y compromiso de SNC 34%, insuficiencia cardiaca (7%). Entre las manifestaciones gastrointestinales se encuentran infarto o perforación intestinal, prolapso rectal, hepatoesplenomegalia e infarto pancreático.^{5,7}

La anemia normocítica normocromica, esta asociada a reticulocitosis, con frotis sanguíneo que muestra células en casco o esquizocitosis > 2% y policromatofilia. La media de hemoglobina es 8 g/dl y de hematocrito 24%, la concentración de haptoglobina sérica disminuye (60%) con incremento de lactato deshidrogenasa, con prueba de Coombs negativa. La trombocitopenia puede disminuir hasta 50000/mm³, aunque más del 50% presenta valores mayores de 100.000/mm³, la duración o intensidad no se relaciona con la severidad de la enfermedad y retorna a valores normales entre 7 a 20 días. La serie blanca muestra leucocitosis con neutrofilia y aunque estudios preliminares mostraron correlación entre su severidad y el pronóstico estos no se confirmaron posteriormente. Las pruebas de coagulación suelen ser normales.^{2,3,9,30}

El compromiso renal en el SHU se clasifica de distintas maneras, aunque la propuesta por Gianantonio y col es la más utilizada: leve si no hubo anuria con riesgo de insuficiencia renal crónica (IRC) 2%, moderada si la anuria duro entre 1- 7 días u oliguria de 7-14 días con riesgo de presentar IRC 30% y severa si la anuria duró más de 7 días u oliguria más de 14 días con riesgo de IRC 90%. La mayoría de los pacientes (60%) presentan oliguria de 1 semana de duración y 20% presenta una forma severa.^{7,16,30}

La insuficiencia renal esta condicionada por el daño vascular, hemoglobinuria, e hiperbilirubinuria o por cristales de urato. Las alteraciones del medio interno están dadas por elevación de la creatinina, nitrógeno ureico, hi-

ponatremia, hiperpotasemia sobrecarga hídrica, acidosis metabólica, hiperfosfatemia, hipocalcemia. En el uroanálisis se encuentra: hematuria, proteinuria, cilindros hemáticos, granulados y leucocitarios.^{5,16}

El compromiso del SNC esta asociado a somnolencia, cambios de personalidad, irritabilidad, alucinaciones, ataxia, coma, herniparesia, disfunción de nervios craneales, infarto cerebral y/o convulsiones. El daño ocurre por daño hipóxico, edema cerebral y oclusión vascular, siendo la afectación de ganglios basales más frecuente. A pesar del compromiso severo en la fase aguda la capacidad de recuperación es significativa como ocurre en el síndrome de encefalopatía posterior reversible, sin embargo en contra de reportes previos pacientes con alteración de ganglios basales, compromiso de sustancia blanca y coma tienen evolución torpida. Hoy sabemos que el control de la hipertensión arterial sistémica (HAS), la diálisis temprana y la corrección gradual de la uremia disminuye el riesgo de compromiso de SNC.^{11,29,33}

Otras complicaciones presentes en el SHU O+ son la insuficiencia pancreática 4 - 20% con diabetes mellitus (4-15%). La miocarditis, compromiso hepático y muscular son poco frecuentes (1%).^{4,12,16}

Se han descrito formas incompletas del SHU D+, donde la anemia y trombocitopenia son leves o están ausentes (5%), sin embargo la nefropatía esta presente en el 100% de los casos, con insuficiencia renal, proteinuria y/o hematuria. Estas formas incompletas no deberían plantear dificultad si aparecen luego de un pródrómo diarreico. Se plantea el diagnóstico diferencial de esta entidad (SHU O+) con la coagulación intravascular diseminada y la púrpura trombótica trombocitopénica.^{15,16,27}

La recurrencia de SHU O+ es rara en Uta una serie de 288 pacientes entre 1970 - 1994 presentaron recurrencia 3 pacientes uno con pródrómo diarreico y dos fueron SHU O-, aunque se ha descrito que la hipocomplementemia caracteriza los cuadros recurrentes por deficiencia del factor H de la vía alterna de la cascada del complemento.^{7,15,16}

Tratamiento

El SHU O+ requiere una terapia de soporte, el pronóstico del SHU ha cambiado considerablemente debido al diagnóstico temprano y la diálisis oportuna. Es importante garantizar un aporte calórico adecuado, oral, enteral o parenteral.

