www.nefrologialatinoamericana.com
ISSN: 2444-9032

Nefrología Latinoamericana

Consenso latinoamericano de síndrome hemolítico urémico atípico 2025

Suplemento 2 · 2025

PERMANYER
www.permanyer.com

SLANH
SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN
SOCIEDADE LATINOAMERICANA DE NEFROLOGIA E HIPERTENSÃO

11585ACHI251

Nefrología Latinoamericana

PERMANYER

Check for updates

SUPLEMENTO 2025

Consenso latinoamericano de síndrome hemolítico urémico atípico

Latin American consensus on atypical hemolytic uremic syndrome

John F. Nieto-Ríos[1,2,3], Diana C. Bello-Márquez[1,4], Luis E. Morales-Buenrostro[1,5], Pilar Musalem[1,6,7], María H. Vaisbich[1,8], Rita M. Fortunato[1,9], Benjamín Gómez-Navarro[1,10], Darío Jiménez-Acosta[1,11], Rafael A. Maldonado[1,12], Hernán Trimarchi[1,13] y Jorge Rico-Fontalvo[1,14]*

[1]Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión arterial SLANH, Ciudad de Panamá, Panamá; [2]Departamento de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia; [3]Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia; [4]Departamento de Nefrología, Hospital Concejo de Medellín, Clínica AUNA, Asociación Colombiana de Nefrología Pediátrica, Medellín, Antioquia, Colombia; [5]Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Clínica de Nefrología de Trasplante, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; [6]Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Chile; [7]Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile; [8]Nefrología Pediátrica, Universidad Federal de São Paulo, Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil; [9]Departamento de Nefrología, Hospital Alemán, Servicio de Trasplantes, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina; [10]Departamento de Nefrología, CETRAJAL, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; [11]Departamento de Nefrología, Hospital Enrique Garcés, Nefrología Crítica DIALNEF, División de Nefrología, Hospital Metropolitano, Escuela de Medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; [12]Servicio de Nefrología y Trasplante, Clínica Privada Vélez Sarsfield, Unidad Académica CPVS, Escuela Posgrado de Nefrología, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; [13]Servicio de Nefrología y Equipo de Trasplante Renal, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; [14]Facultad de Medicina, Departamento de Nefrología, Universidad Simon Bolivar, Barranquilla, Colombia

Resumen

El síndrome hemolítico urémico atípico primario es una microangiopatía trombótica relacionada con una alteración en la regulación de la vía alterna del complemento, caracterizada por daño endotelial difuso, hemólisis microangiopática y compromiso orgánico multisistémico, ocasionando una alta morbimortalidad. Su diagnóstico diferencial incluye la púrpura trombocitopénica trombótica, el síndrome hemolítico urémico relacionado con la toxina Shiga y las microangiopatías trombóticas secundarias. En su evaluación son fundamentales la medición de la actividad de la enzima ADAMTS-13, la determinación de la toxina Shiga en materia fecal o con pruebas moleculares que identifiquen las bacterias productoras de esta toxina, el estudio de enfermedades sistémicas que causan microangiopatías trombóticas y la realización de pruebas genéticas de la regulación de la vía alterna del complemento. El tratamiento de elección es la inhibición de la fracción C5 del complemento con fármacos como el eculizumab y el ravulizumab. El pronóstico depende de un diagnóstico temprano y de un tratamiento oportuno. En Latinoamérica, este síndrome ha sido escasamente estudiado y hay pocos consensos que unifiquen los criterios de evaluación y manejo.

Palabras clave: *Microangiopatías trombóticas. Síndrome hemolítico urémico atípico. Intercambio plasmático. Eculizumab. Ravulizumab.*

***Correspondencia:**
John F. Nieto-Ríos
E-mail: johnfredynieto@gmail.com

Fecha de recepción: 11-08-2025
Fecha de aceptación: 29-09-2025
DOI: 10.24875/NEFRO.M25000070

Disponible en internet: 28-10-2025
Nefro Latinoam. 2025;Supl 2:1-30
www.nefrologialatinoamericana.com

2444-9032/© 2025 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Abstract

Primary atypical hemolytic uremic syndrome is a thrombotic microangiopathy associated with altered regulation of the alternate complement pathway. It is characterized by diffuse endothelial damage, microangiopathic hemolysis, and multisystem organ involvement, causing high morbidity and mortality. Its differential diagnosis includes thrombotic thrombocytopenic purpura, Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome, and secondary thrombotic microangiopathies. Its evaluation includes measuring ADAMTS-13 enzyme activity, determining Shiga toxin in fecal matter, or using molecular tests to identify the bacteria that produce this toxin. Its evaluation also includes the study of systemic diseases that cause thrombotic microangiopathies and performing genetic testing for regulation of the alternate complement pathway. The treatment of choice is inhibition of the C5 fraction of complement with drugs such as eculizumab and ravulizumab. The prognosis depends on early diagnosis and timely treatment. In Latin America, this syndrome has been poorly studied, and there is little consensus that unifies evaluation and management criteria.

Keywords: *Thrombotic microangiopathies. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Plasma exchange. Eculizumab. Ravulizumab.*

Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de enfermedades sistémicas caracterizadas por la presencia de anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria, trombocitopenia y falla multisistémica, y se clasifican en primarias y secundarias. Las primarias hacen referencia a procesos relacionados con una fisiopatología conocida y un tratamiento específico; dentro de estas destaca la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), el síndrome hemolítico urémico relacionado con bacterias productoras de toxina Shiga (SHU STEC) y el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) primario. Las MAT secundarias están asociadas a causas que lesionan el endotelio o amplifican la vía alterna del complemento, como infecciones, medicamentos, tóxicos, trastornos hemodinámicos, neoplasias malignas sólidas o hematológicas, trastornos del metabolismo, procesos autoinmunitarios, alteraciones del embarazo, complicaciones de los trasplantes, etc. El SHUa primario también se denomina microangiopatía trombótica mediada por complemento. En Latinoamérica, el SHUa ha sido pobremente estudiado y existen pocos consensos sobre su abordaje de estudio y tratamiento. Por tal razón, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) mostró interés por la realización de un consenso latinoamericano de SHUa para unificar criterios sobre la evaluación y el manejo de esta enfermedad.

Metodología

La SLANH convocó a expertos en SHUa de Colombia, México, Ecuador, Brasil, Argentina y Chile para la realización del consenso. Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura sobre SHUa en las bases de datos Cochrane, PubMed, Lilacs, L·OVE, Scopus, OpenGrey y MedRXiv. Se incluyeron estudios de cohortes, de casos y controles, transversales, ensayos clínicos, revisiones y guías de práctica clínica relacionados con el manejo de pacientes con SHUa. Se realizaron 12 reuniones virtuales en las que se analizaron y aprobaron por metodología Delphi cada uno de los subtemas del consenso.

Definición de microangiopatía trombótica

Las MAT son un grupo de enfermedades que cursan con daño endotelial difuso de pequeños vasos sanguíneos, con la formación de trombos ricos en plaquetas, lo cual genera anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e isquemia de los órganos perfundidos por los vasos afectados[1-4].

Generalidades de la microangiopatía trombótica

Una MAT es una emergencia médica que implica isquemia de uno o varios órganos, producida por diversas causas que afectan el endotelio vascular, y puede ser de presentación aguda, subaguda o crónica, y tener un compromiso localizado o sistémico[3,4].

Histológicamente, la MAT se caracteriza por inflamación endotelial de arteriolas y capilares, con desprendimiento de células endoteliales, acumulación de material inflamatorio y formación de microtrombos en la luz vascular con obstrucción e isquemia tisular con progresión a la necrosis cuando no se resuelve[3,4]. Clínicamente, la MAT sistémica se manifiesta con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño multiorgánico, destacando el compromiso renal, neurológico, cardiovascular y gastrointestinal[1-4].

Los marcadores serológicos de una MAT sistémica son trombocitopenia o descenso de las plaquetas más de un 25% con respecto a los valores previos, aunque en el 25% de los casos las plaquetas están normales; anemia hemolítica microangiopática caracterizada por una prueba de Coombs directa negativa, elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH), consumo de haptoglobina y presencia de esquistocitos en sangre periférica, con frecuencia acompañada de reticulocitos corregidos > 2.5% y elevación de la bilirrubina indirecta. La MAT sistémica cursa con pruebas de coagulación y fibrinógeno normales, lo cual permite diferenciarla de la coagulación intravascular diseminada (CID)[1,3,4].

Clasificación etiológica de la microangiopatía trombótica

La MAT siempre debe ser diferenciada de la CID, enfermedad muy similar en la cual existe una coagulopatía de consumo que se caracteriza por prolongación progresiva de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina), disminución del fibrinógeno, elevación del dímero D y aumento de los productos de degradación de la fibrina[1,3-7]. Aplicar una puntuación de CID como la de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) facilita distinguir la CID de la MAT, teniendo en cuenta que ≥ 5 puntos sugiere una CID[7] (Tabla 1). En los casos dudosos se debe repetir a las 6 horas, tiempo en el cual la CID se manifestará si previamente no se había detectado.

Otros diagnósticos diferenciales de la MAT son la púrpura trombocitopénica inmunitaria o idiopática, la trombocitopenia inducida por heparina, la linfohistiocitosis hemofagocítica (síndrome hemofagocítico), la glomerulonefritis rápidamente progresiva, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la sepsis, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, la esclerodermia y la vasculitis de pequeño vaso[1] (Tabla 2). Sin embargo, varias de estas enfermedades pueden complicarse con MAT secundaria, situación clínica en la cual existiría una sobreposición de ambas.

Clasificación de la microangiopatía trombótica

El síndrome de MAT es causado por múltiples patologías que deben ser identificadas de forma precoz con el fin de realizar un tratamiento dirigido y oportuno para disminuir el daño multiorgánico producto de la isquemia de órganos. Para facilitar el abordaje diagnóstico, la MAT se clasifica en primaria o secundaria, congénita o adquirida, de causa conocida o idiopática, de afectación localizada o sistémica, y de evolución aguda, subaguda o crónica[1,3,4,8]. La clasificación y la definición de la MAT están en constante evolución para unificar criterios, mejorar su entendimiento y facilitar la investigación[9]. Se ha propuesto que toda MAT se denomine añadiendo la causa que la produce, pero esto aún no ha sido aceptado universalmente[9].

La MAT primaria hace referencia a una MAT con fisiopatología claramente conocida, sin una causa secundaria que la explique y con una evolución conocida, un tratamiento específico y un pronóstico definido[1,4,10]. Las MAT primarias hasta ahora conocidas son la PTT, la cual a su vez puede ser congénita (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirida; el SHU STEC (también conocido como síndrome hemolítico urémico típico); y el SHUa primario (también conocido como síndrome hemolítico mediado por complemento o MAT mediada por complemento), el cual también puede ser congénito (por alteración genética en la regulación del complemento) o adquirido (por anticuerpos dirigidos contra los reguladores de complemento)[1,5,10-12].

Las MAT secundarias hacen referencia a causas relacionadas con el síndrome de MAT que no son explicadas por una causa primaria y que tienen una causa directa claramente definida[1,4-6,8,10-14]. Dentro de las causas secundarias destacan las infecciones de todo tipo (bacterianas, virales, parasitarias, fúngicas, micobacterianas), las enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido catastrófico, esclerodermia), las neoplasias malignas de órgano sólido (tumores diseminados de mama, colon, estómago, pulmón, páncreas, etc.), las neoplasias malignas hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias), algunos fármacos (inhibidores de la calcineurina [ICN], inhibidores de mTOR *[mammalian Target of Rapamycin],* agentes quimioterapéuticos, inhibidores de factores de crecimiento del endotelio vascular, anticoagulantes, quinina, etc.), tóxicos (cocaína), causas relacionadas con el trasplante de órgano sólido o hematopoyético, complicaciones del embarazo (preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP *[hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets]*, alteraciones metabólicas (acidemia metilmalónica) y trastornos hemodinámicos (hipertensión maligna, disección de aorta, dispositivos intravasculares)[1,4-6,8,11-16] (Tabla 3). Sin embargo, en el debut de una MAT es difícil establecer una causa específica y puede existir sobreposición entre un SHUa y una MAT secundaria[5,8,13,14]. Es de anotar que un SHUa previamente no identificado puede

Tabla 1. Puntuación para el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada según la International Society on Thrombosis and Haemostasis

Evaluación del riesgo				
¿Tiene el paciente una anemia hemolítica microangiopática no inmunitaria con falla multiorgánica? Sí: continúe No: no use este algoritmo				
Exámenes de laboratorio				
Recuento de plaquetas (× 10^9/l)	> 100 = 0	100 a 50 = 1	< 50 = 2	
TP prolongado (s)	< 3 s = 0	3-6 s = 1	> 6 s = 2	
Fibrinógeno (mg/dl)	≥ 100 = 0	< 100 = 1		
Dímero D (µg/ml)	< 0.5 = 0	0.5 a 1 = 1	1-2 = 2	> 2 = 3
Calcular				
≥ 5: compatible con CID, repetir diariamente < 5: compatible con MAT				

CID: coagulación intravascular diseminada; MAT: microangiopatía trombótica; TP: tiempo de protrombina.
Adaptada de Toh CH et al.[170]

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales de microangiopatía trombótica

Patología	Características
Púrpura trombocitopénica inmunitaria o idiopática	Trombocitopenia de origen autoinmunitario no explicada por otras causas
Trombocitopenia inducida por heparina	Exposición a heparinas, aparición de trombocitopenia, eventos trombóticos y documentación de anticuerpos contra el factor plaquetario 4
Linfohistiocitosis hemofagocítica (síndrome hemofagocítico)	Fiebre, hiperferritinemia, citopenias, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, actividad NK disminuida o ausente, CD25 soluble elevado y hemofagocitosis demostrada en médula ósea, adenopatías o bazo
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Lesión renal aguda de rápida evolución (días o semanas) con proteinuria y hematuria glomerular, con o sin hemorragia alveolar; biopsia renal con semilunas en más del 50% de los glomérulos.
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Anemia hemolítica crónica o recurrente con prueba de Coombs directo negativo, citopenias, trombosis en sitios inusuales, lesión renal aguda recurrente, hemoglobinuria, hipertensión pulmonar, citometría de flujo de alta sensibilidad positiva para clonas de células deficientes en glicosilfosfatidilinositol
Sepsis	Respuesta inflamatoria sistémica con evidencia de una infección más disfunción multiorgánica
Lupus eritematoso sistémico	Compromiso multiorgánico con anticuerpos positivos (ANA, ENA, anti-DNA), hipocomplementemia C3 y C4, anemia hemolítica autoinmunitaria Coombs positivo, glomerulonefritis con biopsia que documenta nefritis lúpica
Síndrome antifosfolípido	Trombocitopenia, trombosis, pérdidas fetales, anticuerpos antifosfolípidos positivos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti-B2 glucoproteína).
Crisis renal de esclerodermia	Esclerosis de piel, hipertensión pulmonar, emergencia hipertensiva, lesión renal aguda, anticuerpos Scl-70
Vasculitis de pequeño vaso	Glomerulonefritis rápidamente progresiva con compromiso pulmonar, neurológico o de senos paranasales con ANCA positivos (cANCA [PR3] o pANCA [MPO])

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos; ENA: anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3.
Elaborada por los autores.

Tabla 3. Causas secundarias de microangiopatía trombótica

Etiología		Ayudas diagnósticas
Infecciones	Bacterianas	Coloraciones especiales; cultivos de aerobios, hongos, micobacterias; examen directo por PCR, cargas virales, biopsias
	Virales	
	Parasitarias	
	Fúngicas	
	Micobacterianas	
Enfermedades autoinmunitarias	Lupus eritematoso sistémico	ANA, ENA, anti-DNA, anticardiolipinas, anticuerpos antifosfolípidos, anti-Scl-70, anticoagulante lúpico, complemento C3 y C4
	Síndrome antifosfolípido catastrófico	
	Esclerodermia	
Neoplasias malignas de órganos sólidos	Tumores diseminados de mama, colon, estómago, pulmón, páncreas, etc.	Biopsias dirigidas, tomografía computarizada, resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones, marcadores tumorales
Neoplasias malignas hematológicas	Mieloma múltiple	Aspirado de médula ósea, electroforesis de proteínas, inmunofijación, citometría de flujo, biopsias e imágenes diagnósticas
	Linfomas	
	Leucemias	
Fármacos	Inhibidores de la calcineurina	Historia clínica de medicamentos recibidos
	Inhibidores de mTOR	
	Agentes quimioterapéuticos	
	Inhibidores de factores de crecimiento del endotelio vascular	
	Anticoagulantes	
Tóxicos	Cocaína	Historia clínica de consumo y detección de tóxicos en orina
Relacionadas con trasplante de órgano sólido o hematopoyético	Rechazo humoral	Anticuerpos específicos de donante, biopsia del injerto, búsqueda activa de infecciones oportunistas, historia clínica de inmunosupresores recibidos, crisis hipertensiva
	Infecciones oportunistas	
	Inmunosupresores	
	Crisis hipertensiva	
Complicaciones del embarazo	Preeclampsia	Hemograma, transaminasas (AST, ALT), lactato deshidrogenasa, creatinina, proteínas en orina
	Eclampsia	
	Síndrome HELLP	
Alteraciones metabólicas	Acidemia metilmalónica	Aminoácidos en plasma y ácidos orgánicos en orina
Causas hemodinámicas	Hipertensión maligna	Ecocardiograma, angiotomografía, monitoreo de la presión arterial
	Disección de aorta	
	Dispositivos intravasculares	

ALT: alanina aminotransferasa; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; ENA: anticuerpos contra antígenos antinucleares extraíbles; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets;* PCR: reacción en cadena de la polimerasa.
Elaborada por los autores.

ser desencadenado por una causa de MAT secundaria, lo cual se debe sospechar cuando al tratar la causa secundaria no se resuelve la MAT, situación en la que los estudios genéticos son mandatorios para identificar posibles mutaciones en los componentes de la vía alterna del complemento. Aun así, después de un estudio sistemático exhaustivo, hay un grupo de MAT que quedan clasificadas como SHUa primario sin mutación identificada, diagnóstico que se debe tener muy en cuenta por el riesgo de recurrencias y recaídas en el postrasplante[8,14,17,18].

