

REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

E. Coli enterohemorrágico (eche). Algunas consecuencias de su presentación en el humano

Enterohemorrhagic E. Coli (EHEC): some consequences of its presentation in human beings

Dr. Guillermo Barreto Argilagos; Lic. Talhita Pardo

Universidad de Camagüey. Facultad de Ingeniería Química –Farmacia. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

E coli enterohemorrágico (ECEH) constituye la variedad enteropatógena de esta especie bacteriana a la que se presta una atención priorizada desde los años 80. A diferencia de las restantes categorías su mayor incidencia ha estado en países del denominado primer mundo, donde, entre otras, ha ocasionado brotes de diarrea acuosa, diarrea sanguinolenta, colitis hemorrágica, síndrome urémico hemolítico (SUH) y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). El desencadenamiento de estos cuadros se asocia a su capacidad de producir un tipo de toxina al que se ha denominado verotoxina (VT) y una hemolisina (Ent-Hly). La presente revisión brinda una panorámica sobre algunas particularidades propias de estas etiologías y su vínculo con ECEH.

DeCS: INFECCIONES POR *Escherichia coli*/ complicaciones.

ABSTRACT

Enterohemorrhagic E. Coli (EHEC) is the enteropathogenic variety of this bacterial specie which is studied since 1980. Different to other categories, its higher incidence has been determined in the first world countries, which, among others, it has provoked outburst of aqueous diarrhea, hemorrhagic cholitis, hemolytic, uremic

syndrome (HUS) and thrombotic, thrombocytopenic purpura (PTP). The triggering of these pictures is associated with its capacity for producing a toxin type called verotoxin (VT) and to hemolysin very particular which is called enterohemolysin. This revision gives a panoramic view about some peculiarities of this etiology and its link with EHEC.

DeCS: *Escherichia coli* INFECTIONS/ complications.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones gastrointestinales constituyen un serio problema de salud, fundamentalmente en los países en vías de desarrollo en los que constituye una importante causa de mortalidad infantil cada año. Una de las especies bacterianas más vinculadas a este síndrome multifactorial es *E. coli* (1). En los últimos años se ha descrito una nueva variedad de esta especie que ha acaparado la atención del denominado primer mundo; se trata de *E. coli* enterohemorrágica (ECEH). Esta variedad comprende un grupo de serotipos dentro de la categoría *E. Coli* verotoxigénico (ECVT) que, además de producir verotoxinas, se ha vinculado a los síndromes colitis hemorrágica, uremia hemolítica y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (1). La presente revisión brinda algunos elementos sobre la participación de ECEH en estos síndromes.

Diarreas

La producción de verotoxinas constituye uno de los mecanismos a través de los cuales *E. coli* puede provocar diarreas sanguinolentas no complicadas. Esto se ha puesto de manifiesto, tanto en brotes como en casos esporádicos humanos (2,3) y de terneros (4).

Aunque los criterios en cuanto al papel de ECEH en la diarrea bovina son muy controvertidos y en su mayoría lo ubican como una parte de la flora normal intestinal de esta especie (5, 6) no se debe descartar su papel como patógeno oportunista. Wray et al (7) han demostrado que la administración oral de ECEH a terneros gnotobióticos privados de calostro, induce una copiosa diarrea sanguinolenta y lesiones compatibles con las ocasionadas por AEEC (attaching and effacing *E. Coli*). Además no se puede olvidar la correspondencia existente en las cepas bovinas y humanas en cuanto a producción de verotoxinas y enterohemolisinas. Esta última, aunque carece de acción sobre líneas Vero y HeLa, afecta severamente los enterocitos, por lo que no se puede descartar su rol en el proceso de infección (1, 8-10).

En la generalidad de los estudios realizados con humanos afectados, se ha focalizado al serotipo O 157: H7, sin embargo, en países como Bélgica, sólo el 18% de los ECEH asociados a esta etiología, corresponden a ese serotipo (3). En nuestro país; hasta inicios de la década de los 80 se efectuaba el diagnóstico de E. Coli mediante reacción de aglutinación rápida frente a antisueros específicos.