Son indicaciones de diálisis: anuria mayor a 24 hrs, incremento rápido en los valores de azoados, hipervolemia refractaria a diuréticos, alteración electrolítica o ácido base que no puede manejarse sin diálisis o se requiera la administración parenteral de cargas líquidas como vehi-

culo para la administración de antibióticos, hemoderivados o nutrición parenteral en el paciente con bajo gasto urinario. La diálisis independientemente de la terapia de soporte permite remover el inhibidor del activador del plasminogeno tipo 1. La hemodiálisis no ofrece ventaja sobre la diálisis peritoneal y la indicación de catéter crónico de diálisis peritoneal se da cuando el deterioro de la función renal se prolonga más de 2 semanas.^{9,35}

En relación al uso de hemoderivados el paquete globular está indicado cuando la anemia es sintomática, hay una caída rápida del hematocrito > 15% o el valor de hemoglobina es menor a 8 g/dl: el concentrado plaquetario está indicado ante posibilidad de un procedimiento quirúrgico y hemorragia severa ya que contribuye a la formación de mas trombos vasculares.^{9,12,16}

La HAS se debe frecuentemente a sobrecarga hídrica siendo útil en caso de gasto urinario conservado el uso de diuréticos de asa o tiazídicos, sin embargo deplegado de sobrecarga de volumen debe evaluarse el uso de antihipertensivos, encontrándose entre las alternativas los antagonistas de los canales de calcio, beta bloqueadores e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.^{9,11,16}

En convulsiones está indicado las benzodiazepinas de acción corta por vía intravenosa, seguido por fenobarbital o fenitoina, con este último fármaco es necesaria determinar niveles plasmáticos en cuanto la hiperazoemia disminuye la unión proteica de la droga, afectando su vida media.⁹

Se han intentado innumerables terapias para el SHU, sin embargo de acuerdo a la medicina basada en evidencia son de probable ningún valor la utilización de anticoagulantes como heparina o prostaciclina. fibrinolíticos como estreptokinasa, uso intravenoso de inrnunoglobulinas, infusión plasmática o esteroides y de valor cuestionable la utilización de aspina, dipiridarnol, furosemida o plamaferesis.^{11,12}

La administración de antibióticos está asociada a 17.3 veces mayor riesgo de desarrollar SHU D+. Estudios como los de Sakai en Japón demostraron que la administración de fosomicina en las primeras 48 hrs de diarrea con sangre disminuyó 85% la aparición de SHU, aunque el estudio fue comparativo con el uso de otros antibióticos. Wong y col reportaron 71 casos de diarrea por *E. coli* O 157 H7, de 9 niños que recibieron antibióticos 5 desarrollaron SHU D+ y solo 5 de 62 pacientes sin antibióticos sufrieron esta complicación. Estudios recientes demostraron que el SHU secundario a *E. coli* O 157:H 7 es mas frecuente con el antecedente de la utilización antimicrobianos, particularmente los que alteran el ADN (fluoroquinolonas, trimetropin/sulfarnetoxazol, betalactamicos) al inducir bacteriófagos que codifican la toxina

shiga induciendo la expresión del gen y su liberación posterior. El hecho que el LPS no es indispensable para la expresión del SHU D+, pero que aumenta la respuesta del huésped a dosis subtoxicas de Stx ofrece una explicación alternativa el riesgo de desarrollar SHU en aquellos pacientes con colitis que recibieron tratamiento antibiótico. Otro punto es que una vez establecido el SHU D+ no es necesario el uso de antimicrobianos. De la misma manera los agentes antiespasmódicos impiden la eliminación bacteriana, aumentado el tiempo de exposición a la Stx, resultando perjudicial para el paciente.^{1,9,11,13,15,24,27}

Pronóstico

En orden a su evolución se reconocen tres grupos de evolución grupo I aquellos que no recobran la función renal e ingresan aun programa de diálisis o trasplante, grupo II aquellos que muestran una recuperación parcial pero con proteinuria e hipertensión arterial persistente, desarrollando IRCT entre 2 a 5 años y el grupo III aquellos que muestran mejoría temporal o aun normalización de la función renal pero posteriormente algunos pacientes pueden presentar deterioro secundario debido a una nefropatia lentamente progresiva llegando a IRCT entre 5 - 20 años.^{7,30}