En el abordaje diagnóstico de una MAT siempre debe medirse de inicio la actividad de la enzima ADAMTS13 *(A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13),* también conocida como proteasa de clivaje del factor Von Willebrand), y si su valor está por debajo del 10%, el diagnóstico correspondiente es una PTT[1,3,10]. Con la detección de los inhibidores de ADAMTS13 se determina si la PTT es adquirida (inhibidores presentes) o congénita (sin inhibidores, causada por una mutación de la enzima ADAMTS13)[1]. Cuando no se dispone de la medición de la actividad de la enzima ADAMTS13, la realización del PLASMIC *score* o del French *score* puede ayudar a determinar la probabilidad de que esa MAT sea producto de un déficit de la enzima ADAMTS13 o no[1] (Tabla 4). Estos sistemas de puntuación aún no están validados en pediatría[1,19,20].

Igualmente, en el debut de una MAT es necesario realizar pruebas moleculares de detección de *Escherichia coli* productora de toxina Shiga en materia fecal o la medición directa de la toxina, que en caso de ser detectada permitiría el diagnóstico de un SHU STEC[19,20].

Si la actividad de la enzima ADAMTS13 es mayor del 10% y la toxina Shiga en materia fecal es negativa, se debe considerar el diagnóstico de un SHUa o una MAT secundaria[1,5,6,8,12-14,21]. De ahí la importancia de determinar sistemáticamente las causas secundarias y evaluar de entrada la posibilidad de un SHUa[6,13].

Este consenso está dirigido al SHUa o MAT mediada por complemento.

Síndrome hemolítico urémico atípico (microangiopatía trombótica mediada por complemento)

Definición

El SHUa, también denominado SHUa primario o MAT mediada por complemento, está causado por una alteración en la regulación de la vía alterna del complemento, en la cual este, una vez disparado por un estímulo potente (segundo hit), se activa continuamente sin poder ser regulado y ocasiona daño endotelial difuso, formación de microtrombos ricos en plaquetas y falla multiorgánica con compromiso principalmente renal[1,3,5,6,10-12,19,20,22-26].

Epidemiología

El SHUa es una enfermedad rara, con alta morbimortalidad y con un tratamiento efectivo dirigido disponible. Su incidencia es de 1-2 casos por millón de personas y su prevalencia es de 4.9 casos por millón, con diferencias en los reportes según las regiones del mundo; el 50% de los casos ocurren en menores de 18 años[1,5,10,19]. Existen zonas del planeta donde se desconocen su incidencia y prevalencia, como Latinoamérica, África y ciertas áreas de Asia[10].

Clasificación

La MAT mediada por complemento se clasifica en SHUa relacionado con mutaciones o variantes de la vía alterna del complemento o de su regulación (SHUa congénito), que explica aproximadamente el 50% de los casos; SHUa por anticuerpos contra los reguladores del complemento (SHUa adquirido), que se encuentra en el 5-10% de los casos; SHUa por mutaciones o variantes en las vías de la coagulación, en menos del 5% de los casos; y SHUa sin mutaciones identificadas, lo cual ocurre en cerca del 40% de los pacientes afectados[1,5,10,11,19,21,25,27].

Dentro del SHUa con mutaciones identificadas, estas se dividen en variantes en los inhibidores naturales del complemento, como el factor H (CFH), el factor I (CFI) y la proteína cofactor de membrana (MCP o CD46)[1,11,21-24,27-30]; variantes en los activadores del complemento, como el factor C3 (FC3) y el factor B (CFB)[1,11,21-24,27-30]; y variantes en las proteínas relacionadas con el factor H (FRFH), principalmente en FRFH1 y FRFH3[1,11,21-24,27-30]. También existen variantes relacionadas con las vías de regulación de la coagulación, como mutaciones en la diacilglicerol cinasa épsilon (DGKE), el plasminógeno y la trombomodulina[1,11,21-24,27-30]. Esta última molécula es la matriz con la cual se unen el factor H y sus reguladores, siendo responsable de hasta el 10% de los casos de SHUa[31]. En torno al 30% de los pacientes tienen variantes en múltiples moléculas del complemento[1,11,21-24,27-30].

Tabla 4. PLASMIC *score* y FRENCH *score*

Parámetros	PLASMIC		FRENCH	
Recuento de plaquetas < 30 × 10^9/l	No = 0	Sí = +1	No = 0	Sí = +1
Creatinina sérica < 2 mg/dl	No = 0	Sí = +1	No = 0	Sí = +1
Recuento de reticulocitos > 2.5%, haptoglobina indetectable o bilirrubina indirecta > 2.0 mg/dl	No = 0	Sí = +1	No aplica	
Cáncer activo en el último año	No = +1	Sí = 0	No aplica	
Antecedentes de trasplante de órgano sólido o de células madre	No = +1	Sí = 0	No aplica	
VCM < 90 fl	No = 0	Sí = +1	No aplica	
INR < 1.5	No = 0	Sí = +1	No aplica	
	Puntaje	**Probabilidad de PTT**	**Puntaje**	**Probabilidad de PTT**
Interpretación	0-4 puntos	0-4% (probabilidad baja)	0 punto	2% (probabilidad baja)
	5 puntos	24% (probabilidad intermedia)	1 punto	70% (probabilidad intermedia)
	6 a 7 puntos	62 a 82% (probabilidad alta)	2 puntos	94% (probabilidad alta)

INR: *International Normalized Ratio;* PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; VCM: volumen corpuscular medio.
Adaptada de Bendapudi et al.[79]

En el SHUa por anticuerpos contra los reguladores del complemento, los principales reportados son los anti-CFH, con una frecuencia aproximada del 5-10%[1,11,21-24,28,29].

En el SHUa sin variantes identificadas, la vía alterna del complemento está disfuncional, pero no se encuentran mutaciones ni causas secundarias que lo expliquen. Esta es un área de intensa investigación y cada vez se encuentran más mutaciones que previamente no habían sido documentadas. Además, existen polimorfismos genéticos y variantes de significado aún no determinado[1,11,21-24,27-30].

Fisiopatología

El complemento es un componente de la vía innata del sistema inmunitario que comprende un conjunto de proteínas plasmáticas que se activan en cascada para desencadenar respuestas destructivas contra múltiples patógenos, cumpliendo además funciones de opsonización, quimiotaxis, amplificación de la cascada inflamatoria, activación del sistema inmunitario innato y especializado, etc.[1,10,13,21,22,24,25,32].

El sistema del complemento tiene tres vías de activación: vía clásica, que se estimula por anticuerpos; vía de las lectinas de unión a manosa, que se dispara por ciertas bacterias y virus; y la vía alterna, que se encuentra constantemente activada en respuesta a patógenos y afecciones orgánicas, por lo cual es esencial la presencia de factores reguladores que la mantengan controlada[10,31,32].

En enfermedades como el SHUa existe una alteración en la regulación de la vía alterna del complemento que genera una activación constante de esta vía, con la consecuente destrucción de células propias del organismo, principalmente endoteliales, generando así una MAT[1,5,10,32].

Vía alterna del complemento (Fig. 1)

En el hígado se produce continuamente FC3 que circula en la sangre cumpliendo una función de vigilancia mediante hidrólisis espontánea, generando la fracción C3b de forma constante cumpliendo la función de opsonización cuando es requerida. Ante la presencia de infecciones, el FC3 sufre un mayor nivel de hidrólisis

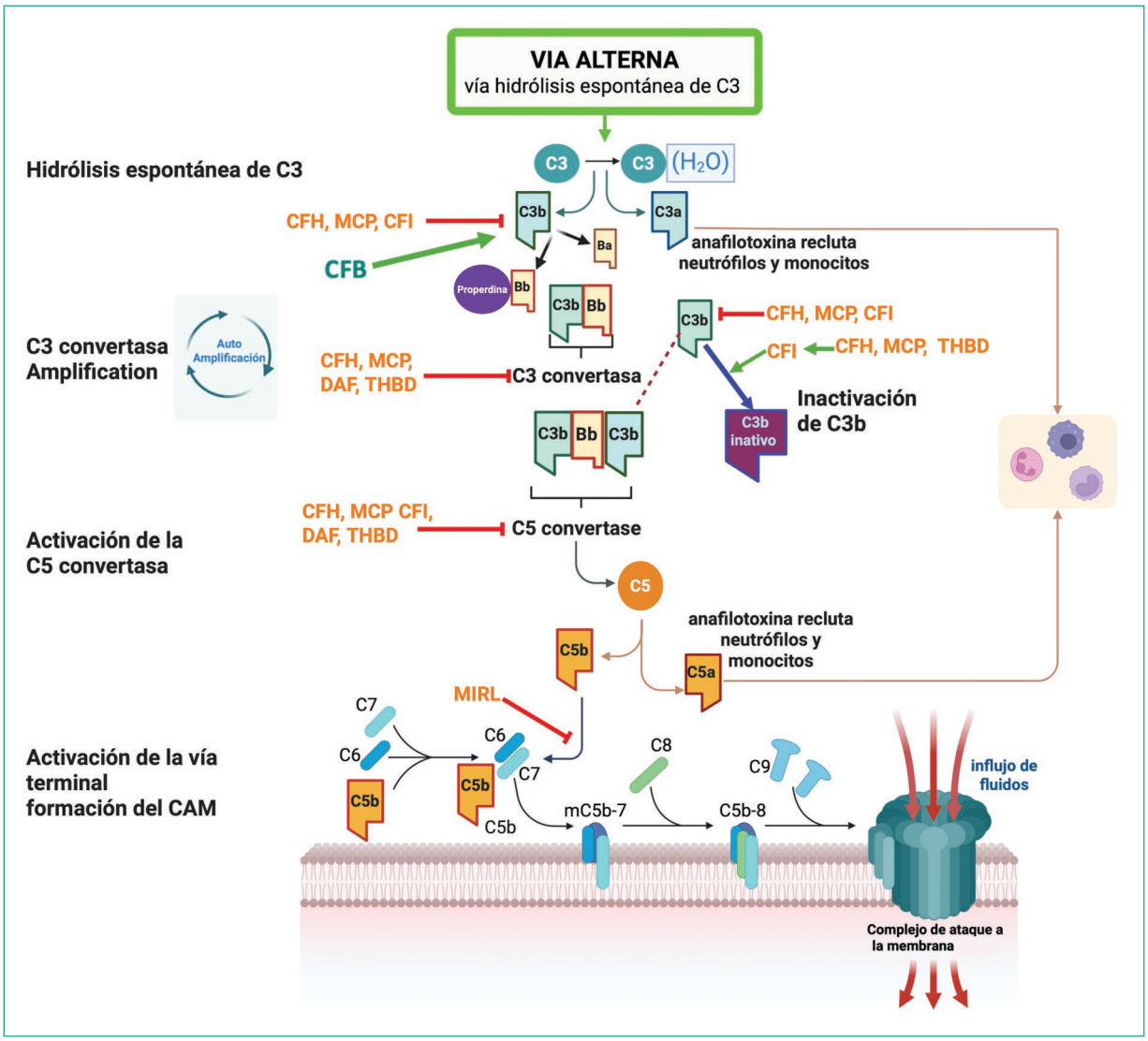

Figura 1. Representación esquemática de la activación y la regulación de la vía alterna del sistema del complemento *(elaborada por los autores).* La activación se inicia con la hidrólisis espontánea de la fracción C3, seguida de una cascada de eventos que culminan en la formación del complejo de ataque a la membrana (CAM). Diversas proteínas reguladoras plasmáticas y de membrana actúan en diferentes etapas para evitar la activación inadecuada del complemento sobre células propias. C3b: fragmento activo de C3; CFB: factor B del complemento; CFH: factor H del complemento; CFI: factor I del complemento; DAF (CD55): factor acelerador de la degradación *(decay accelerating factor);* MCP (CD46): proteína cofactor de membrana; MIRL (CD59): inhibidor de la lisis reactiva mediada por el complemento *(membrane inhibitor of reactive lysis);* THBD: trombomodulina.

y se escinde inmediatamente en C3a y C3b. El C3a es una anafilotoxina que amplifica la señal y atrae una respuesta inflamatoria innata hacia el sitio de la infección. El C3b se pega al patógeno y en presencia del CFB y de properdina forman la convertasa de C3 que autoamplifica la señal para potenciar la hidrólisis de otras moléculas de C3. La unión de dos moléculas de C3b con CFB forma la convertasa de C5, que es una convertasa diferente de la de la vía clásica y la vía de la manosa lecitina, las cuales forman la convertasa de C3 con C2a C4b. La convertasa de C5 escinde el factor C5 circulante en C5a y C5b. Al igual que C3a, el C5a actúa como una anafilotoxina que amplifica la señal y perpetúa la respuesta inflamatoria en el sitio de infección. El C5b se une al patógeno y recluta C6, C7, C8 y C9, formando el complejo de ataque a la membrana C5b-9, el cual forma poros en las membranas de los patógenos y los destruye. Las células

propias del organismo, incluidos glóbulos rojos y células endoteliales, también son expuestas a los efectos destructores de la cascada del complemento; sin embargo, estas células no son destruidas gracias a los inhibidores naturales del complemento que circulan en la sangre, que son orquestados por el CFH con sus respectivos factores relacionados (FRFH1, FRFH3) y con la ayuda de cofactores como CFI, MCP y CD55, teniendo como matriz de engranaje la trombomodulina. La mutación de los inhibidores (CFH, CFI, MCP, trombomodulina, FHFH1, FRFH3) o de los activadores (FC3, CFB), o la presencia de anticuerpos contra los inhibidores (principalmente contra el CFH), ante un estímulo amplificador del complemento, ocasionan una desregulación de la vía alterna del complemento que produce una activación masiva no regulada que lleva a destrucción celular, siendo las células endoteliales las más afectadas, desencadenando de esta forma una MAT[1,2,5,10,13,21,24,32].

La mayoría de los factores activadores e inhibidores del complemento se producen en el hígado, y cuando están mutados son de alto impacto en la producción de SHUa con alto riesgo de recaída de la enfermedad. Estos factores son el FC3, el CFB, el CFH y el CFI. La trombomodulina se produce en el endotelio con riesgo bajo de recaída clínica posterior y en el postrasplante. La MCP (CD46) se produce en las células endoteliales y en los riñones, con menor riesgo de recaída cuando este factor es el que está mutado[1,2,5,10,13,21,24,32].

Manifestaciones clínicas (Fig. 2)

El SHUa puede manifestarse de forma aguda fulminante con falla multisistémica y muerte prematura sin tratamiento; con una presentación subaguda con disfunción progresiva de uno o múltiples órganos; o ser de curso crónico con afectación principalmente renal, que suele cursar con hipertensión maligna sin mayores manifestaciones sistémicas[1,25,26,33].

En la presentación aguda, la enfermedad es disparada por un agente externo (segundo hit), que la mayoría de las veces es una infección principalmente de tipo respiratorio o gastrointestinal[1,5,13,25,26]. Otros posibles desencadenantes son infecciones de todo tipo (virales, bacterianas, parasitarias, fúngicas, micobacterianas), fármacos, tóxicos, cirugías, traumatismos, complicaciones del embarazo, enfermedades inmunitarias, alteraciones metabólicas, alteraciones hemodinámicas (crisis hipertensiva), complicaciones de los trasplantes de órgano sólido o de médula ósea, etc.[1,5,11,13,24]. Todos los disparadores mencionados son amplificadores de la vía alterna del complemento, y en una persona que lo tenga desregulado de base (por alteraciones genéticas o anticuerpos) puede desencadenar la enfermedad[1]. También es posible una activación espontánea sin una causa identificada.