Realmente, se buscaba la denominada categoría enteropatógena (ECEP) en pacientes tanto con diarrea acuosa como sanguinolenta. Por razones que no son objeto de estudio de esta revisión, se dejó de efectuar dicho diagnóstico (11). Traigo el dato a colación porque, en estos estudios, que abarcaron unos cuantos años, el serotipo O 157 se aisló en muy escasas ocasiones, a diferencia de O26 y O 111, también incluidos dentro de la categoría enterohemorrágica (5). Por supuesto, puede haberse tratado de ECEP, ECET (*E. Coli enterotoxigénico*) o ECEH pues, en estas categorías se han reportado cepas que comparten estos antígenos somáticos, no así los flagelares (H) (1, 5).

Colitis hemorrágica (CE)

Se caracteriza por una abundante diarrea-sanguinolenta, que suele estar precedida de dolores abdominales (retortijones severos) y diarrea acuosa, la cual se hace groseramente sanguinolenta al segundo o tercer día. La mitad de los pacientes presentan náuseas y vómitos (12). Al hacer el diagnóstico, es preciso diferenciarla de otros posibles agentes. Se diferencia de la disentería clásica en que generalmente cursa en ausencia de fiebre. Esta característica puede inducir a pensar en causas no infecciosas como enfermedades intestinales inflamatorias, colitis isquémica y en el caso de niños, en intususcepción. Como los dolores abdominales intervención (12). Pueden producirse graves complicaciones, ya que aproximadamente el 10% de los pacientes terminan desarrollando el síndrome urémico hemolítico (SUH) (12, 13). Las diarreas sanguinolentas debidas a ECEH, en general dan la apariencia de una hemorragia gastrointestinal. En algunos casos sin embargo, aparecen sólo estrías de sangre. En los brotes reportados, la diarrea sanguinolenta se ha presentado con una frecuencia del 35% al 90% (14).

Diagnóstico diferencial en caso de colitis por EHEC (12)

CAUSAS	CAUSAS NO INFECCIOSAS
Shigella	Colitis ulcerativa
Salmonella	Enfermedad de Crohn
Campylobacter	Intususcepción
Clostridium difficile	Colitis isquémica
Entamoeba histolytica	Apendicitis

Mediante estudios ultrasonográficos y tomografía computarizada se ha encontrado que radiológicamente esta enfermedad puede dar imágenes compatibles con colitis isquémica, enfermedades intestinales inflamatorias, apendicitis aguda abscesos apendiculares, por lo que se requiere de una adecuada correlación entre los hallazgos radiológicos los clínicos para un diagnóstico certero y evitar así, intervenciones quirúrgicas innecesarias (15).

Estudios efectuados en Japón han puesto de manifiesto la presencia de bradicardia en pacientes con colitis hemorrágica debida a EHEC aspecto no reportado en otros estudios sobre este enteropatógeno y si comunes a infecciones ocasionadas por *Salmonella typhi* (16). En otros casos de ese mismo brote, se constataron manifestaciones de tipo neurológico tales como accesos generales, sentidos menoscabados, incontinencia urinaria, nistagmo, parálisis frénica, estremecimiento y vértigo. Todos estos síntomas neurológicos se achacan a las verotoxinas elaboradas por *E. Coli* O157: H7 (17).

El término colitis isquémica regresiva se acepta de forma general y se refiere a una colitis hemorrágica aguda que puede ocurrir a cualquier edad, con recuperación espontánea en la mayoría de los casos. En algunos, deja estenosis de colon, debido a cicatrización. Sin embargo, un análisis crítico al respecto pone de manifiesto que, según la literatura aún no existe un criterio diagnóstico formal ni pruebas reales de que se trata de un mecanismo isquémico, máxime en jóvenes que no presentan trastornos vasculares, factor disparador hemodinámico. El número de similitudes endoscópicas, radiológicas, clínicas e incluso histológicas entre las colitis isquémicas regresivas y algunas formas de colitis infecciosas, particularmente las ocasionadas por EHEC O157: H7 y las debidas a derivados penicilámicos antiinflamatorios no esteroideos, resulta sorprendente. Estas consideraciones hacen pensar si este término realmente corresponde a una entidad bien definida o es parte de un grupo

de colitis agudas de etiología diversa, pero con muchas características comunes (18).