La HAS durante la fase activa del SHU D+ no se ha establecido como factor de riesgo en cuanto puede reflejar la sobrecarga hídrica o la severidad de la lesión renal. La valoración de la depuración renal durante el primer año no es una herramienta útil para valorar la evolución a largo plazo. F'ereinstein y col demostró pérdida de la función renal residual en pacientes con SHU con creatinina sérica normal. Brenner demostró que la reducción del numero de nefronas por mecanismos adaptativos de hiperfiltración glomerular se asocia a hipertensión glomerular, determinante en la progresión de enfermedad renal crónica evidente al inicio por microalbuminuria, proteinuria y luego pérdida de la función renal."o

Los pacientes con reducción del flujo plasmático renal efectivo (FPRE) son mas susceptibles de desarrollar secuelas renales, el estudio de Hüseman y col considerando los fenómenos de hiperfiltración mencionados demostró que al 2do año de evolución 47% y 54% de los pacientes con SHU D+ tenían valores disminuido del FPRE (normal 515 ml/min/1.73 m²) e incremento de la fracción de filtración (FF) (FF = velocidad de filtración glomerular/ FPRE) respectivamente, con creatinina séricas normal. Se recomienda entonces realizar determinación del FPRE YFF (aclaramiento de yodo hipurato) al segundo año de evolución para identificar aquellos pacientes con nesgo de desarrollo al nefropatia cróruca.

Desarrollan insuficiencia renal crónica 25-35% de los pacientes, surgiendo una nefropatía crónica distinta, como la describió Gianantonio y col. Spizzirri y col. con 10 años de seguimiento encontraron 63% con función renal normal y ausencia de proteinuria, 18% con función renal normal y proteinuria persistente, 16% con función renal disminuida y 3.4% en insuficiencia renal crónica terminal. Un estudio de seguimiento a 11 años en Argentina sobre una muestra de 30 pacientes con alguna secuela renal secundaria a SHU D+ reporto cuatro tipos de lesiones histológicas: glomeruloesclerosis focal y segmentaria (I), glomerulonefritis proliferativa mesangial difusa (II), esclerosis glomerular difusa terminal (III) y cambios glomerulares mínimos (IV). Se pudo establecer que el periodo de oligo anuria esta estrechamente relacionada con el pronóstico desfavorable a largo plazo, que las lesiones vasculares se correlacionaron con la presencia de hipertensión arterial sostenida y que las lesiones I y II parecen ser estadios diferentes debido a un mismo proceso hemodinamico y que el SHU es otra causa de la glomeruloesclerosis focal segmentaria. La insuficiencia renal progresiva esta relacionada entonces con las cicatrices glomerulares y tubulo intersticiales por la disminución del numero de nefronas debido a MAT mas que una persistencia o recurrencia de la enfermedad original siendo que el daño sucede por fenómenos de hiperfiltración. En base a lo anterior es importante la detección temprana de signos ocultos de nefropatía y la identificación de factores de riesgo que influyan en el pronóstico renal.^{7,16,29,30}

Hüsemán y col. reportaron una prevalencia de secuelas en SHU D+ de 23% similar a las series Kelles (1994) y Long (1988), la diferencia con otras series podría deberse a que algunas incluyen el SHU D- que tiene peor pronóstico o por seguimientos cortos. Son indicadores de secuela renal la presencia de hipertensión arterial (5.6%) con una mayor frecuencia si se realiza monitoreo ambulatorio 24 hrs: proteinuria significativa o en rango nefrotico (30%) o insuficiencia renal con proteinuria 12%.^{16,26,30}

Se relaciona con una evolución tórpida aquellos pacientes con oligo anuria prolongada, HAS persistente, manifestaciones extrarenales (compromiso de SNC, prolapso rectal). La edad mayor a 2 años que en principio se relacionaba con peor pronóstico parece estar relacionada con una mayor frecuencia con SHU D-.^{7,29}

Estudios preliminares recomiendan en pacientes con secuela renal restricción proteica, control de la HAS y la utilización inhibidores de la ECA, aun en ausencia de HAS, en caso de microalbuminuria disminuyendo así la tasa de deterioro de la función renal. no obstante se requieren más estudios.⁷