Una vez activada masivamente la vía alterna del complemento, con imposibilidad para su regulación, se produce una MAT sistémica con afección de múltiples órganos:

- Sistema urinario: en el SHUa, el compromiso renal es universal, y de ahí su nombre de síndrome hemolítico urémico. Puede manifestarse con síndrome nefrítico o nefrótico (o ambos), hematuria glomerular, proteinuria de diferentes grados, hipertensión maligna o lesión renal aguda de rápida progresión con requerimiento de diálisis; también es posible la presentación como enfermedad renal crónica con deterioro acelerado. Sin tratamiento, en el seguimiento a largo plazo, más de la mitad de los sobrevivientes quedan con enfermedad renal crónica en estadio 5 con necesidad de terapia dialítica indefinida (enfermedad renal crónica avanzada [ERCA]). Sin tratamiento, más de la mitad de los pacientes presentan recaída de la enfermedad postrasplante con pérdida del injerto renal en más del 50% de los casos, dependiendo de la mutación implicada en la enfermedad[1,5,10,19,21,24,25,34,35].
- Sistema nervioso central: en torno al 50% de los pacientes tienen afectación cerebral con zonas isquémicas o hemorrágicas, con manifestaciones de cefalea, mareos, convulsiones, focalización neurológica, encefalopatía, coma e hipertensión endocraneana[1,5,10,19,21,23-25].
- Sistema digestivo: el SHUa también puede manifestarse con compromiso gastrointestinal en el 30% de los casos, con síntomas de dolor abdominal, disentería, vómito y en ciertos casos complicaciones graves como pancreatitis, necrosis intestinal o necrosis hepática. De ahí la importancia de realizar las pruebas de toxina Shiga para diferenciar el SHU STEC del SHUa, teniendo en cuenta que la presentación clínica puede ser idéntica[1,5,10,19,21,23-25].
- Sistema cardiovascular: este es uno de los sistemas más afectados en el SHUa, lo cual ocurre hasta en el 50% de los casos, impactando negativamente su pronóstico y aumentando la morbimortalidad a corto y largo plazo. Se manifiesta con falla cardiaca congestiva, síndrome coronario agudo (desde angina inestable hasta infarto agudo de miocardio con o sin elevación del ST), arritmias, isquemia de

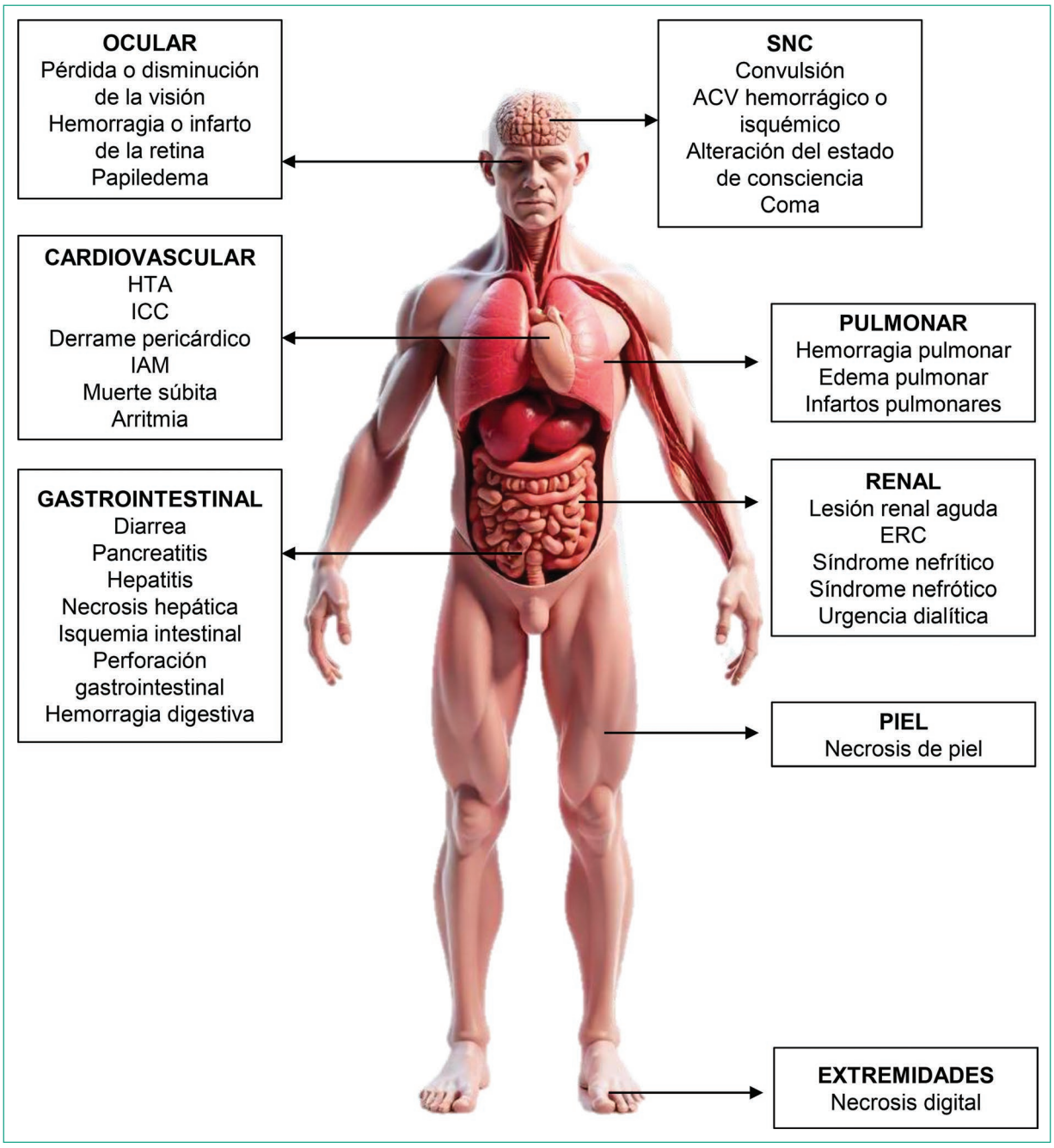

Figura 2. Manifestaciones clínicas del síndrome hemolítico urémico atípico *(elaborada por los autores)*. ACV: accidente cerebrovascular; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; SNC: sistema nervioso central.

extremidades, hipertensión maligna o derrame pericárdico[1,5,10,19,21,23-25,34,36].

- Sistema respiratorio: el edema pulmonar es una complicación frecuente del SHUa, lo cual se ve favorecido por la falla cardiaca aguda con disfunción sistólica o diastólica, hipertensión maligna, insuficiencia renal aguda, soporte transfusional y sobrecarga de líquidos; también existen reportes de hemorragia alveolar difusa hasta en el 5% de los casos[1,5,10,19,21,23-25].
- Sistema ocular: descrito en la literatura hasta en el 5% de los pacientes, ocasionado por lesiones

directas isquémicas o hemorrágicas en la retina por la MAT o por efectos de la hipertensión maligna con la que cursan algunos pacientes[1,5,10,19,21,23-25,37].

Ayudas diagnósticas en el SHUa (Tabla 5)

En toda MAT se recomienda en primer lugar medir la actividad de la enzima ADAMTS13 en suero y determinar la toxina Shiga en materia fecal, y de manera complementaria realizar otras pruebas diagnósticas. Es fundamental realizar una anamnesis completa y una exploración física detallada, y solicitar una serie de exámenes de laboratorio sistemáticos acordes a la situación clínica particular para intentar identificar algunos de los factores antes mencionados[1] (Tabla 3).

Actividad de la enzima ADAMTS13 en suero

Es fundamental tomar las muestras para la medición de la actividad de la enzima ADAMTS13 en suero antes de iniciar el intercambio plasmático terapéutico (IPT). En las instituciones donde no se cuenta con el procesamiento de esta prueba, es posible tomar las muestras de sangre en tubos con citrato de sodio al 3.2% (nunca con anticoagulante EDTA), centrifugar, almacenar a –20 °C y enviar a procesar a centros de referencia, o remitir al paciente con las pruebas tomadas en caso de que se requiera el inicio urgente de tratamiento con plasma fresco congelado (PFC) o IPT[1,25,26]. Es importante resaltar que lo importante en la prueba de determinación de ADAMTS13 es la actividad de la enzima y no sus niveles séricos. Tanto en el SHU STEC como en el SHUa, la actividad de ADAMTS13 usualmente está elevada teniendo en cuenta que ante el daño endotelial se activan la producción y la actividad de esta enzima; sin embargo, el punto de corte para considerar un déficit no grave es superior al 10%[1]. En los casos en que se ha iniciado PFC o IPT previo a la toma de la muestra, es probable obtener valores de la actividad de la enzima ADAMTS13 superiores al 10%, aunque es inusual que superen el 20%; en tales situaciones se recomienda repetir la prueba 24 a 48 horas después[1]. Si la actividad de la enzima ADAMTS13 es inferior al 10% (déficit grave), el diagnóstico es de una PTT y en estos casos es fundamental la medición de los inhibidores contra esta enzima para determinar si la enfermedad es mediada por anticuerpos (PTT adquirida) o sospechosa de causa genética (síndrome de Upshaw-Schulman), lo cual puede confirmarse con el estudio genético de ADAMTS13[1,3].

Determinación de la toxina Shiga en materia fecal

En los pacientes con MAT es muy importante la determinación de la toxina Shiga en materia fecal o la identificación de bacterias productoras de toxina Shiga con pruebas moleculares de acuerdo con la disponibilidad de cada centro (FilmArray Gastrointestinal con panel de STEC). Las muestras de materia fecal se deben tomar idealmente en la primera semana después de iniciada la diarrea; transcurrido este tiempo, la sensibilidad de la detección de la toxina Shiga disminuye. En los adultos sin diarrea podría obviarse esta prueba, dado que la probabilidad de tener toxina Shiga sería muy baja. Sobre todo, esto será de utilidad en países con bajos recursos o poca disponibilidad de la prueba[1,5,11,19,21].

La sospecha diagnóstica de SHUa parte de la identificación de una MAT con actividad de la enzima ADAMTS13 normal (o un PLASMIC *score* < 5) y estudio de STEC en materia fecal negativo[1,5,19,23-26]. En estos casos es muy importante diferenciar una MAT secundaria del SHUa mediado por complemento, lo cual implica evaluar el perfil del paciente que tiene la MAT teniendo en cuenta variables como la edad, el sexo, la etapa reproductiva, la raza, etc., e identificar situaciones clínicas únicas o múltiples, como infecciones, exposición a fármacos, consumo de tóxicos, enfermedades autoinmunitarias, trastornos metabólicos, alteraciones del embarazo, complicaciones de los trasplantes, neoplasias malignas sólidas o hematológicas, y alteraciones hemodinámicas, entre otras[1,5,8,10,11,14,19,23-27]. Estas condiciones pueden producir lesión endotelial directa o activación de la vía alterna del complemento (amplificadores del complemento) y ocasionar la aparición de la MAT[13,27]. También es probable que uno de los amplificadores mencionados previamente dispare la MAT (segundo hit) en una persona predispuesta (sabido o no), por tener variantes en los reguladores o activadores del complemento, o anticuerpos dirigidos contra estos[1,8,10,13,14,27].

Estudios infecciosos

Se deben realizar serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B y sífilis. Además, se buscarán infecciones endémicas según la epidemiología local, como infecciones invasivas por neumococo, tuberculosis, dengue, malaria, leptospirosis o infección por *Clostridium.* En pacientes con inmunocompromiso se recomienda

Tabla 5. Ayudas diagnósticas en el síndrome hemolítico urémico atípico

Enfermedad	ADAMTS 13	Toxina Shiga	Estudio genético	Autoanticuerpos
PTT	< 10%	Negativo	Mutación de *ADAMTS13* en PTT congénita	Inhibidores contra la enzima ADAMTS13 en la PTT adquirida
SHU STEC	> 10%	Positivo	Negativo	Negativo
SHUa	> 10%	Negativo	Mutación en moléculas de la regulación del complemento hasta en el 60% de los casos	Anticuerpos contra el factor H hasta en el 10% de los casos

PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHU STEC: síndrome hemolítico urémico causado por la toxina Shiga de *Escherichia coli;* SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico. *Elaborada por los autores.*

indagar por infecciones oportunistas. Si se tiene sospecha de sepsis, se buscará activamente una infección piógena realizando pruebas moleculares o cultivos de acuerdo con la sospecha clínica, como hemocultivo, urocultivo, cultivo de secreción bronquial, cultivo de colecciones drenadas, cultivo de líquido cefalorraquídeo, etc. También se realizarán pruebas de imagen diagnósticas si existe sospecha de infección localizada o diseminada[1,5,6,8,11-13,20,21,23,25,26].

Pruebas inmunológicas

Las pruebas inmunológicas incluyen medición de complemento sérico C3 y C4, y complemento hemolítico 50 (CH50); búsqueda en suero de autoanticuerpos antinucleares y antinucleares extraíbles (RNP, Sm, Ro, La); anticuerpos anti-dsDNA; anticoagulante lúpico; anticuerpos antifosfolípidos (inmunoglobulina [Ig] M e IgG anticardiolipina); anticuerpos anti-beta-2-glucoproteína (IgM e IgG); anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), como c-ANCA (mieloperoxidasa) y p-ANCA (proteinasa 3, PR3); anticuerpos anti-Scl-70; y anticuerpos anti-CFH. En lo posible, se recomienda realizar las pruebas inmunológicas antes de iniciar el IPT[1,5,8,11,21,23,25,26].

Estudios hematológicos

En los pacientes con sospecha de MAT de origen hematológico es necesario realizar electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero y orina; medición de cadenas libres kappa/lambda en suero con su respectiva relación; medición de Ig en suero (IgA, IgM, IgG, IgD); aspirado/biopsia de médula ósea; y radiografías de huesos largos y cráneo[1,5,6,11-13,20,21,23].

Ayudas diagnósticas para identificar de cánceres de órganos sólidos

Se realizará tamizaje de neoplasias según la edad, el sexo y la prevalencia local, con determinación de marcadores tumorales acordes a la sospecha clínica (antígeno de próstata, antígeno carcinoembrionario, alfa fetoproteína, CA 19-9, CA 125), mamografía, ecografía mamaria, endoscopia digestiva superior o colonoscopia. En caso de cáncer, la estadificación debe hacerse con tomografía computarizada, resonancia magnética o idealmente tomografía computarizada combinada con tomografía por emisión de positrones, según la disponibilidad. Se tomarán biopsias dirigidas de las lesiones encontradas[1,5,6,11-13,20,21,23,38].

Ayudas diagnósticas en la MAT relacionada con trasplante de órgano sólido

Se realizarán biopsia del órgano trasplantado para descartar rechazo, detección de anticuerpos anti-HLA, búsqueda activa de infecciones de todo tipo (virales con énfasis en virus BK y citomegalovirus [CMV], bacterianas, micobacterianas, fúngicas, parasitarias) y evaluación de probable toxicidad por fármacos (con énfasis en los inhibidores de mTOR y los ICN). Debe evaluarse la posibilidad de una recaída de un SHUa mediado por complemento previamente no conocido[1,17,18,39].

Estudios metabólicos

En los niños se realizará estudio en orina de los ácidos metilmalónico y 3-hidroxipropiónico, así como medición del ácido metilmalónico en sangre para la documentación de la acidemia metilmalónica[1,19,20,40].

Estudio de la regulación del complemento

En todo paciente que curse con MAT con ADAMTS13 normal y STEC negativo se recomienda realizar un estudio genético de la vía alterna del complemento y sus reguladores, que incluya la identificación de posibles anticuerpos contra este. El estudio de la regulación del complemento incluye la identificación de mutaciones en los genes que codifican CFH, CFI, MCP (CD46), factor C3, factor B, trombomodulina, plasminógeno y DGKE; además, factores reguladores del CFH, principalmente FRH1, FRH3. También deben determinarse los anticuerpos contra el CFH[1,5,10,19,29] (Tabla 6).

Biopsia renal

En la biopsia renal de los pacientes con SHUa se pueden encontrar los típicos hallazgos histológicos de una MAT, como presencia de microtrombos en los glomérulos, patrón membranoproliferativo con inmunofluorescencia negativa, mesangiólisis, inflamación endotelial de arteriolas y capilares, desprendimiento de células endoteliales, acumulación de material inflamatorio, formación de microtrombos en la luz vascular, isquemia tisular, necrosis, etc.[1,3,41]. Sin embargo, la biopsia renal no es indispensable para el diagnóstico del SHUa, y en la primera manifestación de esta patología puede estar contraindicada debido al estado crítico de la persona, que en ese momento puede cursar con hiper- o hipotensión, anemia grave, trombocitopenia y falla multiorgánica. En este sentido, la imposibilidad de realizar una biopsia renal no debe retrasar el abordaje terapéutico de esta emergencia médica[1]. Ahora bien, cuando el paciente se ha estabilizado, la biopsia renal ayuda a confirmar la MAT y a establecer el grado de cronicidad para definir el pronóstico, y además puede aportar pistas sobre la patología que produce la MAT (lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerodermia, vasculitis de pequeño vaso o rechazo de un injerto)[1,41]. Actualmente existen varios marcadores en la biopsia renal que ayudan al diagnóstico de SHUa, como C5-b9 y CFB, pero su uso no está estandarizado[41].

IPT en la MAT y el SHUa

La aféresis terapéutica es un proceso que implica la separación extracorpórea del plasma de los componentes celulares de la sangre a través de una membrana de filtración y su reposición o recambio con líquidos de reemplazo de similares características fisiológicas, que pueden ser PFC o albúmina al 5%, lo que constituye el IPT, o albúmina al 5%, proceso que se denomina plasmaféresis[42-44].

Las moléculas eliminadas mediante aféresis terapéutica son moléculas con tamaño medio o grande (> 15,000 Da), con ritmo lento de formación, baja capacidad de depuración y bajo volumen de distribución[45,46]. Esta terapia puede eliminar de la circulación sanguínea agentes patógenos y anticuerpos dañinos implicados en la fisiopatología de la enfermedad[43,45,47].

El IPT tiene múltiples indicaciones, entre las que se encuentra la MAT[43,48]. Este tratamiento es de elección para la PTT adquirida, reduciendo su mortalidad del 90% al 10%[49-52]. En el SHUa es una opción de manejo en los países que no cuentan con fármacos inhibidores del complemento C5 (INC5) o mientras se consiguen o se tramita su adquisición.

En la PTT adquirida, el IPT permite la eliminación de los anticuerpos dirigidos contra ADAMTS13, y mediante el fluido de reposición, que debe ser PFC, aportar la metaloproteasa ADAMTS13 deficiente. Al tratarse de una urgencia hematológica, el manejo debe iniciarse lo antes posible, preferiblemente antes de transcurridas 4-8 horas desde el diagnóstico, debido a que alrededor del 50% de las muertes por PTT adquirida se producen durante las primeras 24 horas[49-52].

En los pacientes con SHUa, el IPT elimina CFH, CFI, CFB, MCP, trombomodulina y C3 mutantes, anticuerpos anti-CFH y otros factores inflamatorios desencadenantes de la disfunción endotelial y la hiperagregación plaquetaria; por su parte, la restitución de volumen con PFC aporta las proteínas funcionales. Sin embargo, el IPT no actúa en la fisiopatología del SHUa, que es la desregulación de la vía alterna del complemento, por lo cual su efecto solo es transitorio, aunque útil para estabilizar el cuadro clínico mientras se consigue el tratamiento de elección con INC5[53].