Estudios endoscópicos efectuados a pacientes afectados de colitis hemorrágica asociada a antibióticos (CHAA) en Japón (19) pusieron de manifiesto un grupo de hallazgos diferenciables en dos categorías:

- 1.- Hallazgos mayores hemorragia de mucosa difusa (100%), hemorragia de mucosa con manchas (100%) y hemorragia mucosa lineal (22, 9%).
- 2.- Hallazgos menores: úlceras irregulares (10,4%); úlceras, aftoides (6, 3%) y erosiones lineales o úlceras (4%).

Los estudios histopatológicos efectuados por este grupo a biopsias de colon pusieron de manifiesto hemorragia e infiltración celular inflamatoria en la mucosa de la lámina propia con una extensión de leve a moderada. En base a ello concluyeron que la CHAA se puede catalogar como una enfermedad hemorrágica de la mucosa del colon ocasionada por la destrucción de los vasos de la mucosa por causas desconocidas, en la que, a la inflamación de leve a moderada le sucede una ulceración sobre la mucosa hemorrágica y edematosa del colon.

Si a los resultados reportados por Kishida et al (19) se incorporan algunos elementos de la experiencia microbiológica como son: la depresión y alteraciones de la microflora normal intestinal ante la presión selectiva de los antibióticos; la capacidad de ECVT (o más específicamente de ECEH) de colonizar el intestino grueso (5, 6, 20), su estrecha relación a etiologías con un cuadro compatible con el analizado (15, 18, 20) y el efecto citotóxico de las verotoxinas sobre las células epiteliales intestinales, especialmente en el colon (20-23), el estímulo que en su producción provocan determinados antibióticos (12), no sería mera especulación, responsabilizar a ECEH (u otros gérmenes verotoxigénicos) con la destrucción de los vasos, reportada en los estudios histopatológicos en una etiología. Un elemento más, en ese sentido, lo constituye el aislamiento de *Klebsiella oxytoca* de un caso de CHAA. Se pudo constatar la producción de verotoxinas en esta cepa (24).

En Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, ECEH O 157: H7 constituye en la actualidad la principal causa de diarrea sanguinolenta (15-41%) y el segundo o tercer patógeno , después de Salmonella y Campylobacter (6, 25, 26). La infección ha seguido una tasa exponencial, pasando, por ejemplo, en Escocia de 10 casos entre 1984-86 a 202 en 1991 (27) y 400 personas en 1996, de las cuales 17 murieron (28). Se estima que en Estados Unidos ocurren al año en el orden de 10 000 a 20 000 casos de infección por ECEH O 157: H7, habiéndose identificado 16 brotes durante 1993 y 11 en los seis primeros meses de 1994 (6).

Los alimentos cárnicos de origen bovino, con deficiente cocción constituyen la causa primaria de la infección de ECEH según la mayoría de los estudios desarrollados.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que gran parte de ellos han sido efectuados en Estados Unidos y Canadá, países en los que los hábitos alimentarios condicionan esta vía, e incluso se ha podido determinar que en su mayoría, los brotes han estado asociados al consumo de hamburguesas con deficiente cocción, aspecto por el que a la colitis hemorrágica se le conoce como enfermedad de las hamburguesas (5). Existen reportes de otras vías de transmisión que incluyen el agua; jugos de frutas; productos fermentados y el contacto persona-persona (1, 3, 28-30).

Síndrome urémico hemolítico (SUH)

El Síndrome Urémico hemolítico (SUH) constituye la principal causa de fallo renal, fundamentalmente en la niñez (31). En ocasiones puede requerir de diálisis e incluso trasplante y su tasa de mortalidad oscila entre un 5% y un 10% (32). Aunque tiene una distribución mundial, se evidencia un predominio en Estados Unidos, Canadá, Norte de Europa, Sur Africa y Argentina (1). En general se atribuye esta prevalencia a hábitos alimentarios que propician la infección en esta zoonosis (cuando es debida a ECEH, como ocurre en la mayoría de los casos) (5, 6, 31). No obstante, no se puede descartar el desconocimiento, y por ende, falta de estudio de esta etiología en muchas áreas del planeta.