Prevencion

Entre las estrategias preventivas esta la alimentación 5 días previos al sacrificio de ganado vacuno con grano de heno reduciendo el riesgo de colonización por cepas de *E. coli*. La irradiación de alimentos y bebidas para disminuir la cantidad de *E. coli enterohemorragica* es otra medida asumida sin embargo debe evaluarse el riesgo relativos y los beneficios en la alteración de la textura de los alimentos. La inmunización de voluntarios sanos contra el polisacárido O157 conjugado a pseudomona aeruginosa permitió incrementar cuatro veces los títulos de IgG en 81 % de los sujetos y mantener por aproximadamente 26 semanas estos niveles. 1

Otras estrategias y quizás más prometedoras son la administración de anticuerpos monoclonales contra la Stx entre el 3er y 5to día de ventana entre la colitis y el SHU D+, sin embargo se requiere una detección rápida de la toxina en muestras fecales. Evidencia preliminar muestra que los anticuerpos anti Stx2 previene la complicación neurológica y muerte en animales de experimentación. Existen trabajos experimentales con toxoides de Stx que inhibiría la toma de la Stx por órganos blancos.^{11,14-16,27}

Otra alternativa es la administración de análogos del receptor Gb3 que logren inactivar la Stx. Hace algunos años se iniciaron estudios con resinas cubiertas con oligosacáridos u otros agentes, los cuales administrados oralmente captan la Stx en intestino (Synsorb). El synsorb Pk es un compuesto formado por dióxido de silicón que se extrae de las diatomeas terrestres que se adsorbe al receptor GB3 mediando entre la toxina shiga y la superficie epitelial. fue diseñado para el secuestro de la toxina shiga en el lumen intestinal y prevenir su absorción sistémica. Sin embargo este tipo de tratamiento no ha resultado del todo efectiva debido que al momento de administrarla la Stx ya fue absorbida. quizás su utilidad sea tratar poblaciones de riesgo expuesta en epidemias, aunque existen reporte que su uso podría incrementar el riesgo de manifestaciones neurológicas. Otra alternativa en estudio es el starfish que consiste en dos trisacaridos Pk unido a un multimer, que por su estructura en estrella de mar y su hidrosolubilidad es un inhibidor de la toxina shiga mucho mas efectivo incluyendo su uso sistémico, pudiendo ser administrada hasta las 48 hrs de iniciado el cuadro. Paton y col por ingeniería genética diseñaron una *E. coli* productora del trisacarido Pk capaz de neutralizar el toxina shiga, la estrategia consiste que esta bacteria Pk-recombinante colonice el tracto intestinal para su rol protector, los resultados en animales de experimentación hasta ahora son satisfactorios.^{1,7,14-16,27}