Cada sesión de IPT debe realizarse con intercambio de 1-1.5 volúmenes de plasma por sesión, sustituido por PFC. Se recomienda la realización diaria de IPT hasta que el recuento de plaquetas aumente por encima de 150,000/mm^3 en dos conteos consecutivos, la LDH se normalice y la hemoglobina se estabilice sin requerimiento transfusional. Si después de tres a cinco sesiones no hay mejoría de la MAT, debe considerarse un criterio adicional para diagnóstico de SHUa y es necesario plantearse el inicio de tratamiento con INC5. La falta de respuesta al IPT se puede definir como la ausencia de normalización del recuento de plaquetas o la no reducción del nivel de creatinina plasmática

Tabla 6. Mutaciones en el síndrome hemolítico urémico atípico, frecuencia y recurrencia postrasplante

Gen	Frecuencia	Recurrencia postrasplante	Efecto
CFH	20-30%	Alto riesgo de recurrencia; se recomienda profilaxis con INC5	Pérdida de función
CFB	1-2%	Alto riesgo de recurrencia; se recomienda profilaxis con INC5	Ganancia de función
C3	2-10%	Moderado riesgo de recurrencia; se recomienda profilaxis con INC5	Ganancia de función
CFI	4-6%	Moderado riesgo de recurrencia; se recomienda profilaxis con INC5	Pérdida de función
FRH1 FRH3	25-50%	Moderado riesgo de recurrencia; se recomienda profilaxis con INC5	Pérdida de función
MCP (CD46)	10-15%	Bajo riesgo de recurrencia; no se recomienda profilaxis sistemática con INC5	Pérdida de función
TNBD	Muy infrecuente (< 1%)	Riesgo de recurrencia renal incierto (un caso en una serie y dos casos en otra serie); no se recomienda profilaxis con INC5	Pérdida de función
DGKe	Muy infrecuente	Se desconoce el riesgo de recurrencia; no se recomienda profilaxis con INC5	Otros mecanismos

CFH: factor H; CFB: factor B; C3: complemento C3; CFI: factor I; FRH1: factor relacionado con el factor H 1; FRH3: factor relacionado con el factor H 3; MCP: proteína cofactor de membrana; TNBD: trombomodulina; DGKe: diacilglicerol cinasa épsilon; INC5: inhibidor del complemento C5 (eculizumab, ravulizumab).
Adaptada de Campistol et al.[5]

≥ 25% en pacientes sin daño crónico grave en la biopsia o en imágenes renales después de 5 días consecutivos de IPT[54,55].

Hasta el año 2010, el IPT fue el tratamiento de primera línea del SHUa, sin existir ningún ensayo prospectivo que respaldara su uso y con malos resultados clínicos en los registros retrospectivos de tratamiento de esta patología, con una mortalidad o dependencia de diálisis a 1 año de seguimiento de hasta del 70% en los pacientes tratados[27,28,56]. El IPT también ha sido inefectivo en el SHUa postrasplante[39].

Las pruebas funcionales demuestran la limitada eficacia del IPT en restaurar la vía alterna del complemento[57].

Sin importar la mutación identificada en la regulación del complemento, el IPT no ha mostrado buenos resultados en las experiencias de tratamiento para el SHUa[5,27,58-61] (Tabla 7).

Tabla 7. Experiencias del intercambio plasmático terapéutico en pacientes con mutaciones del complemento

Mutación	Respuesta clínica	Evolución a ERC o muerte
CFH	63% (completa 5%, parcial 58%)	37%
CFI	25% (completa 12.5%, parcial 12.5%)	75%
FC3	57% (completa 43%, parcial 14%)	43%
CFB	88% (completa 62%, parcial 25%)	13%
Anticuerpos anti-CFH	75% (completa 25%; parcial 50%)	ND
MCP	97% de los tratados (completa 90%, parcial: 7%) y 100% de los no tratados	ND

FC3: factor C3 del complemento; CFB: factor B del complemento; CFH: factor H del complemento; CFI: factor I del complemento; ERC: enfermedad renal crónica; MCP: proteína cofactor de membrana; ND: no determinado.
Adaptada de Campistol et al.[5], *Noris et al.*[27], *David et al.*[58], *Lapeyraque et al.*[59], *Chatelet et al.*[60], *Lhotta et al.*[61].

IPT en el SHUa por anticuerpos anti-CFH

El IPT es el tratamiento de elección para eliminar los anticuerpos en el SHUa por anticuerpos anti-CFH. Sin embargo, dado que el título de anticuerpos con frecuencia vuelve a aumentar después del cese del IPT, la recaída del SHUa es frecuente, por lo que se recomienda la asociación de tratamiento inmunosupresor utilizando corticosteroides junto con otros fármacos como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida o rituximab (anti-CD20)[62-66].

Recomendaciones para la práctica clínica del IPT en la MAT y el SHUa

El enfoque terapéutico actual ante la presencia de una MAT es el tratamiento inicial con IPT, idealmente en las primeras 6 horas, mientras se descartan la PTT[67] y el SHU STEC, previa toma de muestras para determinar la actividad de la enzima ADAMTS13 en suero y la toxina Shiga en materia fecal. En muchos países es un requisito contar con una actividad de la ADAMTS13 > 10% y toxina Shiga negativa para poder

considerar otros tratamientos, como los INC5. La aplicación del PLASMIC *score* o del FRENCH *score* puede ayudar a determinar la probabilidad de que la MAT que se está evaluando sea o no una PTT, lo cual permite la toma de decisiones terapéuticas más oportunas. Para el grupo francés de estudio del SHUa[56], existe una alta probabilidad de diferenciar SHUa de PTT por la respuesta terapéutica rápida con IPT en caso de PTT (tras la quinta sesión), frente a la posible respuesta hematológica con IPT, pero no acompañada de una mejoría renal, en el 45-70% de los casos en el SHUa[56].

En muchos países no están disponibles los INC5, o su consecución y aprobación para uso en el SHUa son muy demoradas. En estos casos, el IPT tiene un rol para estabilizar el cuadro hematológico mientras se consigue el tratamiento específico con INC5 (terapia puente para el tratamiento de elección), o como tratamiento de soporte en los países donde no es posible conseguirlos (tratamiento paliativo), teniendo en cuenta el mal pronóstico que pueden llegar a tener los pacientes sin tratamiento con INC5[68,69].

Tratamiento del SHUa con INC5

Los INC5 se consideran el tratamiento de primera línea en el SHUa por incidir directamente en la fisiopatología de la desregulación del complemento, evitando así el daño al órgano diana y mejorando la supervivencia de los pacientes[55,70-74].

En la actualidad están aprobados para el tratamiento del SHUa el eculizumab y el ravulizumab. Ambos son anticuerpos monoclonales humanizados que se unen con alta afinidad a C5, evitando que se divida en C5a y C5b, lo que impide tanto la inflamación ocasionada por C5a como la formación del complejo de ataque a la membrana C5b-9, frenando así la microangiopatía trombótica mediada por el complemento[71].

La dosis de eculizumab en adultos es de 900 mg administrados semanalmente por 4 semanas, y a partir de la quinta semana se administran 1200 mg cada 14 ± 2 días por un tiempo indefinido en el SHUa o por un tiempo limitado en algunas MAT secundarias. La dosis de eculizumab en pediatría se describe en la tabla 8.

El ravulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2/4K anti-C5 diseñado a partir del esqueleto del eculizumab. Tiene dos sustituciones de aminoácidos en la parte de unión a C5 para mantener la afinidad a pH fisiológico de 7.4 y permitir la disociación a pH de 6.0, como el que se encuentra en los endosomas, y dos sustituciones de aminoácidos en la región FC neonatal para permitir el reciclaje del anticuerpo por la célula endotelial, lo cual le otorga una vida media más larga, de 51.8 días (cuatro veces más que la vida media del eculizumab), facilitando la administración durante la fase de mantenimiento cada 8 semanas[70].

Tabla 8. Dosis de inducción y de mantenimiento de eculizumab según el peso corporal

Peso corporal	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
≥ 5 a < 10 kg	300 mg a la semana × 1 dosis	300 mg a la semana 2; luego 300 mg cada 3 semanas
≥ 10 a < 20 kg	600 mg a la semana × 1 dosis	300 mg a la semana 2; luego 300 mg cada 2 semanas
≥ 20 a < 30 kg	600 mg a la semana × 2 dosis	600 mg a la semana 3; luego 600 mg cada 2 semanas
≥ 30 a < 40 kg	600 mg a la semana × 2 dosis	900 mg a la semana 3; luego 900 mg cada 2 semanas
> 40 kg	900 mg a la semana × 4 dosis	1200 mg a la semana 5; luego 1200 mg cada 2 semanas

Adaptada de Córdoba et al.[12].

La dosis de ravulizumab en niños y adultos depende del peso, como se describe en la tabla 9. En los pacientes que nunca han utilizado inhibidores del complemento se indica administrar la dosis de carga al inicio del tratamiento y 2 semanas después seguir con la dosis de mantenimiento, que deberá repetirse cada 8 semanas en los que pesan más de 20 kg y cada 4 semanas en los que pesan menos de 20 kg. Para los pacientes que están recibiendo eculizumab, la dosis de carga se debe dar a las 2 semanas de la última dosis de eculizumab, y 2 semanas después seguir con dosis de mantenimiento, que deberá repetirse cada 8 semanas en los que pesan más de 20 kg y cada 4 semanas en los que pesan menos de 20 kg[71,72].

Al ser el SHUa una enfermedad rara, no existen ensayos clínicos con buen diseño y poder estadístico suficiente para hacer una buena comparación entre el uso de inhibidores del complemento y las terapias de soporte evaluando diferentes desenlaces, pero en las series de casos y los registros se observa en general que la terapia con INC5 se asocia con mayores tasas de remisión, mejor recuperación de la función renal, menos casos de ERCA y, por ende, menor mortalidad. Por el escaso número de pacientes, el desenlace de mortalidad es el que cuenta con menor evidencia[75-77]. Durante el episodio agudo, el riesgo de mortalidad en los pacientes con SHUa con tratamientos convencionales es del 10-15%, y disminuye a < 1% al utilizar un INC5[75-77].

Tabla 9. Dosis de carga y de mantenimiento de ravulizumab según el peso

Peso corporal	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento*
≥ 5 a < 10 kg	600 mg	300 mg cada 4 semanas
≥ 10 a < 20 kg	600 mg	600 mg cada 4 semanas
≥ 20 a < 30 kg	900 mg	2100 mg cada 8 semanas
≥ 30 a < 40 kg	1200 mg	2700 mg cada 8 semanas
≥ 40 a < 60 kg	2400 mg	3000 mg cada 8 semanas
≥ 60 a < 100 kg	2700 mg	3300 mg cada 8 semanas
≥ 100 kg	3000 mg	3600 mg cada 8 semanas

*La primera dosis de mantenimiento se administra 2 semanas después de la dosis de carga.
Tomada de Ariceta et al.[72].

Un estudio multicéntrico italiano encontró una mayor tasa de respuesta en pacientes tratados con eculizumab en comparación con tratamiento convencional (81.9% frente a 56.9%; p < 0.001), y con menor incidencia acumulada de ERCA (5.8% frente a 22.5%; *hazard ratio:* 0.25; intervalo de confianza del 95%: 0.10-0.80)[78]. Si bien no se evaluó la supervivencia global, se esperaría una mayor sobrevida en el grupo de tratamiento con INC5[78].

Los estudios ALXN1210-aHUS-311 (NTC02949128) y ALXN1210-aHUS-312 (NTC03131219) demostraron la eficacia y la seguridad del ravulizumab en el tratamiento del SHUa en adultos y niños[71,72].

Cuándo iniciar el tratamiento con INC5

En una MAT, para iniciar el tratamiento con INC5 se debe contar con una actividad ADAMTS13 > 10% y toxina Shiga negativa (o en su defecto una prueba molecular en materia fecal con reacción en cadena de la polimerasa negativa para *E. coli* productora de esta toxina). La disponibilidad de estas pruebas en Latinoamérica depende de cada país y centro, con un tiempo de resultado que oscila entre 1 y 15 días. Si se prevé un retraso en los resultados o no se tiene disponible la prueba de ADAMTS13, en la MAT se pueden utilizar los puntajes PLASMIC (< 5 puntos) o FRENCH (0 puntos) para descartar una PTT e iniciar el tratamiento con INC5[11,79]. Existen reportes del tratamiento exitoso con eculizumab en situaciones graves de SHU-STEC con manifestaciones neurológicas refractarias al manejo de soporte convencional; sin embargo, su uso actual en dicha situación clínica está fuera de indicación *(off label)* y aún no es una recomendación universal.

En el caso de los niños, en los que la incidencia de PTT es muy baja, el tratamiento con INC5 no debe retrasarse hasta tener los resultados de ADAMTS13. En cambio, sí es altamente recomendable tener un resultado negativo de la toxina Shiga para iniciarlo, teniendo en cuenta que en esta población es más frecuente el SHU STEC que el SHUa[72]. Hasta el 30% de los pacientes con SHUa pueden tener diarrea, por lo cual este síntoma no diferencia estas dos enfermedades, y hasta el 5% de casos de SHU STEC no la presentan[11].

No es necesario esperar al resultado de las pruebas genéticas de la vía alterna del complemento y sus reguladores para iniciar el tratamiento con INC5[71,72]. El inicio temprano de este tratamiento disminuye el riesgo de ERCA a 3 meses en un 50%, mejora la tasa de filtrado glomerular estimada (permitiendo descontinuar las terapias de reemplazo renal en la mayoría de los pacientes) y disminuye la mortalidad asociada a la enfermedad. Sin tratamiento con INC5, el SHUa conlleva un 65% de mortalidad o de ERCA dentro del primer año, a pesar del tratamiento convencional óptimo instaurado[80].

Duración del tratamiento con INC5 y su monitoreo

Una vez que se ha iniciado el tratamiento para el SHUa, la determinación de la respuesta se basa en los siguientes parámetros hematológicos y renales:

- Respuesta hematológica (usualmente en 1 semana): mejoría en el recuento de plaquetas (idealmente > 150,000/mm^3) en dos conteos consecutivos, hemoglobina > 10 g/dl, estabilización o normalización de la LDH (valor de laboratorio de acuerdo con la estandarización).
- Respuesta renal (usualmente en varias semanas): disminución de la creatinina sérica > 25%, mejoría en la tasa de filtración glomerular > 15 ml/min o retiro de diálisis.

Se considera respuesta completa cuando se cumplen todos los criterios y respuesta parcial cuando se cumplen uno a tres.

Estos parámetros se deben vigilar diariamente hasta obtener una respuesta hematológica, lo que suele ocurrir en 1 semana; después se sugiere monitoreo semanal durante 1 mes, seguido por monitoreo cada 2 semanas hasta los 3 meses, mensual los primeros 6 meses y después cada 3 meses o menos cuando se

presenten datos clínicos de MAT o de infección. La función renal puede continuar mejorando a lo largo de varios meses, incluso hasta 1 año después de iniciado el tratamiento.

Se ha sugerido una duración mínima del tratamiento con INC5 de 6 a 12 meses, con al menos 3 a 6 meses después de la normalización o la estabilización de la función renal. En aquellos casos en los que se identifiquen mutaciones en la regulación del complemento de moderado a alto riesgo de recurrencia, con antecedentes hereditarios de SHUa y en situaciones clínicas en las que ya se intentó suspender la terapia y hubo recaída, se debe continuar la terapia con INC5 de manera indefinida[81-83]. En los pacientes en quienes no se evidencie mejoría de la función renal, la respuesta clínica deberá basarse en los parámetros hematológicos y de compromiso de otros sistemas.

Para tener la certeza de que el tratamiento con eculizumab o ravulizumab está siendo efectivo y evitar recaídas durante el mismo, se recomienda el monitoreo mediante la prueba del CH50 (valor objetivo < 10%), y en los centros donde esté disponible se puede realizar monitoreo con AH50, C5b-9, CFB o C5[84-86].

Si bien no es necesario el monitoreo con biomarcadores en todos los casos, es recomendable en los siguientes escenarios[87]:

- Pacientes con proteinuria grave (> 3 g/g), la cual se asocia con infraexposición al INC5.
- Pacientes con recaídas estando en tratamiento con INC5.
- Deseo de utilizar esquemas ahorradores, con periodicidad de administración menor que la utilizada en los estudios clínicos.
- Previo a trasplante renal, pues un mayor nivel de CH50 se ha asociado con recaídas.
- Vigilancia en pacientes en los que se suspende el tratamiento.

También, en los centros donde está disponible, se ha sugerido el monitoreo de los niveles séricos de C4d, C3, C5a y C5b-C9, y de los niveles urinarios de C5b-C9, entre otros. En los ensayos clínicos para demostrar la seguridad y la eficacia del uso de eculizumab o ravulizumab se utilizó el monitoreo de alguno de estos marcadores, pero no se ha establecido como un estándar para el seguimiento de los pacientes en tratamiento del SHUa[88-90].

Recaída del SHUa

En una cohorte italiana presentaron más recaídas los pacientes que tenían una mutación con o sin un desencadenante evidente (66.7%), en comparación con aquellos sin mutaciones con o sin un desencadenante evidente (18.7%)[78].

Las mutaciones que más se han asociado a recaída al suspender el tratamiento con eculizumab o ravulizumab han sido las de CFH, CFI, CD46 (MCP) y CFB, aplicable también a la etapa postrasplante en pacientes con SHUa[39,75,91].

La recurrencia es más probable con una combinación de mutaciones, que se presenta hasta en el 12% de los pacientes, especialmente CFH con CFI o MCP[92,93].

Por lo anterior, aunque el panel genético no es esencial para el diagnóstico y el inicio del tratamiento, se recomienda realizarlo para establecer el pronóstico y el riesgo de recaída, especialmente para la decisión de retiro del INC5 o para su continuación, y para definir la profilaxis en el trasplante renal.

Seguridad del uso de INC5

Tanto el eculizumab como el ravulizumab son seguros. La tasa de eventos adversos reportados en los pacientes tratados con INC5 se acerca al 50% de los casos, pero la mayoría de los eventos no se asociaron al uso de INC5. Entre los efectos adversos más comunes se encuentran las reacciones cutáneas. A pesar de la existencia de reportes de hepatotoxicidad con el uso de INC5, no se ha podido demostrar una asociación clara con el eculizumab ni con el ravulizumab. Los INC5 incrementan significativamente el riesgo de infección por microorganismos encapsulados, como *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae,* por lo que la vacunación, especialmente contra el meningococo, se debe realizar desde antes de la primera dosis, y durante las primeras semanas de tratamiento hay que administrar tratamiento antibiótico profiláctico.

En un análisis sistemático y metaanálisis se concluye que el uso de INC5 es seguro y eficaz en el tratamiento del SHUa, y en un reporte retrospectivo multicéntrico de 32 pacientes adultos que llevaban más de 6 meses en tratamiento con eculizumab y pasaron a ravulizumab no se observaron eventos adversos y se mantuvo la respuesta terapéutica[94,95]. En los estudios de registro del ravulizumab no se reportaron recurrencias de la MAT durante 2 años. Una mayor proporción de pacientes lograron una respuesta completa de la MAT al final del estudio (hasta 4.5 años). La función renal mejoró y se estabilizó con el tiempo en pacientes adultos con SHUa (hasta 4.5 años). Se detectaron mejoras en la tasa de filtración glomerular estimada después

de solo 1 mes. De los pacientes que recibieron diálisis al inicio, el 66% (19/29) no la requerían al final del estudio (hasta 4.5 años)[71,96].