Desde el punto de vista clínico se le describe (33) como una enfermedad aguda caracterizada por la triada: anemia hemolítica microangiopática, nefropatía y trombocitopenia. Como consecuencia de las mismas, posteriormente aparecen otras manifestaciones como palidez, ictericia, edema, hipertensión y púrpura. Hay una reducción en la eliminación de la orina por lo que esta presenta una coloración amarilla intensa o de color té. En los ensayos de laboratorio, la sangre periférica se caracteriza por severa anemia hemolítica asociada a hematíes fragmentados y trombocitopenia, usualmente inferior a 50, 000/ ul. El contenido de nitrógeno úrico en sangre, creatinina en suero y lactato dehidrogenasa aparecen elevados. Se aprecia además, proteinuria y hematuria microscópica como consecuencia del activo daño glomerular (33, 34). Una interpretación acertada de estas manifestaciones posibilita un diagnóstico relativamente temprano del SUH. Un auxilio en este sentido lo constituye el estudio ultrasonográfico. La expresión sonográfica del SUH en niños es hiperecogenicidad cortical, la cual tiene un valor pronóstico real en comparación con el criterio clínico (35).

A pesar de que el SUH es una entidad clínico -patológica, las biopsias renales usualmente no se orientan para su diagnóstico y por ello, los aspectos histopatológicos del síndrome están poco estudiados. Aspectos más particulares en este sentido se pueden encontrar en el estudio de Tinaztepe et al (34).

Aunque los adultos no están exentos, la mayoría de los pacientes de SUH son niños menores de cinco años (33). Su aparición es abrupta y en muchos casos está

precedida de gastroenteritis (SUH D+); la mayoría de las veces, colitis hemorrágica (8, 9) debida a ECEH o *Shigella dysenteriae* tipo 1 (30, 3) e infecciones de las vías respiratorias altas, fundamentalmente asociadas a *Streptococcus pneumoniae* (36). El SUH generalmente se desarrolla de 2 a 14 días luego de la aparición de la diarrea (20). Luego que Karmali (20) estableció el vínculo de ECEH con los síndromes de colitis hemorrágica y uremia hemolítica, se ha podido comprobar el rol de las verotoxinas en estas etiologías. Así, en el SUH D+, las toxinas ganan el torrente sanguíneo, tras atravesar la pared intestinal y, mediante sus subunidades B se unen a receptores glicolipídicos (Gb 3) abundantes en las células del endotelio vascular renal. La subunidad A, inactiva los ribosomas celulares, y con ello, al producirse la muerte celular, tienen lugar las manifestaciones clínicas del SUH (37).

Algunos antígenos presentes en el grupo sanguíneo P actúan como receptores de VT y los absorben de la circulación. De esta forma, en los individuos que portan este tipo de antígenos hay un menor riesgo de daño glomerular en infecciones ocasionadas por ECEH (38). Estos datos, no obstante, no son del todo concluyentes.

Aunque, como ya se ha mencionado, el SUH generalmente va precedido de colitis hemorrágica, sin embargo, no siempre los pacientes de colitis hemorrágica desarrollan SUH. Al respecto, se ha reportado una predisposición de tipo genético, dada por la existencia de un nivel inferior de globotriosil ceramida (Gb3) con ácidos grasos no hidroxilados en los eritrocitos de niños con historias de SUH, en comparación con los que no la desarrollaron ($P < 0,003$) y los controles sanos ($P < 0,001$) (38).

Existen reportes de casos atípicos de SUH no asociados a diarreas (SUH D-) (34, 39) y también vinculados a tratamientos con mitomicina C(40); trasplantes de médula ósea, riñones ; cáncer (36) y asociados a pancreatitis en un caso de SIDA (41).

