

RELEVANCIA DEL PROBLEMA (3 PAG)

El síndrome urémico hemolítico (SUH), descrito por primera vez en 1955 por Gasser y col, es una enfermedad de comienzo agudo con anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia y daño renal, que habitualmente puede seguir o no a un episodio de diarrea con o sin sangre, principalmente en lactantes, y en niños de la primera infancia, pudiendo afectar también a ancianos (Karmali MA, 1989). Las manifestaciones más comunes son: palidez, petequias, hematomas, oliguria, edema, hipertensión arterial, y cambios neurológicos como letargia o convulsiones. (Gianantonio y col, 1964; Comité de Nefrología, 1995).

El SUH está ampliamente distribuido en el mundo (Griffin y col, 1991). En América del Sur el problema se concentra en países del Cono Sur, principalmente Argentina, Chile y Uruguay (López *et al.*, 2000). En Chile y Uruguay las tasas son similares a las comunicadas por los países industrializados.

Sin embargo, en Argentina el SUH es endémico, y constituye la primera causa pediátrica de insuficiencia renal aguda y la segunda de insuficiencia renal crónica, siendo además responsable del 20% de los trasplantes renales en niños y adolescentes. Se producen alrededor de 300 a 400 casos nuevos por año con un importante subregistro, acumulándose más de 7.000 casos desde 1965 hasta el presente (Comité de Nefrología, 1995). En Argentina, la letalidad durante el período agudo es del 3 al 5%, debido al diagnóstico precoz de la enfermedad, la instauración temprana de la diálisis peritoneal en los casos con oliguria severa o anuria y el manejo de la anemia hemolítica. Del resto de los pacientes y superada la fase aguda, el 60% se recupera sin tener secuelas, después de dos ó tres semanas de hospitalización. Un 5% de los niños desarrolla una insuficiencia renal crónica requiriendo, en pocos años, procedimientos de hemodiálisis permanente o trasplante renal. Otro 30% continúa con microhematuria y grados variables de proteinuria que pueden durar décadas (Spizzirri *et al.*, 1997). Esta patología implica grandes costos económicos para el sistema de salud, lo cual tiene un impacto importante en los países en desarrollo.

En Abril de 2000 (Resolución N° 346/00), el Ministerio de Salud estableció la notificación obligatoria al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, con modalidad semanal e inclusión en la Planilla C2 (diagnósticos médicos). En el año 2003, la tasa de hospitalización fue de 11,5 casos por cada 100.000 niños menores de 5

años, la más alta del mundo. La letalidad en la fase aguda fue del 4,2% (www.msal.gov.ar).

Los niños afectados son fundamentalmente menores de 5 años, de ambos sexos, eutróficos, de buenas condiciones higiénico-sanitarias. En la mayoría de estos niños la diarrea que caracteriza al período prodrómico es el primer episodio de sus vidas. La enfermedad está distribuida en todo el país, pero la frecuencia es mayor en las provincias del centro y sur durante los meses cálidos, aunque se registran casos durante todo el año.

La forma típica de SUH está asociada a infecciones causadas por *Shigella dysenteriae* serotipo 1 y *Escherichia* productor de toxina Shiga (STEC) (Karmali MA, 1989; Paton JC & Paton AW, 1998; Proulx F y col, 2001). En estudios realizados para establecer la etiología del SUH en niños argentinos (López *et al.*, 1989; Miliwebsky *et al.*, 1999), se encontraron evidencias acumulativas de infección por STEC en el 60% de los casos, siendo O157:H7 el serotipo más frecuente. *Shigella dysenteriae* tipo 1, también fue asociado a casos de SUH en otros países, no ha sido aislado en nuestro país.

Los rumiantes en general, y el ganado vacuno en particular, han sido señalados como los principales reservorios de STEC. Estudios de prevalencia realizados en distintos países, incluyendo aquellos realizados por este grupo de investigación (Ørskov *et al.*, 1987; Parma *et al.*, 2000; Gioffré *et al.*, 2002, Meichtri, 2004), confirmaron el rol del ganado vacuno como reservorio.