INC5 en la MAT de causa secundaria

Un argumento para el retraso del uso de INC5 es que la mayoría de los casos de MAT se clasifican como de causa secundaria; sin embargo, por la gravedad de las manifestaciones, hoy en día es una opción el inicio de INC5 y una vez descartado un SHUa decidir si se suspende la terapia. Se han demostrado beneficios con ciclos cortos de 8 semanas de eculizumab o ravulizumab en la MAT secundaria grave[97].

Cavero et al.[98] estudiaron a 29 pacientes con SHUa secundario (15 por fármacos, 8 por enfermedades sistémicas, 2 posparto, 2 relacionados con cáncer, 1 por rechazo humoral agudo y 1 con linfangiectasia intestinal), todos con MAT grave. El 48% requirieron diálisis antes del eculizumab y el 38% cursaron con manifestaciones extrarrenales. En estos casos, se utilizó eculizumab por empeoramiento de la función renal o persistencia de la MAT pese al tratamiento convencional, y el 68% tuvieron respuesta hematológica y el 51% presentaron reducción del 50% de la creatinina sérica. En este grupo de pacientes, el 93% suspendieron exitosamente el eculizumab a las 8 semanas[98].

Vacunación y profilaxis antibiótica recomendadas antes del tratamiento con INC5

El sistema del complemento es esencial para la defensa contra infecciones por microorganismos capsulados, tales como *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae,* al destruir directamente a las bacterias mediante la producción de complejos de ataque a la membrana y facilitar el proceso de opsonización, potenciando la fagocitosis por las células del sistema inmunitario[99]. Los pacientes con deficiencias en el sistema del complemento tienen un riesgo considerablemente mayor de desarrollar infecciones meningocócicas graves y recurrentes[100], y en los pacientes en tratamiento con INC5 se estima un riesgo 2000 veces mayor[101].

Se recomienda que los pacientes reciban la vacunación meningocócica, incluyendo las vacunas para el serogrupo B y la tetravalente (A, C, W, Y), al menos 2 semanas antes de la primera dosis de INC5[102] (Tabla 10). No obstante, en el contexto del SHUa, el riesgo de retrasar el INC5 supera el riesgo de

Tabla 10. Esquema de vacunación antimeningocócica

Vacuna	N.º dosis	Intervalo	Refuerzo según edad
Vacuna tetravalente (serogrupos A, C, W-135 e Y)	2	0 y 8 semanas	< 7 años: a los 3 años y luego cada 5 años ≥ 7 años: cada 5 años
Vacuna del serogrupo B			
MenB-4C	2	0 y 4 semanas	≥ 10 años: al año y luego cada 2-3 años
MenB-FHbp	3	0-2-6 meses	≥ 10 años: al año y luego cada 2-3 años

Elaborada por los autores.

desarrollar una infección por *N. meningitidis,* por lo que estos pacientes deben recibir tratamiento antibiótico profiláctico por al menos 2 a 4 semanas después de la vacunación (Tabla 11). Existen reportes de casos de infecciones meningocócicas a pesar de recibir un esquema de inmunización completo, debido a la variabilidad individual en la respuesta inmunitaria[103,104], por lo que se ha considerado el uso indefinido de profilaxis antibiótica durante todo el tratamiento con INC5[105], con riesgo de desarrollo de resistencia antibiótica, lo cual debe ser analizado por cada grupo tratante[101]. Se debe realizar educación a los pacientes para consultar rápido ante la aparición de signos o síntomas indicativos de infección meningocócica.

En cuanto a las infecciones por microorganismos encapsulados no meningocócicas, los pacientes que reciben INC5 tienen mayor riesgo de infecciones respiratorias, hematológicas o neurológicas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*[106], por lo que también se recomienda su inmunización respectiva. También existe riesgo de infecciones de transmisión sexual por *Neisseria gonorrhoeae,* y el paciente debe ser educado integralmente en la prevención de este tipo de infecciones.

Microangiopatía trombótica y síndrome hemolítico urémico atípico postrasplante renal

La MAT es una complicación grave y relativamente frecuente del trasplante renal, con una frecuencia del 4.5-14%, la cual puede manifestarse *de novo* en el 90% de los casos o como recurrencia de un SHUa en el 10%[1,2]. Se asocia a resultados adversos, con tasas de

Tabla 11. Esquemas de antibióticos profilácticos durante el primer mes de tratamiento con inhibidores del complemento C5

Antibiótico	Dosis en pediatría	Dosis en adultos
Penicilina VK	< 3 años: 125 mg/12 h ≥ 3 años: 250 mg/12 h	500 mg/12 h
Amoxicilina	< 6 años: 20 mg/kg/día dividido en 2 dosis (máximo 250 mg/12 h) ≥ 6 años: 250 mg/12 h	250 mg/12 h
Azitromicina (alergia a la penicilina)	5 mg/kg/día, máximo 500 mg/día	500 mg al día

Elaborada por los autores.

pérdida del injerto a 1 y 2 años del 35% y el 50%, respectivamente, por lo que es fundamental su sospecha y manejo precoz. En los últimos años, la introducción de los INC5 (eculizumab y ravulizumab) ha mejorado el pronóstico del SHUa postrasplante[107-109].

La MAT *de novo* se asocia a distintos factores relacionados con el trasplante, incluyendo el proceso de isquemia-reperfusión, fármacos como los ICN y los inhibidores de mTOR, infecciones de todo tipo (bacterianas, fúngicas, micobacterianas, virales, parasitarias; destacando el CMV y el virus BK) y el rechazo mediado por anticuerpos, siendo este último la principal causa de MAT postrasplante en la actualidad. Es frecuente que se trate de una combinación de distintos factores[22,110]. Además, cabe descartar las causas comunes en la población general: hipertensión maligna, neoplasias, enfermedades autoinmunitarias, infecciones, fármacos, tóxicos, etc.

Uno de los desencadenantes más estudiados es el tratamiento con ICN, como la ciclosporina y el tacrolimus. Estos fármacos generan vasoconstricción, toxicidad endotelial y efectos protrombóticos. Generalmente, la MAT aparece en las primeras semanas postrasplante y puede ser reversible con la suspensión del fármaco, pero puede dejar secuelas graves y llevar a la pérdida del injerto o poner en riesgo la vida del paciente cuando no se identifica y trata de manera oportuna[111]. El uso de medicamentos inhibidores de mTOR también se ha vinculado al desarrollo de MAT, y algunos estudios sugieren que este riesgo podría ser incluso mayor que el asociado a los ICN[112]. Además, se ha reportado que el riesgo de MAT es más alto cuando se emplea una combinación de ICN e inhibidores de mTOR en lugar de cualquiera de ellos por separado[113].

La infección por CMV puede dañar directamente las células endoteliales y provocar adhesión plaquetaria a la pared microvascular al inducir la expresión de moléculas de adhesión endotelial y la liberación de factor Von Willebrand, resultando en manifestaciones de MAT[114]. La infección por virus BK como causa de una MAT se ha descrito principalmente en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos.

Cuando la MAT ocurre como parte de un rechazo mediado por anticuerpos presume un alto riesgo de pérdida del injerto, con un cociente de riesgo (CR o HR) de 3.43 a 5 años[115]. La unión de anticuerpos anti-HLA al endotelio provoca la pérdida de sus propiedades fibrinolíticas y reguladoras del complemento, lo que resulta en daño al endotelio glomerular, trombosis microvascular y desarrollo de manifestaciones de MAT en un porcentaje importante de pacientes con rechazo mediado por anticuerpos[116,117].

Las razones subyacentes por las cuales la MAT solo se desarrolla en un pequeño subgrupo de pacientes receptores de trasplante renal, a pesar de la exposición generalizada a factores de riesgo similares, aún no se comprenden por completo. Se ha planteado la hipótesis de que estos pacientes podrían tener una susceptibilidad al daño endotelial o un estado procoagulante que predispone al desarrollo de esta complicación[118], posiblemente en relación con una variante patogénica en un gen del complemento o con la presencia de un autoanticuerpo contra el CFH[107,119].

Le Quintrec et al.[119] describieron una mutación en los genes que codifican CFH o CFI en el 29% de los pacientes con MAT *de novo* postrasplante. Dentro de este mismo grupo de pacientes con mutaciones genéticas de la vía del complemento, el 25% mostraron disminución de los niveles de CFB o FC3 bajo, lo que sugiere una activación de la vía alterna de complemento. Al contrario, no encontraron ninguna mutación en 25 receptores de trasplante de riñón sin MAT ni en 100 controles sanos[119]. A su vez, Noris et al.[27] describieron un 27% de mutaciones en proteínas reguladoras de complemento o en factores del complemento en pacientes con MAT postrasplante asociada a INC. El riesgo de recurrencia depende de la mutación genética presente (Tabla 6).

Estudio previo al trasplante renal en pacientes con antecedente de MAT

Es fundamental realizar un interrogatorio exhaustivo en la evaluación pretrasplante sobre la causa de la enfermedad renal crónica, obtener la anatomía patológica de los pacientes referidos a trasplante cuando

esta fue realizada, y clarificar los datos de laboratorio que sean compatibles con SHUa o MAT[111,119-121].

El consenso elaborado por Campistol et al.[5] para población adulta subraya que debe hacerse un estudio genético durante la evaluación pretrasplante renal en los siguientes casos: primer episodio de MAT, recurrencia del SHUa, historia familiar no sincrónica de SHUa, SHUa *de novo* postrasplante y SHUa posparto.

En caso de que el paciente presente una biopsia de riñón nativo con MAT, mutación genética de moderado o alto riesgo, o antecedente de recurrencia de MAT en un trasplante previo, se recomienda realizar el trasplante con donante fallecido o con donante vivo no relacionado, junto con el uso profiláctico de INC5 (eculizumab o ravulizumab). En los casos con mutaciones aisladas o solitarias de MCP no se recomienda la profilaxis con INC5 de forma sistemática. En la enfermedad por anticuerpos anti-CFH no detectables en el momento del trasplante o con mutaciones de *DGKE* no se recomienda realizar profilaxis con INC5[5]. En caso de donante vivo relacionado se le debe hacer un estudio genético, y si presenta una mutación en la regulación del complemento será excluido.

Si la enfermedad renal crónica de base es compatible con alguna enfermedad amplificadora del complemento no clasificada como SHUa secundario pretrasplante (hipertensión maligna, SHUa posparto o nefropatía por IgA, por mencionar algunas en las que la biopsia renal podría haber revelado datos de microangiopatía trombótica), podríamos estar también frente a posibles futuros casos de recurrencia que se estarían clasificando como *de novo.*

Presentación clínica de la MAT postrasplante

El diagnóstico de SHUa posterior al trasplante renal es un desafío. La recurrencia se caracteriza por un inicio repentino luego del trasplante que suele aparecer en los primeros 3 meses (dos tercios de los pacientes), con la presencia de un mayor compromiso sistémico y hematológico, y con peor pronóstico, con pérdida del injerto en promedio en un tercio de ellos, dependiendo de la variante genética[5]. Por la clínica y patológicamente, la MAT *de novo* postrasplante es indistinguible del SHUa recurrente; sin embargo, la MAT *de novo* tiene una presentación clínica variable, que puede estar limitada al riñón y puede ir desde proteinuria aislada e hipertensión (30% de los casos) hasta una MAT con manifestaciones sistémicas con alto riesgo de pérdida del injerto[111,119].

Histología de la MAT postrasplante

La biopsia del injerto es fundamental para realizar el diagnóstico de MAT postrasplante y para descartar otras enfermedades que afectan la función del injerto. Los cambios anatomopatológicos del SHUa pueden variar desde manifestaciones no específicas en la etapa aguda hasta manifestaciones crónicas. Los cambios agudos en los estadios activos se evidencian como lesión endotelial con agregación plaquetaria (microtrombos), necrosis fibrinoide e isquemia glomerular. Las manifestaciones crónicas llevan a duplicación de la membrana basal glomerular y multilaminación de capas de matriz extracelular en el mesangio y en las paredes de los vasos, con formación de patrón en catáfilas de cebolla. La ausencia de trombosis en la biopsia del injerto no excluye una MAT[108,122].

La inmunofluorescencia generalmente solo es positiva para la marcación de fibrinógeno. En la microscopia electrónica se presenta el clásico ensanchamiento subendotelial ocupado por material floculento, y en la fase crónica se evidencia multilaminación de depósitos hialinos en las arteriolas y engrosamiento intimal fibroso con nuevas membranas basales subendoteliales con apariencia de subendotelio ensanchado.

La biopsia también permite descartar otros diagnósticos diferenciales, como:

- Toxicidad por ICN: secundaria al desbalance de péptidos vasoactivos que lleva a vasoconstricción arteriolar con isquemia y lesión endotelial, y luego agregación plaquetaria, efecto antifibrinolítico y activación del complemento. En el estudio histológico se observan vacuolización tubular, fibrosis en bandas y hialinosis arteriolar[115].
- Rechazo mediado por anticuerpos: la célula endotelial es la principal diana de la respuesta aloinmunitaria. Se caracteriza por endoteliolitis hasta necrosis vasculítica y manifestaciones de MAT, tanto limitada al riñón como sistémica. Según los hallazgos de Meehan et al.[123], existe capilaritis peritubular en el 16.2% de las biopsias con MAT, siendo mayor la gravedad en estos casos. En las biopsias de los casos de rechazo mediado por anticuerpos con MAT asociada existen predominantemente cambios glomerulares con C4d (+), mientras que los cambios predominantemente arteriolares con C4d (–) sugieren nefrotoxicidad por ICN[124]. La asociación de capilaritis peritubular con C4d (+) en el rechazo mediado por anticuerpos con MAT asociada reduce la supervivencia del injerto[118].

Tratamiento del SHUa (MAT mediada por complemento) postrasplante

El impacto negativo de la sobreactividad no controlada del complemento requiere la realización de un diagnóstico y una intervención terapéutica oportuna, y más aún cuando se presenta una afección sistémica o multiorgánica que pone en riesgo la vida del paciente o provoca una lesión permanente en el órgano afectado[125]. En la actualidad, cuando se tiene el diagnóstico de MAT mediada por complemento pretrasplante, se prefiere prevenir la recurrencia de la MAT y no esperar a su aparición (Fig. 3).

En los pacientes con antecedente de SHUa con mutaciones de moderado a alto de riesgo de recurrencia, las experiencias de uso de INC5 en MAT postrasplante renal han mostrado un impacto positivo. En estos casos, la función del injerto renal mejora, disminuye la pérdida del injerto y se reducen las manifestaciones hematológicas y neurológicas, entre otras. No usar INC5 conlleva la pérdida del injerto hasta en el 60% de los pacientes en los primeros 2 años.

En los pacientes con riesgo bajo de recurrencia (MCP, DGKE, trombomodulina, sin mutaciones) no se recomienda el uso sistemático de tratamiento preventivo con INC5; no obstante, se debe individualizar cada situación clínica en particular. En caso de recaída postrasplante, hay que iniciar el tratamiento de forma precoz.

La pérdida de un injerto previo por MAT se considera un factor de alto riesgo de recurrencia y debe instaurarse tratamiento preventivo independientemente de que se encuentre o no mutación.

Las guías KDIGO *(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)* recomiendan el uso profiláctico de INC5 en pacientes con trasplante de riñón que tengan un alto riesgo de recurrencia según sus antecedentes genéticos[11], dado que existe evidencia de una disminución en la pérdida del injerto del 22.5% al 5.5%, en comparación con los que reciben el INC5 solo después de presentar signos de MAT[126].

En aquellos casos desencadenados por causas secundarias, el tratamiento corresponde al de la causa de base, de igual forma que en las MAT secundarias a rechazo mediado por anticuerpos[108]. En algunos pacientes puede ser necesario el uso concomitante de INC5, principalmente cuando no se encuentran causas secundarias, cuando no se conoce con certeza el desencadenante de la MAT o si el tratamiento de la causa de base no ha logrado detener la actividad de la enfermedad. El INC5 más utilizado en los estudios clínicos retrospectivos y prospectivos es el eculizumab, pero el ravulizumab ha demostrado ser tan efectivo como el eculizumab para controlar la MAT y su administración es menos frecuente por su vida media más prolongada, lo cual ahorra costos y mejora la calidad de vida de los pacientes, pues su aplicación en adultos es cada 8 semanas en vez de cada 2 semanas con eculizumab. El uso de INC5 está aprobado tanto en profilaxis como posterior al inicio de la MAT postrasplante[127,128].

Las dudas surgen en cuanto al tiempo de administración y la posibilidad de suspensión. El criterio de mantenimiento indefinido puede ser sustentado en varios factores: variantes genéticas de moderado a alto riesgo, segundo o tercer trasplante, o pacientes sensibilizados contra antígenos HLA. En caso de suspensión, tanto el paciente como el grupo multidisciplinario tendrán que realizar un seguimiento periódico estricto para identificar de forma precoz una recaída de la enfermedad, con el fin de reiniciar oportunamente el INC5[10,39,74,126,129,130].

Síndrome hemolítico urémico atípico en el embarazo

El SHUa en el embarazo es el resultado de una activación incontrolada del complemento durante el embarazo o el posparto. En el embarazo normal, la placenta regula la activación excesiva de la vía alterna del complemento mediante la producción de reguladores de la vía alterna del complemento, destacando el papel del CD59 que inhibe el C5b-9 y el factor de aceleración de descomposición que controla la convertasa de C3. Esta protección se pierde durante el parto, lo cual conlleva una activación no regulada de la vía alterna del complemento en las mujeres afectadas por una variante patogénica en esta vía del complemento[131,132].

El SHUa en el embarazo es una rara enfermedad reconocida que se presenta en 1 de cada 25,000 embarazos[10,133]. El 7% de todas las MAT y el 20% de todos los SHUa ocurren durante el embarazo. De estos últimos, más del 70% de los casos se presentan en el posparto inmediato, tanto en mujeres nulíparas como multíparas, y tanto en el parto natural como en la cesárea[69,132,134-137]. Sin tratamiento con INC5, más del 50% de las pacientes con SHUa en el embarazo progresan a ERCA o mueren en el año siguiente al diagnóstico[132,138].