De los niños que desarrollan SUH, más del 5% mueren en su fase aguda, debido a desórdenes metabólicos, hipertensión severa, miocarditis o afecciones del sistema nervioso central. De un 5% a un 10% de los que rebasan esta fase, desarrollan fallos renales crónicos (42). Se ha demostrado que el sexo femenino tiene significativamente mayor riesgo de desarrollar anemias hemolíticas luego de infecciones por *E. coli* O 157: H7 que los varones (12). Estos resultados confirman lo reportado en cuanto a que en los casos de colitis hemorrágica el sexo femenino es más propenso al tránsito a SUH (43).

No existe una terapia específica a seguir en los pacientes afectados por ECEH; sin embargo, se recomienda que en la semana siguiente al inicio de las diarreas se les

someta a observación para constatar la presencia de signos y síntomas de SUH tales como palidez y oliguria, sobre todo en los niños menores de cinco años y en los ancianos. En estos casos resulta prudente la realización de extensiones de sangre y conteo sanguíneo al menos (12).

Los casos de SUH requieren una atención meticulosa en lo referente al balance de electrolitos y fluidos; la diálisis es necesaria a menudo. Otros tratamientos comprenden la transferencia de plasma y la administración de inmunoglobulinas, aunque en realidad su eficacia no está del todo comprobada (30).

Púrpura Trombocitopénica trombótica

Se le conoce también como síndrome de Moschcowitz. Tiene semejanza con el SUH pero se diferencia porque aunque los daños renales son menos severos su acción sobre el sistema nervioso central es más prominente (44, 42). Se presenta con mayor frecuencia en adultos y se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia intensa, signos neurológicos fluctuantes, fiebre y ligera azotemia (46). A menudo se forman coágulos sanguíneos en el cerebro y los desenlaces fatales resultan frecuentes.

En los últimos años se ha asociado esta etiología a citotoxinas elaboradas por enterobacterias, fundamentalmente ECEH y *Shigella dysenteriae* tipo 1 (20, 37, 47).

En Norte América el serotipo predominante en estos cuadros es ECH O 157: H7.

Esta etiología aparece con mayor frecuencia que en el SUH (37).

Consideraciones Generales

Pese a que ECHE constituye la categoría de E.coli a la que más atención se presta en el denominado primer mundo, debido a su participación en los síndromes anteriormente expuestos y a la explosividad de presentación de los brotes, en los países en los que se encuentra su verdadera incidencia es en países en vías de desarrollo.

En lo referente a su control, dado su estrecho vínculo a alimentos confeccionados con carne de res molida y luego sometidas a deficiente cocción, la OMS ha establecido diferentes normativas que van desde la erradicación de estas carnes, hasta las regulaciones para su adecuada oferta al consumidor (Documentos WHO/FNU/FOS/94.5; citado en la bibliografía 28) y métodos de control más eficientes en las investigaciones higiénico-sanitarias a los alimentos, fundamentalmente los cárnicos de origen bovino, las leches y derivados lácteos (48).

Un aspecto ya confirmado es el mayor riesgo de SUH en pacientes tratados con antibióticos, fundamentalmente con sulfaprim (43). Concentraciones subletales del mismo incrementan la producción VT **in Vitro**. (49).

Los antiperistálticos no se deben aplicar en pacientes con diarrea sanguinolenta u otros cuadros entéricos debidos a ECEH o **Shigella dysenteriae** tipo 1. Su uso incrementa la severidad de las manifestaciones neurológicas en las gastroenteritis que transitan a SUH (50).