La transmisión se realiza a través del consumo de alimentos contaminados, principalmente elaborados a base de carne picada y también leche no pasteurizada. Este grupo de investigación ha establecido por primera vez en Argentina, la asociación entre un caso de SUH y el consumo de hamburguesas caseras (Rivas *et al.*, 2003). La contaminación fecal de agua y otros alimentos (embutidos fermentados, yogur, quesos, mayonesa, papas, lechuga, brotes de soja y alfalfa, jugos de manzana no pasteurizados, entre otros), y la contaminación cruzada durante la preparación de los alimentos han sido señaladas como rutas de infección. Otras formas de transmisión son: el contacto directo del hombre con los animales, y persona a persona por la ruta fecal-oral, pues la dosis infectiva es muy baja, menos de 100 bacterias pueden causar enfermedad. En un estudio realizado preliminarmente, hemos demostrado que los familiares de pacientes con SUH están usualmente infectados por STEC y que la transmisión persona a persona

puede jugar un papel importante en la alta incidencia de la enfermedad en nuestro país (Rivas et al., 1993)

Mecanismos fisiopatogénicos del SUH: La bacteria coloniza el intestino, y comienza a producir la toxina Shiga (Stx) que pasa a la circulación y se une a su receptor específico (globotriaosil ceramide, Gb3) presente fundamentalmente en el endotelio del glomérulo renal y el epitelio tubular, donde es internalizada y produce la muerte celular por inhibición de la síntesis proteica. Si bien la Stx es el factor patogénico esencial para el desarrollo de la enfermedad, hay importantes evidencias de que los factores de virulencia de la bacteria que le permiten colonizar el epitelio intestinal y desencadenar una fuerte reacción inflamatoria son absolutamente necesarios, para el desarrollo de la forma completa de SUH.

Tratamiento del SUH:

- En la etapa aguda: diálisis peritoneal durante la fase aguda, es actualmente el único tratamiento utilizado en el SUH, el cual ha logrado disminuir la mortalidad a un 4%. Las intervenciones farmacológicas en la terapia del SUH han sido empíricas y limitadas. Así, el uso de anticoagulantes y antitrombóticos no ha dado resultado (Karmali MA, 1989), y los antibióticos son contraindicados por la ineficacia, por generar efectos inflamatorios contraproducentes o inducir en la bacteria al fago productor de toxina (Paton & Paton, 1998). Desde hace unos años se están ensayando distintas maneras de bloquear la unión de la Stx a las células endoteliales, ya que es éste el paso inicial de una compleja cascada de eventos que conduce a la microangiopatía característica. Se han ensayado análogos de receptores por vía oral (Synsorb), para bloquear la toxina producida en el intestino. Sin embargo, no se obtuvieron los resultados esperados, aparentemente porque cuando comienza la diarrea sanguinolenta, la Stx ya ha pasado a la circulación sistémica (Karmali MA, 2004). Actualmente se están desarrollando a nivel experimental distintos análogos sintéticos para ser suministrados por vía sistémica. Otra aproximación, que ha arrojado interesantes resultados en modelos animales, ha sido el bloqueo de la toxina por inmunización activa o pasiva (Karmali,2004).

- En la etapa crónica: Si bien el 60% de los niños afectados cura sin secuela (Gianantonio et al.,1973), (Spizirri et al., 1997) entre el 20 y 25% quedan con secuela de

enfermedad renal que se expresa con proteinuria de intensidad variable y/o hipertensión arterial. Estos niños deben cumplir un tratamiento dietético controlado en proteínas y sal. Algunos de ellos necesitan el agregado de inhibidores de la enzima de conversión (ECA) como el enalapril, para disminuir la proteinuria, controlar las cifras de tensión arterial y enlentecer la progresión a la insuficiencia renal crónica e incluso evitarla (Caletti et al., 2004).

Se aconseja por lo tanto continuar bajo control del nefrólogo pediatra por lo menos una vez por año hasta que sea dado de alta o, de acuerdo con la edad, derivado al médico de adultos.