La etiología más común de un sistema del complemento desregulado en el SHUa en el embarazo es una mutación heterocigótica con pérdida de función en la

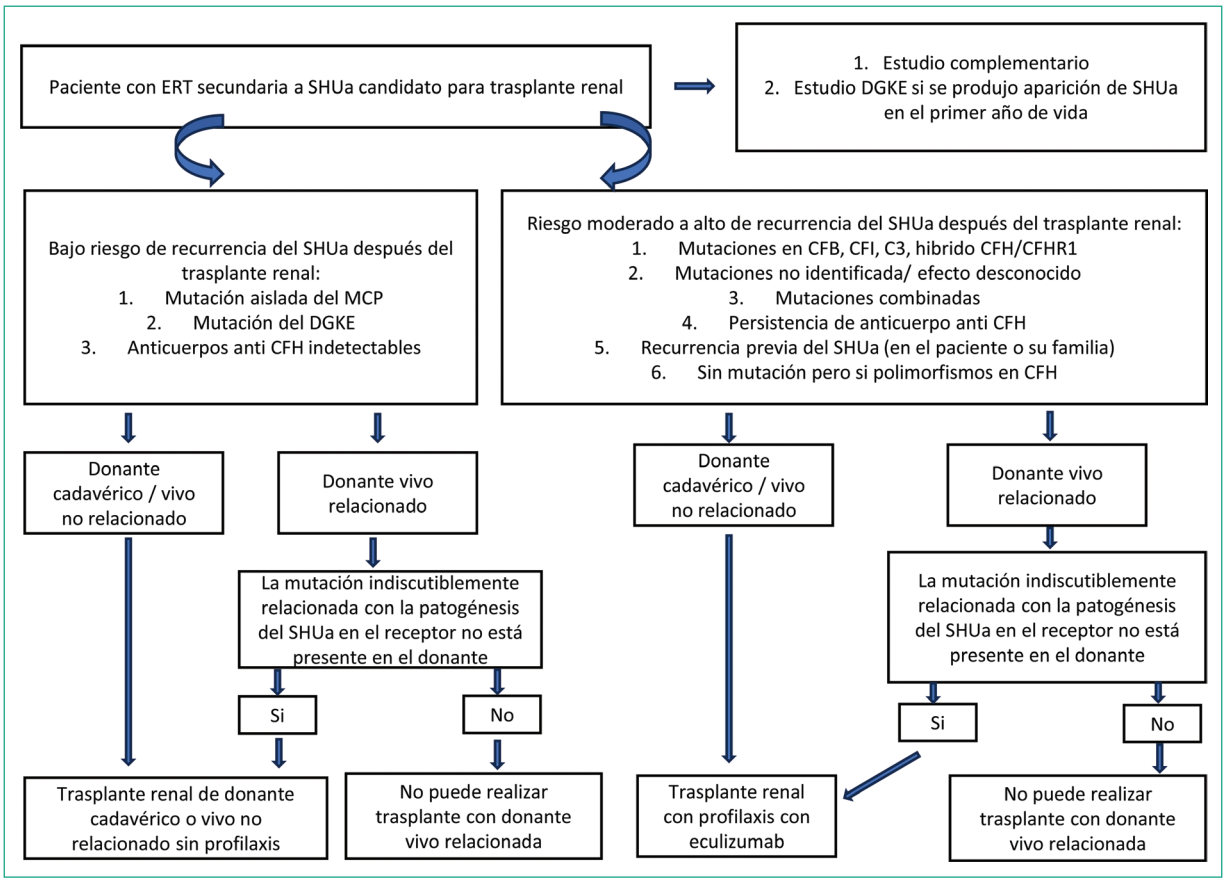

Figura 3. Escenarios clínicos para el uso de eculizumab en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) candidatos a trasplante renal. C3: factor C3 del complemento; CFB: factor B del complemento; CFI: factor I del complemento; DGKE: diacilglicerol cinasa épsilon; ERT: enfermedad renal terminal; MCP: proteína cofactor de membrana. *Adaptada de Campistol et al.*[5].

regulación de la vía alterna, como el CFH, el CFI o la MCP (CD46)[139].

Existen cuatro condiciones clínicas principales de MAT durante el embarazo: PTT, síndrome HELLP, SHUa en el embarazo y MAT asociada a síndrome antifosfolípido[140-145]. El diagnóstico diferencial requiere un equipo multidisciplinario (Tabla 12). Para diferenciar el síndrome HELLP de la PTT en el embarazo, una proporción ≥ 22.1 entre LDH y aspartato aminotransferasa sugiere más una PTT que un síndrome HELLP con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%[146]. En la MAT del embarazo, algunas características clínicas y de laboratorio permiten diferenciar la PTT del SHUa[132] (Tabla 13).

Es prioritario realizar el diagnóstico de MAT y descartar enfermedades autoinmunitarias, glomerulopatías crónicas, procesos infecciosos, CID, etc.

En los estudios genéticos realizados en mujeres con SHUa en el embarazo se han identificado variantes genéticas patogénicas en el 47% de las primigestantes y en el 65% de las multigestantes. Las mutaciones de los genes se han encontrado en el 58% de las pacientes, de los cuales un 30% son CFH y un 9% son CFI. Cabe mencionar que los casos en los que se identifica una mutación tienen un pronóstico más sombrío. Comparando las pacientes que tienen mutación y las que no tienen, el 81% frente al 36% requieren diálisis, el 64% frente al 36% progresan a ERCA, y el 38% frente al 16% tienen una mayor probabilidad de recurrencia[135,147].

Tratamiento de la MAT en el embarazo

El diagnóstico y el tratamiento de la MAT en el embarazo deben ser muy oportunos para evitar las devastadoras complicaciones asociadas. En la mayoría de los casos, no en todos, con el parto y el alumbramiento es suficiente para el control de algunas condiciones

Tabla 12. Diagnóstico diferencial de enfermedades asociadas a microangiopatía trombótica en el embarazo

Enfermedad	Presentación y hallazgos bioquímicos						
	HTA	Trimestre	Cr > 2.2 mg/dl	Recuperación posparto	Recuento de plaquetas (mm^3)	Actividad ADAMTS13	TTP prolongado, anticuerpos anti-SAF
HELLP	+	2.º y 3.º, y puerperio	No común	Sí	> 30,000	> 10%	No
PTT	+/–	2.º y 3.º	No	No	< 30,000	< 10%	No
SHUa	+++	3.º y puerperio	Sí	No	> 30,000	> 10%	No
SAF	+	Cualquier momento	No	No	100,000-140,000	> 10%	Positivo

ADAMTS13: *A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13;* Cr: creatinina; HELLP: *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets;* HTA: hipertensión arterial; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SAF: síndrome antifosfolípido; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; TTP: tiempo parcial de tromboplastina.
Adaptada de Scully[171].

Tabla 13. Diferencias clínicas entre púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico atípico en el embarazo

Características clínicas	PTT	SHUa
Periodo de presentación	Trimestre 2.º o 3.º	Posparto
Daño renal	Leve	Grave
Daño neurológico	Grave	Leve
Plaquetas	< 30.000 × mm^3	> 30.000 × mm^3
Actividad ADAMTS13	< 10%	> 10%
Respuesta a plasma	Buena	Mala

ADAMTS13: *A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13;* PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico.
Adaptada de Scully[172].

inductoras de MAT (preeclampsia, síndrome HELLP), o por lo menos para una remisión más pronta de otros tipos de MAT (PTT, SHU). Antes del año 2010, el SHUa en el embarazo se trataba con IPT o con infusión de plasma[148,149]. Existe un estudio retrospectivo de pacientes con SHUa que mostró igualdad en la progresión a ERCA tanto en las pacientes que recibieron IPT como en las que no lo recibieron[27,150].

De las cuatro afecciones mencionadas previamente, la MAT asociada a PTT responde de manera satisfactoria al IPT; antes de disponer de este tratamiento, la sobrevida solo era del 10%, y en la actualidad, con el IPT, la sobrevida es del 90%. La preeclampsia y el síndrome HELLP deberían mejorar con la interrupción del embarazo, el manejo antihipertensivo y las medidas de soporte. Existe evidencia de la sobreactividad del complemento en estas enfermedades y se han publicado algunos reportes de casos de preeclampsia/HELLP tratados con eculizumab con buenos resultados, pero no se recomienda su uso sistemático[10,130,151,152]. La MAT asociada a síndrome antifosfolípido se trata con anticoagulantes, esteroides, IPT o inmunoglobulina[139].

En la actualidad, el SHUa en el embarazo debe ser tratado con eculizumab[153,154]. El uso de este anticuerpo monoclonal en la embarazada es seguro para la madre y para el feto, tanto durante el embarazo como en el posparto y en la lactancia[155]. Existe un estudio de 35 pacientes embarazadas que recibieron eculizumab durante el embarazo o en el puerperio con buenos resultados clínicos y buen perfil de seguridad. En este estudio, cerca del 90% de las pacientes presentaron remisión renal, hematológica o ambas[153]. El ravulizumab aún no cuenta con estudios de seguridad en el embarazo, por lo cual no se recomienda.

Síndrome hemolítico urémico atípico en pediatría y diagnósticos diferenciales

El SHU forma parte de las MAT y se caracteriza por anemia hemolítica no inmunitaria, trombocitopenia y daño multiorgánico. En pediatría, los criterios diagnósticos para la MAT son los mismos que en la población adulta, pero es importante recordar que los resultados de los exámenes deben evaluarse de acuerdo con los valores de normalidad corregidos para la edad, los datos antropométricos y el sexo, si corresponde.

Establecer el diagnóstico etiológico de la MAT en esta población es fundamental para la conducta médica inmediata, ya que esta varía mucho según la etiología, y los pacientes pediátricos pueden evolucionar

rápidamente hacia el óbito o la ERCA si no se tratan adecuadamente, en especial en caso de SHUa, como se observaba antes de disponer de los INC5[30].

Aunque existe un solapamiento entre las causas de MAT en adultos y niños, es importante destacar que algunas enfermedades son más comunes en pediatría y otras solo ocurren en la infancia[156].

Las causas más frecuentes de MAT en pediatría son, en primer lugar, el SHU STEC, que representa más del 90% de todos los casos en niños[157] y en América Latina se reporta en el 70%[156]. En segundo lugar se encuentra el SHUa, con una incidencia de 0.25-2 casos por millón por año, que explica el 10% de todos los casos de MAT en menores de 18 años[156], identificándose mutaciones en cerca del 60-70% de los pacientes, lo cual impacta en el riesgo de recaídas y en el pronóstico[30]. El SHUa puede desencadenarse en escenarios de condiciones amplificadoras del complemento, destacando en los niños las infecciones de cualquier tipo y en los adolescentes lo relacionado con la autoinmunidad y el embarazo. En tercer lugar en frecuencia se encuentra *S. pneumoniae* asociado a MAT, presente en aproximadamente el 5-15% de los casos de SHU (1-3% de todas las causas de MAT)[156]. La mayor incidencia se observa en los menores de 2 años[158]. Este debuta con neumonía en el 70% y meningitis en el 30% de los casos[159]. La incidencia de infecciones neumocócicas que evolucionan con SHU asociado a *S. pneumoniae* varía entre el 0.4% y el 0.6%[160].

La lesión renal aguda en el SHU asociado a *S. pneumoniae* suele ser más prolongada que en el SHU STEC, y la prueba de Coombs directa, a diferencia de lo que ocurre en las demás causas de MAT, es positiva en el 90% de los casos, lo que facilita el diagnóstico de SHU asociado a *S. pneumoniae*[159].

Especialmente en los menores de 2 años, existen raras condiciones que deben ser descartadas antes de diagnosticar un SHUa:

- PTT congénita: causada por variantes bialélicas en el gen *ADAMTS13,* también conocida como síndrome de Upshaw-Schulman, es una causa muy rara de MAT, que supone aproximadamente el 10% de los casos de PTT. El 50% de ellos se manifiestan entre los 2 y 5 años de edad, y el otro 50% en mujeres jóvenes, generalmente desencadenada por el embarazo[161]. La medición de la actividad de la enzima ADAMTS13 permite hacer el diagnóstico de PTT cuando su actividad es < 10%, y el estudio genético de esta enzima y la identificación de inhibidores contra ella determinan si es congénita o adquirida.
- Trastornos del metabolismo de la cobalamina (vitamina B12): se presentan con alteraciones en las enzimas involucradas en su absorción, transporte y conversión en sus formas activas. Esto provoca un aumento de la homocisteína plasmática, mayor agregación plaquetaria y activación del endotelio con un estado procoagulante. También se presentan desregulación en el metabolismo del glutatión, deficiencia de metionina y aumento de radicales libres de oxígeno, incrementando el estrés oxidativo y el daño celular. Los pacientes pueden presentar anemia megaloblástica y afectación neurológica variable[156]. Otro de los errores innatos del metabolismo más descritos en asociación con MAT es el déficit de cobalamina C, causado por variantes en el gen *MMACHC* que impiden la conversión de la vitamina B12 en sus metabolitos activos (metilcobalamina y adenosilcobalamina), acumulándose precursores como el ácido metilmalónico y la homocisteína, y reduciéndose los niveles de metionina. Por tanto, el diagnóstico requiere la medición de aminoácidos en plasma y de ácidos orgánicos en la orina. Más raramente se han descrito variantes en el gen *MTR* que causan déficit de cobalamina G, asociado a MAT con aumento de la homocisteína plasmática, pero no del ácido metilmalónico[162]. Es importante señalar que el fenotipo clínico es variable. Algunos pacientes presentan síntomas tempranos en el primer año de vida, con fallo en el desarrollo, hipotonía, convulsiones, microcefalia y afectación sistémica grave. Otros pueden manifestarse tardíamente con un deterioro neurológico progresivo, fenotipo marfanoide y pocas manifestaciones en otros órganos. Los casos de MAT con debut tardío son menos frecuentes[163]. Un punto clave en este diagnóstico es que, en general, los pacientes responden muy bien al tratamiento con hidroxicobalamina.
- Trastornos de la coagulación[156]: Las variantes genéticas que causan deficiencia de DGKE son una causa extremadamente rara de MAT, de herencia autosómica recesiva, con mayor prevalencia en casos de consanguinidad parental. La pérdida de actividad de la DGKE, presente en las células endoteliales, las plaquetas y los podocitos, induce apoptosis endotelial y altera la respuesta angiogénica, generando un estado protrombótico e inflamatorio. En general se manifiesta en el primer año de vida con síndrome nefrótico resistente a corticosteroides, hipertensión arterial y hematuria, con progresión lenta a enfermedad renal crónica en estadio 5 (ERCA). El tratamiento es fundamentalmente nefroprotector, ya que la

enfermedad no responde a los INC5, la terapia con plasma ni los inmunosupresores. Sin embargo, en casos de variantes DGKE aisladas (sin otras alteraciones genéticas en reguladores del complemento), la enfermedad no recurre tras el trasplante renal[156].

- Asfixia neonatal con CID: en los neonatos, un diagnóstico diferencial importante de la SHUa es la asfixia perinatal, que puede comprometer el intercambio gaseoso fetal o neonatal y desencadenar un cuadro de MAT sistémica[164]. Sin embargo, la superposición clínica entre SHUa neonatal y asfixia perinatal complica el diagnóstico. El SHUa también puede provocar asfixia y daño cerebral en recién nacidos, lo que dificulta la identificación del evento primario. En neonatos asfixiados, la presencia de CID es crítica, ya que indica una coagulopatía de consumo secundaria a isquemia o hipoxia. La historia materno-gestacional, el estado de la placenta, las condiciones del parto, la puntuación Apgar y la acidosis metabólica temprana son fundamentales en la evaluación clínica[165]. Unos niveles bajos de FC3 plasmático pueden sugerir hiperactivación de la vía alternativa del complemento. El SHUa es el principal diagnóstico en casos de recurrencia de MAT[7], con mayor afectación neurológica grave y un curso acelerado y no de consumo[166]. Es fundamental que los clínicos sean vigilantes ante el desarrollo de MAT en neonatos asfixiados, iniciando un tratamiento adecuado para revertir la MAT. Sin embargo, si la MAT persiste, debe considerarse el diagnóstico de SHUa neonatal (grado 1B)[165].

Particularidades del SHUa en pediatría

Además de la anemia hemolítica microangiopática, la manifestación clínica que predomina en los pacientes con SHUa es la diarrea en el 10% al 80% de los casos, lo cual dificulta la diferenciación entre el SHU STEC y el SHUa; sin embargo, como ocurre en los pacientes adultos, también pueden presentarse múltiples manifestaciones extrarrenales, entre ellas síntomas neurológicos en el 27% de los casos y cardiovasculares en el 7%[167].

Algunos estudios han demostrado que los niños con SHUa tienen una tasa de mortalidad más alta que los adultos y, probablemente, un efecto hemolítico más grave. Esto se refleja en unos niveles significativamente más bajos de hemoglobina y de plaquetas, junto con unos niveles más elevados de LDH[30,168].

Importancia de la genética del SHUa en la infancia

En pediatría es muy importante identificar el trasfondo genético. El hecho de que una MAT se manifieste a una edad temprana, con menor probabilidad de encontrar causas secundarias (cáncer, fármacos, hipertensión maligna, trastornos inmunitarios, entre otras), con mayor riesgo de recaídas y con una evolución desfavorable, aumenta la probabilidad de una etiología primaria hereditaria[169]. Hasta el momento se han reportado mutaciones en cerca del 60-70% de los pacientes, encontrando en orden de frecuencia primero el CFH en el 20-30%, y de ellos, el 25% son casos esporádicos y el 40% familiares[167,168]. En algunas casuísticas, en segundo lugar se encuentran las mutaciones en CD46 (MCP) en cerca del 5-15%, con una evolución más favorable[19]. En Brasil, la deleción que abarca CFHR1/CFHR3 ha sido detectada en un porcentaje similar al de las variantes del CFH[15]. Otras menos frecuentes en niños son las mutaciones en CFI en el 5-10%, CFB en el 1-2%, trombomodulina en el 1-5% y DGKE en el 1%[30,156,167-169]. También se han reportado mutaciones combinadas en el 3-6%[158,167-169]. La identificación de las mutaciones genéticas permite hacer correlaciones fenotipo/genotipo que están bien establecidas, y apoyarse en ello para la toma de decisiones. En cuanto a las causas adquiridas de SHUa, se recomienda la medición de los anticuerpos anti-CFH si se dispone de esta herramienta, especialmente ante la presencia de la deleción mencionada. Este dato muestra la importancia de que cada población conozca sus características particulares.