Referencias

1. Lou MR, Siculer LR. Modelo animal del síndrome urémico hemolítico asociado a diarrea ¿qué lecciones hemos aprendido? *Arch Latinoam Pediatr* 2004;4:94-9
Palmar M. Hemolytic uremic syndrome. eMedicine publicación periódica en línea 2004/fecha de consulta 2004 nov 8/; II pantallas. <http://www.eMedicine.com/med/topic9XO.htm>
3. Pérez DY, Espinosa LD, Florin YJ, Nocrní LO, Álvarez AZ, Infante VE. Síndrome hemolítico urémico. Aspectos epidemiológicos y patogénicos. *Rev Cubana Pediatr* 2000;72: 203-13
4. Lawrence MJ. Haemolytic uraemic syndrome: basic science. *Lancet* 1994; 343: 393-7
5. Neild HG. Haemolytic uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994; 343: 398-401
6. Siegler LR. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 1505-29
7. Repetto AH. Epidemic hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 1997; 52: 1708-19
8. Kaplan SB. Another step forward in our understanding of the hemolytic uremic syndromes: tying up some loose ends. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 30-2
9. Muñir AR, Romero NB, Valverde RS, Velásquez JL, Ramón GG, Cordero JL, Lopez AR. Síndrome hemolítico urémico: diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:293-301
10. Hxeni AR, Exeni FC, Exeni MA. Síndrome hemolítico urémico. En: Paniagua GG, Exeni AR, De la Cruz J, eds. *Nefrología Pediátrica*. 2da ed. España: Elsevier Science imprint; 2003.p.421-37
11. Andreoli PS, Trachtman H, Acheson D, Siegler LR, Obrig GT. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 293-8
12. Fitzpatrick MM. Haemolytic uraemic syndrome: current views on aetiology, pathogenesis and treatment. *Current Pediatrics* 1997; 7: 28-31
13. Bernd ZL. E. Coli, antibiotics, and the hemolytic uremic syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1990-1
14. Haslam BD. Molecular decoys: novel approaches to the prevention of hemolytic uremic syndrome. *Pediatric Research* 2000;48: 267-8
15. Siegler R, Oakes R. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis, treatment, and outcome. *Current Opinion in Pediatrics* 2005; 17:200-4
16. Caletti GM, Gallo G, Gianantonio AC. Development of focal segmental sclerosis and hyalinosis in hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 687-92
17. Haeghebaert S, Vaillant V, Decludt E, Bouvet P, Grimont P. Vigilancia del síndrome hemolítico urémico en niños menores de 15 años en Francia en 1998. *Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire* 2000;13:55-8
18. Uribe R, Cerda J, Muñoz AR, Largent AJ, Saich AC. Nuevos conceptos acerca del síndrome hemolítico urémico. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62:61-8
19. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen H, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic uremic syndrome in pediatric patients. 1997-2000. in *Germany and Austria: a prospective study*. *J Infect Dis* 2002; 186:493-500
20. Blahova K, Janda J, Krreisinger J, Matjkova F, Sediva A. Long term follow-up of Czech children with D+ hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17:400-3
21. Hoggan MC, Gloor JM, Uhl JR, Coekerrill FR, Milliner DS. Two cases of non O157:H7 *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome caused by urinary tract infection. *Am J Kidney Dis* 2001;38:22
22. Kulkarni H, Goldwater PN, Martin A, Bettelheim KA. *Escherichia coli* "O" group -serological responses and clinical correlations in epidemic HUS patients. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2002;25:249-68
23. Chandler LW, Jelacic S, Boster D, Ciol AM, Williams DG, Watkins LS, Igarashi T, Tarr PI. *N Engl J Med* 2002;346:23-32
24. Wong SC, Jelacic S, Habeeb R, Watkins S, Tarr P. The risk of the hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930-6
25. Ludwig K, Grabhorn E, Bitzan M, Bobrowski C, Kemper MJ, Sobotta I, Laufs R, Karch H, Muller-Wiefel DE. Saliva IgM and IgA are sensitive indicators of the humoral immune response to *Escherichia coli* O157 lipopolysaccharide in children with enteropathic hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Res* 2002; 52:7-13
26. Krnar RT, Ferraris JR, Ramirez JA, Ruiz S, Salomón A, Galvez HM, Janson JJ, Galarza CR, Waisman G. Ambulatory blood pressure monitoring after recovery from hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 812-6
27. Fernández CG, Gómez AS, Dran IG, Ramos VM, Camerano G, Betancor L, y col. Nuevos avances en el estudio de los mecanismos fisiogénicos de la forma típica del síndrome hemolítico urémico (O+ SHU) La respuesta inflamatoria. *Arch Latinoam Pediatr* 2004; 4: 130-42
28. Ray PE, Liu XH. Pathogenesis of Shiga toxin-induced hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:823-39
29. Renaud C, Naudet P, Gagnadoux M, Broyer M, Habib R. Hemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995;9:24-9
30. Hüsemann D, Gellermann J, Vollmer I, Ohde I, Devaux S, Ehrlich H, Filler G. Long term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999; 13:672-7
31. Qallal UL, Ohali M, MacGregor D, Wasson C, Krekewich K, Marcovitch S, Arbus G. Long term neurological sequelae of hemolytic uremic syndrome: a preliminary report. *Pediatr Nephrol* 1996;10:504-6
32. Theobald I, Kuwertz-Broking E, Schiborr M, Heindel W. Central nervous system involvement in hemolytic uremic syndrome (HUS)-a retrospective analysis of cerebral CT and MRI studies. *Clin Nephrol* 2001;56(Supl):S3-8
33. Bennett B, Both T, Quan A. Late onset seizures, hemiparesis and blindness in hemolytic uremic syndrome. *Clin Nephrol* 2003; 59:196-200
34. Gianviti A, Tozzi AE, De Petris L, Caprioli A, Rava L, Edelfont A, et al. Risk factors for poor renal prognosis in children with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 12:1229-35
35. Schulman LS, Kaplan SE. Management of patients with hemolytic uremic syndrome demonstrating severe azotemia but not anemia. *Pediatr Nephrol* 1996;10:671-4