Si ECEH es una consecuencia de este ecosistema de finales de siglo, o el resultado de los adelantos de los métodos diagnósticos contemporáneos, es algo por ver, lo cierto es que hay que prestarle la atención que merece.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Barreto G, Jiménez O, Díaz S. E. Coli verotoxigénico (VTEC): una nueva variedad; un nuevo riesgo. Rev Pord Animal. 1997;(10):5-26.
2. Whittam TS, Wolfe ML, Wachmut H. Clonal relationships among E Coli strains that cause hemorrhagic colitis and infantile diarrhea. Infect Immun. 1963;61(51):1619-1629.
3. Pierard OP. Infection with verotoxin-producing E Coli. Acta Clin Belg. 1992;47(6):387-396.
4. Dorn CR, Francis DH, Angrick EJ. Characteristics of Vero cytotoxin producing E Coli associated with intestinal colonization and diarrhea in calves. Vet Microbiol. 1983;36:149-159.
5. Blanco J, Blanco M. ETEC, NCEC y VTEC de origen humano y bovino, Patogénesis, epidemiología y diagnóstico microbiológico. Galicia: Servicio de Publicaciones Diputación Provincial San Marcos; 1993.
6. Blanco JE, Blanco M, Blanco J. ETEC, VTEC en alimentos y muestras clínicas: Papel de los animales como reservorios de cepas patógenas para el hombre. Microb SEM. 1995;11:97-110
7. Wray C, McLaren I, Person GR. Occurrence of attaching and effacing lesions in the small intestine of calves experimentally infected with bovine isolated of VTEC. Veterinary Record. 1989;125:365-368.
8. Beutin L, Prada J. Enterohemolysin , a new type of hemolysin produced by some strains of EPEC. Microbiol Hyg. 1988;267:576-588.
9. Beutin L, Montenegro M. Close association of verotoxin (Shiga-like toxin) production with enterohemolysin production in strains of E Coli. Jr Clin Microbiol. 1989;27:2559-2564.
10. Beutin L. The different hemolysins of E Coli. (Minireview). Med Microbiol Immunol. 1991;180:167-182.
11. Barreto G. *E coli* un reto tras 111 años de estudio. AMC. 1997;1(1):6

12. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. E Coli O 157 H7 and the Hus. England Journal Medicine. 1995;33:364-368.
13. Blanco J, Blanco M, Escribano A. VTEC y el SUH. Aspectos clínicos y microbiológicos . An Esp Pediatr. 1995;42:9-19.
14. Bell BP, Goldoft, M, Griffin, PM. A multistate outbreak of E Coli O 157: H7 associated bloody diarrhea and HUS from hamburgers. JAMA. 1994;272:1349-1353.
15. Preiksaitis HG, Pham DH. Hemorrhagic colitis caused by E Coli O157: H7 unusual ultrasonographic and computed tomography findings. Can Assoc Radiol J. 1992;43(6):451-453.
16. Sanada M, Okano H. Electrocardiographic study of sinus bradycardia associated with ECEH O157: H7 infection. Juncan. 1993;41(7):653-657.
17. Hamano S, Nakamishi Y, Nara T. Neurological manifestations of hemorrhagic colitis in the outbreak of E Coli O157: H7 infection en Japan. Acta Paediatr. 1993;82(5):454-458.
18. Mallet L, Verdier D. Should subdivision of regressive ischemic colitis be envisaged?. Ann Gastrocultivol Hepatol. 1992;28(4):194-198.
19. Kishida T, Sato J, Fujimori S. An endoscopic study of antibiotic associated hemorrhagic colitis. Zasshi. 1992;59(61):450-456.
20. Karmali MA. infection by verotoxin-producing E Coli. Cin Microbiol Rev. 1989;2:15-38.
21. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, Hemorrhagic colitis associated with a rare E Coli sertype. N Engl J Med. 1983;308:681-688.
22. Tzipori S, Wachsmuth IK, Chapman C. The pathogenesis of hemorrhagic caused by E Coli O157: H7 in gnotobiotic piglets. J Infect Dis. 1986;154:712-716.
23. Wadolkowski EA, Burris JA, O'Brien AD. Mouse model for colonization and disease caused by ECEH O 157: H7. Infect Immun. 1990;58:3959-3965.
24. Minami J, Katayama S, Matsushita O. Enterotoxic activity of enterotoxin in rabbit intestinal loops. Infect Immun. 1994;62(1):172-177.
25. Will LA. Controlling food-borne infection. Libro de discursos de la Escuela Agrotécnica Internacional en Cuba 1995. Ed. ME. Mesinger, Agroservices Foundation.1995. P. 104-106.
26. Will LA. Rabies and other zoonotic disease effects on animal production. Libro de discursos de la Escuela de Agrotécnica en Cuba 1995; Ed. ME. Mesinger , Agroservices Foundation 102-103, 1995.
27. Sharp JCM, Coia JE, Curnow J. E coli O 15 infections in Scotland. J Med Microbiol. 1994;40:3-9.