En términos generales, en pediatría se recomienda realizar un estudio genético en el primer episodio confirmado de SHUa primario, en la recaída de un SHU, en caso de historia familiar de MAT, en el protocolo de trasplante renal y en el SHUa *de novo* postrasplante[19], dado que esto permite determinar la duración del tratamiento y el tipo de donante[19].

Tratamiento del SHUa en pediatría

Históricamente se ha utilizado el IPT en los pacientes con MAT, a pesar de la baja evidencia científica de su eficacia. Sin embargo, en los niños este procedimiento presenta muchas dificultades técnicas y una morbilidad considerable, por lo que en pediatría el tratamiento de primera línea es un INC5, que mejora el pronóstico renal, hematológico y sistémico en general, con mayor beneficio relacionado con el tiempo de inicio temprano. Como en

la población adulta, es fundamental la vacunación contra el meningococo (vacuna tetravalente de los serotipos A, C, Y y W, y vacuna del serotipo B), contra el neumococo (vacuna de 13 serotipos) y contra *H. influenzae* antes de la administración, y el suministro de antibiótico profiláctico durante las primeras 2 a 4 semanas de tratamiento como mínimo, aunque algunos protocolos pediátricos sugieren antibiótico de manera indefinida mientras se recibe la terapia con INC5[19,165,167] (Tablas 10 y 11).

Ante la imposibilidad para administrar de inmediato un INC5 en el SHUa pediátrico, otra opción es utilizar IPT como medida de rescate mientras se espera el inicio del INC5. No obstante, es importante enfatizar la morbilidad asociada a este procedimiento, especialmente en los niños, debido a complicaciones relacionadas con la cateterización venosa central y la hipervolemia[20,165].

Aún en la fase de emergencia, se puede administrar hidroxicobalamina mientras se esperan los resultados de los exámenes. Aunque los trastornos del metabolismo de la cobalamina y la MAT son raros, tienen tratamiento, y la hidroxicobalamina no conlleva efectos adversos graves, por lo que su uso empírico es una opción viable en casos sospechosos mientras se aclara el diagnóstico[156,165].

Para finalizar, es importante tener en cuenta los datos epidemiológicos y clínicos de cada población para orientar las guías y los protocolos de manejo del SHUa con el fin de mejorar los resultados en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad.

Conclusión

El Consenso Latinoamericano de Síndrome Hemolítico Urémico Atípico brinda una visión integral y multidisciplinaria sobre el SHUa, con el objetivo de facilitar el entendimiento, el abordaje diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de esta enfermedad, para mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes de la región.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas aquellas personas que, de una u otra forma, contribuyeron con su aporte y conocimientos a la redacción de este documento.

Financiamiento

Los autores declaran que la SLANH recibió apoyo financiero para la publicación del documento mediante un donativo no restringido de Laboratorios AstraZeneca. No obstante, dicha financiación no tuvo injerencia en la formulación de recomendaciones, la interpretación de la evidencia ni la redacción final del texto. Cualquier relación de los autores con la industria farmacéutica o de dispositivos médicos fue debidamente reportada antes del inicio del proyecto. Los autores no recibieron honorarios para la realización del consenso.

Conflicto de intereses

Los autores de este documento declaran que no poseen conflicto de intereses financieros, comerciales, personales ni de otra índole que puedan haber influido en la elaboración, contenido o conclusiones del presente consenso. Durante el desarrollo metodológico de este consenso no existió ningún vínculo con la industria farmacéutica. Dr. Nieto-Ríos ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Sanofi, Fresenius. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dra. Bello-Márquez ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Ultragenyx, Coloplast. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dr. Morales-Buenrostro ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Boehringer, Sanofi, Takeda. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dra. Musalem ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca. Declara no tener ningún vínculo laboral con dicha empresa. Dra. Vaisbich ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca. Declara no tener ningún vínculo laboral con dicha empresa. Dra. Fortunato ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Tuteur. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dr. Gómez-Navarro realizó un protocolo con Crovalimab de laboratorios Roche. Declara no tener ningún vínculo laboral con esa empresa. Dr. Jiménez-Acosta ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Medicamenta, Roche, Megat, Nipro, B. Braun, y es KOL para Jafron. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dr. Maldonado ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca. Ha sido investigador principal de estudios Alexion. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de esas empresas. Dr. Rico-Fontalvo ha dictado conferencias en eventos académicos patrocinados por AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Lilly, Sanofi, Novartis, Abbvie, Merck, Eufarma, Adium y Bayer. Declara no tener ningún vínculo laboral con ninguna de

esas empresas. Dr. Trimarchi es asesor científico y ha sido disertante de Alexion, Alpine, AstraZeneca, Bayer, Biocryst, Biogen, Biosidus, Calliditas, Chinook, Dimerix, Emerald, Gador, Genzyme, George Clinical, GlaxoSmithKline, Hi-Bio, Novartis, Omeros, Otsuka, Raffo, Roche, Sanofi, Takeda, Timberlyne, Travere, Vera, Vertex y Visterra.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Ramos Bolaños E, Martínez del Valle A, Nieto Estrada VH. Consenso Internacional de Diagnóstico y Manejo de Microangiopatías Trombóticas Primarias 2023-2024. Disponible en: https://acho.com.co/wp-content/uploads/2024/05/Consenso-Internacional-de-MAT-primarias-2024.pdf.
2. Abou-Ismail MY, Kapoor S, Citla Sridhar D, Nayak L, Ahuja S. Thrombotic microangiopathies: an illustrated review. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(3):e12708.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med. 2014;371(7):654-66.
4. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic microangiopathy and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(2):300-17.
5. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología. 2015;35(5):421-47.
6. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Río-Pertuz G, Gómez Danies H, Kellum JA. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome in the critically ill. Crit Care Clin. 2020;36(2):333-56.
7. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, Imai H, Katayama N, Iba T, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. Thromb J. 2018;16(1):14.
8. Werion A, Storms P, Zizi Y, Beguin C, Bernards J, Cambier JF, et al. Epidemiology, outcomes, and complement gene variants in secondary thrombotic microangiopathies. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(7):881-91.
9. Nester CM, Feldman DL, Burwick R, Cataland S, Chaturvedi S, Cook HT, et al. An expert discussion on the atypical hemolytic uremic syndrome nomenclature — identifying a road map to precision: a report of a National Kidney Foundation Working Group. Kidney Int. 2024;106(3):326-36.
10. Sepúlveda Palamara RA, Modelli De Andrade LG, Fortunato RM, Gómez B, Nieto-Ríos JF. Clinical presentation and management of atypical hemolytic uremic syndrome in Latin America: a narrative review of the literature. Expert Rev Hematol. 2024;17(7):361-74.
11. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2017;91(3):539-51.
12. Córdoba J, Contreras K, Larrarte C, Espitaleta Z, González L, Ibarra M, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. Rev Colomb Nefrol. 2015;2(1):19-40.
13. Praga M, Rodríguez De Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. Kidney Int. 2019;95(6):1298-300.
14. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provôt F, Delmas Y, Vieira-Martins P, Limou S, et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. Kidney Int. 2019;95(6):1443-52.
15. Nieto-Ríos JF, Zuluaga-Quintero M, Higuita LMS, Rincón CIG, Galvez-Cárdenas KM, Ocampo-Kohn C, et al. Hemolytic uremic syndrome due to gemcitabine in a young woman with cholangiocarcinoma. J Bras Nefrol. 2016;38(2):255-9.
16. Nieto-Ríos JF, García-Prada CA, Aristizabal-Alzate A, Zuluaga-Valencia G, Cadavid-Aljure D, Serna-Higuita LM, et al. Nephrotic syndrome as a manifestation of thrombotic microangiopathy due to long-term use of sunitinib. Nefrol Engl Ed. 2022;42(6):722-6.
17. Matar D, Naqvi F, Racusen LC, Carter-Monroe N, Montgomery RA, Alachkar N. Atypical hemolytic uremic syndrome recurrence after kidney transplantation. Transplantation. 2014;98(11):1205-12.
18. Mubarak M, Raza A, Rashid R, Sapna F, Shakeel S. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: expanding etiologic and pathogenetic spectra. World J Transplant. 2024;14(1):90277.
19. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr Nephrol. 2016;31(1):15-39.
20. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Clin N Am. 2018;65(3):509-25.
21. Yerigeri K, Kadatane S, Mongan K, Boyer O, Burke LL, Sethi SK, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: genetic basis, clinical manifestations, and a multidisciplinary approach to management. J Multidiscip Healthc. 2023;16:2233-49.
22. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361(17):1676-87.
23. Tseng MH, Lin SH, Tsai JD, Wu MS, Tsai IJ, Chen YC, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome: consensus of diagnosis and treatment in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2023;122(5):366-75.
24. Raina R, Krishnappa V, Blaha T, Kann T, Hein W, Burke L, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Ther Apher Dial. 2019;23(1):4-21.
25. Laurence J, Haller H, Mannuci P, Nangaku M, Praga M, Rodríguez De Córdoba S. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;(Suppl 11):2-15.
26. Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. Blood. 2023;141(9):984-95.
27. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(10):1844-59.
28. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2007;18(8):2392-400.
29. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, Delmas Y, Barbet C, Châtelet V, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(1):50-9.
30. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Duley M, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide french series comparing children and adults. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8(4):554-62.
31. Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, Esmon CT, Esmon NL, Ferrell G, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic–uremic syndrome. N Engl J Med. 2009;361(4):345-57.
32. Yoshida Y, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. J Atheroscler Thromb. 2019;26(2):99-110.
33. Fakhouri F, Sadallah S, Frémeaux-Bacchi V. Malignant hypertension and thrombotic microangiopathy: complement as a usual suspect. Nephrol Dial Transplant. 2021;36(7):1157-9.
34. Halimi JM, Al-Dakkak I, Anokhina K, Ardissino G, Licht C, Lim WH, et al. Clinical characteristics and outcomes of a patient population with atypical hemolytic uremic syndrome and malignant hypertension: analysis from the Global aHUS registry. J Nephrol. 2022;36(3):817-28.
35. Bello-Marquez DC, Nieto-Rios JF, Serna-Higuita LM, Gonzalez-Vergara AJ. Nephrotic syndrome associated with primary atypical hemolytic uremic syndrome. Braz J Nephrol. 2021;43(3):440-4.
36. Malina M, Gulati A, Bagga A, Majid MA, Simkova E, Schaefer F. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatrics. 2013;131(1):e331-5.
37. Nieto-Ríos JF, Serna-Higuita LM, Calle-Botero E, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Zuluaga-Quintero M, et al. Síndrome hemolítico urémico atípico en un paciente joven con compromiso renal, neurológico, ocular y cardiovascular. Nefrologia. 2016;36(1):82-5.
38. Zimmerhackl LB, Scheiring J, Prüfer F, Taylor CM, Loirat C. Renal transplantation in HUS patients with disorders of complement regulation. Pediatr Nephrol. 2007;22(1):10-6.
39. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. Am J Transplant. 2013;13(3):663-75.

40. Beck BB, Van Spronsen F, Diepstra A, Berger RMF, Kömhoff M. Renal thrombotic microangiopathy in patients with cblC defect: review of an under-recognized entity. Pediatr Nephrol. 2017;32(5):733-41.
41. Palma LMP, Sridharan M, Sethi S. Complement in secondary thrombotic microangiopathy. Kidney Int Rep. 2021;6(1):11-23.
42. Kohli R, Geneen LJ, Brunskill SJ, Doree C, Estcourt L, Chee SEJ, et al. Assessing efficacy and safety of replacement fluids in therapeutic plasma exchange: a systematic scoping review of outcome measures used. J Clin Apher. 2022;37(5):438-48.
43. Lemaire A, Parquet N, Galicier L, Boutboul D, Bertinchamp R, Malphettes M, et al. Plasma exchange in the intensive care unit: technical aspects and complications. J Clin Apheresis. 2017;32(6):405-12.
44. Hou R, Tian W, Qiao R, Zhang J. Efficacy of albumin and compounded plasma for plasma exchange in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis. 2020;35(3):154-62.
45. Keenswijk W, Raes A, De Clerck M, Vande Walle J. Is plasma exchange efficacious in Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome? A narrative review of current evidence. Ther Apher Dial. 2019;23(2):118-25.
46. Cervantes CE, Bloch EM, Sperati CJ. Therapeutic plasma exchange: core curriculum 2023. Am J Kidney Dis. 2023;81(4):475-92.
47. Pan Z, Zhang Z, Yang J, Hao W. The efficacy and safety of plasma exchange in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. J Healthc Eng. 2022;3519937.
48. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apheresis. 2019;34(3):171-354.
49. Contreras E, De La Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Med Clin. 2015;144(7):331.e1-13.
50. Winters JL. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies (TMAs) other than thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Hematology. 2017;2017(1):632-8.
51. O'Brien KL, Price TH, Howell C, Delaney M. The use of 50% albumin/plasma replacement fluid in therapeutic plasma exchange for thrombotic thrombocytopenic purpura. J Clin Apheresis. 2013;28(6):416-21.
52. Mariotte E, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura: from diagnosis to therapy. Curr Opin Crit Care. 2015;21(6):593-601.
53. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2011;6(1):60.
54. Claes KJ, Massart A, Collard L, Weekers L, Goffin E, Pochet JM, et al. Belgian consensus statement on the diagnosis and management of patients with atypical hemolytic uremic syndrome. Acta Clin Belg. 2018;73(1):80-9.
55. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2012;8(11):643-57.
56. Fakhouri F, Delmas Y, Provot F, Barbet C, Karras A, Makdassi R, et al. Insights from the use in clinical practice of eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome affecting the native kidneys: an analysis of 19 cases. Am J Kidney Dis. 2014;63(1):40-8.
57. Heinen S, Pluthero FG, Van Eimeren VF, Quaggin SE, Licht C. Monitoring and modeling treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Mol Immunol. 2013;54(1):84-8.
58. Davin JC, Strain L, Goodship THJ. Plasma therapy in atypical haemolytic uremic syndrome: lessons from a family with a factor H mutation. Pediatr Nephrol. 2008;23(9):1517-21.
59. Lapeyraque AL, Wagner E, Phan V, Clermont MJ, Merouani A, Frémeaux-Bacchi V, et al. Efficacy of plasma therapy in atypical hemolytic uremic syndrome with complement factor H mutations. Pediatr Nephrol. 2008;23(8):1363-6.
60. Chatelet V, Frémeaux-Bacchi V, Lobbedez T, Ficheux M, Hurault De Ligny B. Safety and long-term efficacy of eculizumab in a renal transplant patient with recurrent atypical hemolytic–uremic syndrome. Am J Transplant. 2009;9(11):2644-5.
61. Lhotta K, Janecke AR, Scheiring J, Petzlberger B, Giner T, Fally V, et al. A large family with a gain-of-function mutation of complement C3 predisposing to atypical hemolytic uremic syndrome, microhematuria, hypertension and chronic renal failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(8):1356-62.
62. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, Blanc C, Blouin J, Ranchin B, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody–associated hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2010;21(12):2180-7.
63. Strobel S, Hoyer PF, Mache CJ, Sulyok E, Liu WS, Richter H, et al. Functional analyses indicate a pathogenic role of factor H autoantibodies in atypical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2010;25(1):136-44.
64. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, Baudouin V, Maisin A, Peuchmaur M, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(6):2088-90.
65. Lionet A, Provot F, Glowacki F, Fremeaux-Bacchi V, Hazzan M. A case of adult atypical haemolytic uraemic syndrome related to anti-factor H autoantibodies successfully treated by plasma exchange, corticosteroids and rituximab. NDT Plus. 2009;2(6):458-60.
66. Boyer O, Balzamo E, Charbit M, Biebuyck-Gougé N, Salomon R, Dragon-Durey MA, et al. Pulse cyclophosphamide therapy and clinical remission in atypical hemolytic uremic syndrome with anti–complement factor H autoantibodies. Am J Kidney Dis. 2010;55(5):923-7.
67. Martin IW, Katus MC, Martin CB, Szczepiorkowski ZM, Gorham JD, Dunbar NM. Rapid ADAMTS 13 availability impacts treatment for microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. J Clin Apheresis. 2016;31(5):419-22.
68. Ariceta G, Besbas N, Johnson S, Karpman D, Landau D, Licht C, et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2009;24(4):687-96.
69. Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, Goodship THJ; Working Party from the Renal Association, the British Committee for Standards in Haematology and the British Transplantation Society. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. Br J Haematol. 2010;148(1):37-47.
70. Syed YY. Ravulizumab: a review in atypical haemolytic uraemic syndrome. Drugs. 2021;81:587-94.
71. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, Barbour T, Cataland S, Heyne N, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020;97(6):1287-96.
72. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, Kapur G, Mauch T, Ortiz S, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2021;100(1):225-37.
73. Zuber J, Le Quintrec M, Krid S, Bertoye C, Gueutin V, Lahoche A, et al. Eculizumab for atypical hemolytic uremic syndrome recurrence in renal transplantation. Am J Transplant. 2012;12(12):3337-54.
74. Zuber J, Frimat M, Caillard S, Kamar N, Gatault P, Petitprez F, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2019;30(12):2449-63.
75. Bamhraz AA, Rahim KA, Faqeehi HY, Alanazi A. Improved renal recovery with eculizumab therapy among children with high prevalence of mutation-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a retrospective cohort study. Kidney Blood Press Res. 2020;45(6):939-54.
76. de Souza R, Correa BHM, Melo PHM, Pousa PA, C de Mendonça TS, Castelar Rodriguez LG, et al. The treatment of atypical hemolytic uremic syndrome with eculizumab in pediatric patients: a systematic review. Pediatr Nephrol. 2023;38:61-75.
77. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, Cataland SR, Espinosa M, Gaber AO, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. Am J Kidney Dis. 2016;68(1):84-93.
78. Ardissino G, Cresseri D, Mancuso MC, Capone V, Porcaro L, Amico V, et al. Outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: role of triggers and complement abnormalities in the response to C5 inhibition. J Nephrol. 2024;37(4):1017-26.
79. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017;4(4):e157-64.
80. Schaefer F, Al-Dakkak I, Anokhina K, Cohen D, Greenbaum LA, Ariceta G. Global aHUS registry analysis of patients switching to ravulizumab from eculizumab. Kidney Int Rep. 2024;9(9):2648-56.
81. AlZabali S, AlBatati S, Rahim K, Faqeehi H, Osman A, Bamhraz A, et al. A Multicenter study evaluating the discontinuation of eculizumab therapy in children with atypical hemolytic uremic syndrome. Children. 2022;9:1734-45.
82. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) — a question to be addressed in a scientific way. Pediatr Nephrol. 2019;34(5):943-9.
83. Ávila A, Cao M, Espinosa M, Manrique J, Morales E. Recommendations for the individualised management of atypical hemolytic uremic syndrome in adults. Front Med. 2023;10:1264310.
84. Rondeau E, Cataland SR, Al-Dakkak I, Miller B, Webb NJA, Landau D. Eculizumab safety: five-year experience from the Global Atypical Hemolytic Uremic Syndrome Registry. Kidney Int Rep. 2019;4(11):1568-76.
85. Diep J, Potter D, Mai J, Hsu D. Atypical haemolytic uremic syndrome with refractory multiorgan involvement and heterozygous CFHR1/CFHR3 gene deletion. BMC Nephrol. 2023;24(127):1-7.
86. Riedl M, Hofer J, Giner T, Rosales A, Häffner K, Simonetti GD, et al. Novel biomarker and easy to perform ELISA for monitoring complement inhibition in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab. J Immunol Methods. 2016;435:60-7.
87. Ter Avest M, Steenbreker H, Bouwmeester RN, Duinevel C, Wijnsma K, van den Heuvel L, et al. Proteinuria and exposure to eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(6):759-66.
88. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. Thromb J. 2023;21(43):1-12.

89. Menne J, Delmas Y, Fakhouri F, Licht C, Lommelé A, Minetti EE, et al. Outcomes in patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab in a long-term observational study. BMC Nephrol. 2019;20(1):125.
90. Kato H, Miyakawa Y, Hidaka Y, Inoue N, Ito S, Kagami S, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for adult patients with atypical hemolytic–uremic syndrome in Japan: interim analysis of post-marketing surveillance. Clin Exp Nephrol. 2019;23(1):65-75.
91. Al Riyami D, Mohammed S, Al Salmi I, Metry A, Al Kalbani N, Almurshadi F, et al. Epidemiology, management, and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome in an Omani cohort. Oman Med J. 2023;38(6):e569.
92. Noris M, Bresin E, Mele C. Genetic atypical hemolytic-uremic syndrome. GeneReviews. 2007;16:1-26.
93. Cheong HI, Jo SK, Yoon SS, Cho H, Kim JS, Kim YO, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical hemolytic uremic syndrome in Korea. J Korean Med Sci. 2016;31(10):1516.
94. Schönfelder K, Kühne L, Schulte-Kemna L, Kaufeld J, Rohn H, Kribben A, et al. Clinical efficacy and safety of switching from eculizumab to ravulizumab in adult patients with aHUS — real-world data. BMC Nephrol. 2024;25(1):202.
95. Tang ZC, Hui H, Shi C, Chen X. New findings in preventing recurrence and improving renal function in AHUS patients after renal transplantation treated with eculizumab: a systemic review and meta-analyses. Ren Fail. 2023;45(1):2231264.
96. Dixon BP, Kavanagh D, Aris ADM, Adams B, Kang HG, Wang E, et al. Ravulizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: an analysis of 2-year efficacy and safety outcomes in 2 phase 3 trials. Kidney Med. 2024;6(8):100855.
97. Schoettler M, Lehmann L, Li A, Ma C, Duncan C. Thrombotic microangiopathy following pediatric autologous hematopoietic cell transplantation: a report of significant end-organ dysfunction in eculizumab-treated survivors. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(5):e163-8.
98. Cavero T, Rabasco C, López A, Román E, Ávila A, Sevillano A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(3):466-74.
99. Lewis LA, Ram S. Meningococcal disease and the complement system. Virulence. 2014;5(1):98-126.
100. Ross S, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of Neisserial and other infections in an immune deficiency. Medicine (Baltimore). 1984;63(5):243-72.
101. Crew PE, McNamara L, Waldron PE, McCulley L, Jones SC, Bersoff-Matcha SJ. Unusual Neisseria species as a cause of infection in patients taking eculizumab. J Infect. 2019;78(2):113-8.
102. O'Leary ST, Kimberlin DW. Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. J Pediatr Infect Dis Soc. 2017;6(4):311-6.
103. Alashkar F, Vance C, Herich-Terhürne D, Preising N, Dührsen U, Röth A. Serologic response to meningococcal vaccination in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) chronically treated with the terminal complement inhibitor eculizumab. Ann Hematol. 2017;96(4):589-96.
104. Langereis JD, Van Den Broek B, Franssen S, Joosten I, Blijlevens NMA, De Jonge MI, et al. Eculizumab impairs Neisseria meningitidis serogroup B killing in whole blood despite 4CMenB vaccination of PNH patients. Blood Adv. 2020;4(15):3615-20.
105. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(27):734-7.
106. Socié G, Caby-Tosi M, Marantz JL, Cole A, Bedrosian CL, Gasteyger C, et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and atypical haemolytic uraemic syndrome: 10-year pharmacovigilance analysis. Br J Haematol. 2019;185(2):297-310.
107. Dessaix K, Bontoux C, Aubert O, Grünenwald A, Sberro Soussan R, Zuber J, et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation in adults: interplay between complement genetics and multiple endothelial injury. Am J Transplant. 2024;24(7):1205-17.
108. Ávila A, Gavela E, Sancho A. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation: an underdiagnosed and potentially reversible entity. Front Med. 2021;8:642864.
109. Leon J, LeStang M, Sberro-Soussan R, Servais A, Anglicheau D, Frémeaux-Bacchi V, et al. Complement-driven hemolytic uremic syndrome. Am J Hematol. 2023;98:s44-56.
110. Von Tokarski F, Fillon A, Maisons V, Thoreau B, Bayer G, Gatault P, et al. Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology. BMC Nephrol. 2023;24(1):278.
111. Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Am J Transplant. 2010;10(7):1517-23.
112. Reynolds JC, Lawrence YA, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States. Am J Kidney Dis. 2003;42(5):1058-68.
113. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugère JA, Pâquet M, St-Louis G, et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin–sirolimus combination. Am J Transplant. 2004;4(6):946-52.
114. Da Silva RL. Viral-associated thrombotic microangiopathies. Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2011;4(2):51-9.
115. Petr V, Hruba P, Kollar M, Krejci K, Safranek R, Stepankova S, et al. Rejection-associated phenotype of de novo thrombotic microangiopathy represents a risk for premature graft loss. Transplant Direct. 2021;7(11):e779.
116. Reyes-Vargas E, Pavlov IY, Martins TB, Schwartz JJ, Hill HR, Delgado JC. Binding of anti-HLA class I antibody to endothelial cells produce an inflammatory cytokine secretory pattern. J Clin Lab Anal. 2009;23(3):157-60.
117. Agustian PA, Bockmeyer CL, Modde F, Wittig J, Heinemann FM, Brundiers S, et al. Glomerular mRNA expression of prothrombotic and antithrombotic factors in renal transplants with thrombotic microangiopathy. Transplantation. 2013;95(10):1242-8.
118. Garg N, Rennke HG, Pavlakis M, Zandi-Nejad K. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation. Transplant Rev. 2018;32(1):58-68.
119. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, Karras A, Barbier S, Buchler M, et al. Complement mutation-associated de novo thrombotic microangiopathy following kidney transplantation. Am J Transplant. 2008;8(8):1694-701.
120. Karthikeyan V, Parasuraman R, Shah V, Vera E, Venkat KK. Outcome of plasma exchange therapy in thrombotic microangiopathy after renal transplantation. Am J Transplant. 2003;3(10):1289-94.
121. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. Clin Appl Thromb. 2017;23(2):175-80.
122. Abbas F, Kossi ME, Kim JJ, Sharma A, Halawa A. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation: current insights in de novo and recurrent disease. World J Transplant. 2018;8(5):122-41.
123. Meehan SM, Kremer J, Ali FN, Curley J, Marino S, Chang A, et al. Thrombotic microangiopathy and peritubular capillary C4d expression in renal allograft biopsies. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(2):395-403.
124. Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, Nadasdy GM, Brodsky S, Pesavento T, et al. De novo thrombotic microangiopathy in renal allograft biopsies — role of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2010;10(8):1804-11.
125. Glover EK, Smith-Jackson K, Brocklebank V, Wilson V, Walsh PR, Montgomery EK, et al. Assessing the impact of prophylactic eculizumab on renal graft survival in atypical hemolytic uremic syndrome. Transplantation. 2023;107(4):994-1003.
126. Gonzalez Suarez ML, Thongprayoon C, Mao MA, Leeaphorn N, Bathini T, Cheungpasitporn W. Outcomes of kidney transplant patients with atypical hemolytic uremic syndrome treated with eculizumab: a systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2019;8(7):919.
127. Nieto-Ríos JF, Zuluaga-Quintero M, Bello-Márquez DC, Serna-Higuita LM, Aristizábal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, et al. Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina, tacrolimus, micofenolato y esteroides en paciente con síndrome hemolítico urémico atípico sin mutación identificada. NefroPlus. 2018;10(2):63-8.
128. Nieto-Ríos JF, Zuluaga-Quintero M, Bello-Márquez DC, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Serna-Higuita LM, et al. Trasplante renal exitoso con protocolo de eculizumab, timoglobulina y belatacept en paciente altamente sensibilizada con síndrome hemolítico urémico atípico por mutación del factor H. Nefrologia. 2018;38(4):433-7.
129. Musalem P, Pedreros-Rosales C, Müller-Ortiz H, Gutiérrez-Navarro C, Carpio JD. Complement-mediated thrombotic microangiopathy after kidney transplant: should treatment with C5 inhibitor be lifelong? Nephron. 2024;148(11-12):780-4.
130. Gómez Navarro B. 50 preguntas claves en microangiopatías trombóticas. México: Permanyer México; 2021. 33 p.
131. Holmes C, Simpson K, Okada H, Okada N, Wainwright, Purcel D, et al. Complement regulatory proteins at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein (CD46) and decay accelerating factor (CD55). Eur J Immunol. 1992;22(6):1579-85.
132. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. Transfus Apher Sci. 2016;54(2):199-202.
133. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, Sallée M, Caillard S, Couzi L, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. J Am Soc Nephrol. 2010;21(5):859-67.
134. Egbor M, Johnson A, Harris F, Makanjoula D, Shehata H. Pregnancy-associated atypical haemolytic uraemic syndrome in the postpartum period: a case report and review of the literature. Obstet Med. 2011;4(2):83-5.
135. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, Delmas Y, Wong EKS, Bresin E, et al. Hemolytic uremic syndrome in pregnancy and postpartum. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(8):1237-47.
136. Asif A, Nayer A, Haas CS. Atypical hemolytic uremic syndrome in the setting of complement-amplifying conditions: case reports and a review of the evidence for treatment with eculizumab. J Nephrol. 2017;30(3):347-62.
137. Gupta M, Govindappagari S, Burwick RM. Pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome: a systematic review. Obstet Gynecol. 2020;135(1):46-58.
138. George JN. The association of pregnancy with thrombotic thrombocytopenic purpura–hemolytic uremic syndrome. Curr Opin Hematol. 2003;10(5):339-44.
139. Java A, Lyon S, Urra M, Teodosiu C, Burwick R. Complement-mediated disorders of pregnancy. En: Meena P, Chaudhury AR, Sahay M, Gopalakrishnan N, editores. Pregnancy & Kidney Disease. New Delhi, India: Jaypee Brothers; 2024. p. 56-67.

140. Xiao J, Feng Y, Li X, Li W, Fan L, Liu J, et al. Expression of ADAMTS13 in normal and abnormal placentae and its potential role in angiogenesis and placenta development. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2017;37(9):1748-56.
141. Rimaitis K, Grauslyte L, Zavackiene A, Baliuliene V, Nadisauskiene R, Macas A. Diagnosis of HELLP syndrome: a 10-year survey in a perinatology centre. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(1):109.
142. Fakhouri F, Scully M, Ardissino G, Al-Dakkak I, Miller B, Rondeau E. Pregnancy-triggered atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): a Global aHUS Registry analysis. J Nephrol. 2021;34(5):1581-90.
143. Silver RM. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy. Semin Perinatol. 2018;42(1):26-32.
144. Hanouna G, Morel N, Le Thi Huong D, Josselin L, Vauthier-Brouzes D, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome and pregnancy: an experience of 13 cases. Rheumatology. 2013;52(9):1635-41.
145. Urra M, Lyons S, Teodosiu CG, Burwick R, Java A. Thrombotic microangiopathy in pregnancy: current understanding and management strategies. Kidney Int Rep. 2024;9(8):2353-71.
146. Keiser SD, Boyd KW, Rehberg JF, Elkins S, Owens MY, Sunesara I, et al. A high LDH to AST ratio helps to differentiate pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) from HELLP syndrome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(7):1059-63.
147. Chinchilla AK, Madhusudan V, Taveras García B, Jim B. Complement-mediated disorders in pregnancy. Adv Chronic Kidney Dis. 2020; 27(2):155-64.
148. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic–uremic syndrome. N Engl J Med. 2013;368(23):2169-81.
149. Rock G, Shumak K, Buskard N, Blanchette V, Kelton J, Nair R, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 1991;325(6): 393-7.
150. Brocklebank V, Walsh PR, Smith-Jackson K, Hallam TM, Marchbank KJ, Wilson V, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in the era of terminal complement inhibition: an observational cohort study. Blood. 2023; 142(16):1371-86.
151. Elabd H, Elkholi M, Steinberg L, Acharya A. Eculizumab, a novel potential treatment for acute kidney injury associated with preeclampsia/HELLP syndrome. BMJ Case Rep. 2019;12(9):e228709.
152. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. Placenta. 2013;34(2):201-3.
153. Fakhouri F, Scully M, Provôt F, Blasco M, Coppo P, Noris M, et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. Blood. 2020;136(19): 2103-17.
154. Gäckler A, Schönermarck U, Dobronravov V, La Manna G, Denker A, Liu P, et al. Efficacy and safety of the long-acting C5 inhibitor ravulizumab in patients with atypical hemolytic uremic syndrome triggered by pregnancy: a subgroup analysis. BMC Nephrol. 2021;22(1):5.
155. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, De Guibert S, Röth A, et al. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015;373(11):1032-9.
156. Palma LMP, Vaisbich-Guimarães MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. Pediatr Nephrol. 2022;37(9): 1967-80.
157. Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DWK, Siegler RL, Obrig TG. Hemolytic uremic syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. Proceedings of the American Society of Pediatric Nephrology Educational Symposium, May 2000, Boston, Massachusetts, USA. Pediatr Nephrol. 2002;17(4):293-8.
158. Water AM, Kerecuk L, Luk D, Haq MR, Fitzpatrick MM, Gilbert RD, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive pneumococcal disease: the United Kingdom experience. J Pediatr. 2007;151(2):140-4.
159. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of Streptococcus pneumoniae–associated hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2020;35(9):1585-91.
160. Cabrera G, Fortenberry J, Warshaw B, Chambliss C, Butler J, Cooperstone B. Hemolytic uremic syndrome associated with invasive Streptococcus pneumoniae infection. Pediatrics. 1998;101:699-703.
161. Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nat Rev Dis Primer. 2017;3(1):17020.
162. Vaisbich MH, Braga A, Gabrielle M, Bueno C, Piazzon F, Kok F. Thrombotic microangiopathy caused by methionine synthase deficiency: diagnosis and treatment pitfalls. Pediatr Nephrol. 2017;32(6):1089-92.
163. Cornec-Le Gall E, Delmas Y, De Parscau L, Doucet L, Ogier H, Benoist JF, et al. Adult-onset eculizumab-resistant hemolytic uremic syndrome associated with cobalamin C deficiency. Am J Kidney Dis. 2014;63(1):119-23.
164. Biran V, Fau S, Jamal T, Veinberg F, Renolleau S, Gold F, et al. Perinatal asphyxia may present with features of neonatal atypical hemolytic uremic syndrome. Pediatr Nephrol. 2007;22(12):2129-32.
165. Vaisbich MH, Andrade LG, Barbosa M. Recommendations for diagnosis and treatment of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) — an expert consensus statement from the Rare Diseases Committee of the Brazilian Society of Nephrology (COMDORA-SBN). Braz Soc Nephrol. 2025;47(2):e20240087.
166. Fallahpour M, Hafizi A, Fouladgar A, Rajabian B. Neonatal atypical hemolytic uremic syndrome may cause prenatal asphyxia. Arch Iran Med. 2012;15:729-30.
167. Boyer O, Niaudet P. Hemolytic-uremic syndrome in children. Clin North Am. 2022;69:1181-97.
168. Vaisbich MH, De Andrade LGM, De Menezes Neves PDM, Palma LMP, De Castro MCR, Silva CAB, et al. Baseline characteristics and evolution of Brazilian patients with atypical hemolytic uremic syndrome: first report of the Brazilian aHUS Registry. Clin Kidney J. 2022;15(8):1601-11.
169. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. Kidney Int. 2018;94(2):408-18.
170. Toh CH, Hoots WK; Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. The scoring system of the Scientific and Standardization Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. J Thromb Haemost. 2007;5(3):604–6.
171. Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2021;2021(1):545–51.
172. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: clues from complement biology. Transfus Apher Sci. 2016 Apr;54(2):199–202. doi:10.1016/j.transci.2016.04.009.