28. Takeda Y. Enterohemorrhagic E Coli. Health Statistics Quartely. 1997; 50(1-2):74-80.
29. Rowe PC, Orbine E, Ogborn M. Epidemic E Coli O157: H7 gastroenteritis and hemolytic uremic syndrome in a Canadian inuit community. J Pediatr. 1994;124(1):21-26.
30. Robins Browne R. EHEC. An emerging food-borne pathogen with serious consequences. Medical Journal Aust. 1995;9(2):511-512.
31. Robson WL, Luengo AK, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome. Curr Prob Pediatr 1993;23:16-33.
32. Blanco J, Blanco M. VTEC y el síndrome urémico hemolítico: Aspectos clínicos y microbiológicos. An Esp Pediatr. 1995;42:9-19.
33. Nakajima M, Yoshioka A. Diagnosis and clinical features of hemolytic uremic syndrome. Nippa Riusho. 1993;51(1):210-214.
34. Tinazpete K, Akkok N, Tinazpete B. Hemolytic uremic syndrome (HUS): a clinicopathological study of 15 cases. Turk J Pediatr. 1993;35(1):23-26.
35. Borsa Dorion A, Galloy MA, Andre JL. Ultrasonographic aspects of hemolytic uremic syndrome in children. J Radiol. 1992;73(10):543-545.
36. Terada H. Hemolytic uremic syndrome. Nippon Rinsho. 1993;51(1):1993-1997.
37. Newburg DS, Chaturvedi P, López EL. Susceptibility to hemolytic uremic syndrome related to erythrocyte glycosphingolipid patterns. J Infect Dis. 1983;168(2):476-479.
38. Fitzpatrick MN, Walters MD, Trompeter RS, Atypical (non -diarrhea -associated) hemolytic uremic syndrome childhood . J Pediatr. 1993;122(4):532-537.
39. Torra R, Poch E, Torras A. Pulmonary hemorrhage as a clinical manifestation of HUS associated with mitomycin C therapy. Chemotherapy. 1993;39(6):453-456.
40. Cervero Martí A, Martín J, Pérez Paya A. Hemolytic uremic syndrome associated with pancreatitis in a HIV-positive patient. Ann Hematol. 1992;65(5):236-237.
41. Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic-uremic syndrome and EHEC. Pediatr Infect Dis J. 1994;13:459-476.
42. Cimolai N, Carter JE, Morrison BJ. Risk factors for the progression of E Coli O 157: H7 enteritis to HUS. J Pediatr. 1990;116:589-592
43. Neild GH. Hemolitic uremic syndrome in practice. Lancet.1994;343:398-341.
44. Kwaan HC. Clinicopathological features of thrombotic thrombocytopenia purpura. Semin Hematol. 1987;24:71-81.
45. Blanco JE, Blanco M, Blanco JE. Coli toxigénicos en alimentos y muestras clínicas de origen humano y animal. Patogénesis y epidemiología. Med Vet. 1996;13:207-221.

46. Karch H, Strockbine NA, O'Brien AD. Growth of E. Coli in the presence of trimethoprim-sulfamethaxole facilitates detection of SLT producing strains by colony blot assay. *Microbiol Lett.* 1986;35:141-145.
47. Cimolai N, Morrison BJ, Carter JE. Risk factors for the central nervous system manifestations of gastroenteritis associated HUS. *Pediatrics.* 1992;90:616-621.

Dr. Guillermo Barreto Argilagos. Universidad de Camagüey. Facultad de Ingeniería Química –Farmacia. Camagüey, Cuba.