



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2024,
Volumen 8, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3

SINDROME UREMICO HEMOLITICO, REVISIÓN DE UN FENÓMENO INMUNOLÓGICO INFECCIOSO Y SUS REPERCUSIONES CLÍNICAS

**HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME, REVIEW OF AN
INFECTIOUS IMMUNOLOGICAL PHENOMENON AND ITS
CLINICAL REPERCUSSIONS**

Andres Bautista Duque

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Fredy Jordy Lizarazo Davila

Universidad Libre, Colombia

María Josse Osorio Corzo

Universidad de Santander, Colombia

Valentina María Movilla Mogres

Unirvesidad de la Sabana, Colombia

Luisa Fernanda morales guerra

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Angelly Cortes-Hinestroza

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia

Paola Andrea Torres Ortiz

Universidad Autonoma de Bucaramanga, Colombia

Luisa Fernanda Montes Hoyos

Universidad de Cartagena, Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rem.v8i3.12273

Síndrome Uremico Hemolítico, Revisión de un Fenómeno Inmunológico Infeccioso y sus Repercusiones Clínicas

Andres Bautista Duque¹

Bbautista54@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0000-7058-6834>

Medico General

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Fredy Jordy Lizarazo Davila

Fredylizarazo190@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6792-2999>

Interinstitutional Internal Medicine Group, GIMI 1
Universidad Libre, Cali
Colombia

María Josse Osorio corzo

mariajosorio119520@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6935-4301>

Medico General

Universidad de Santander
Colombia

Valentina María Movilla Mogres

movillavalentina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6283-0507>

Medico General

Unirvesidad de la Sabana
Colombia

Luisa Fernanda Morales Guerra

Luisaamoralesguerra@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-9660-6340>

Medico General

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Angelly Cortes-Hinestroza

acortes127@unab.edu.co

<https://orcid.org/0000-0003-2103-0789>

Medico General

Universidad Autónoma de Bucaramanga
Colombia

Paola Andrea Torres Ortiz

andreto950@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-0804-1112>

Medico General

Universidad Autonoma de Bucaramanga
Colombia

Luisa Fernanda Montes Hoyos

luisa.montes@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-1436-8787>

Medico General

Universidad de Cartagena
Colombia

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un síndrome clínico caracterizado por la tríada de microangiopatía trombótica, trombocitopenia y lesión renal aguda. El síndrome urémico hemolítico representa un grupo heterogéneo de trastornos con etiologías variables que dan lugar a diferencias en la presentación, el tratamiento y el resultado. En los últimos años, una mejor comprensión de los SUH, especialmente aquellos debidos a mutaciones genéticas en la vía alternativa del complemento, han proporcionado una actualización en la terminología, clasificación y tratamiento de la enfermedad. Esta revisión proporcionará la clasificación actualizada de la enfermedad y los enfoques diagnósticos y terapéuticos actuales sobre el SUH mediado por el complemento además del SHU asociado a E. Coli, que es la causa más común de SUH.

Palabras clave: insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica, complemento, E. COLI, trombocitopenia, microangiopatía trombótica

¹ Autor principal

Correspondencia: Bbautista54@unab.edu.co

Hemolytic Uremic Syndrome, Review of an Infectious Immunological Phenomenon and its Clinical Repercussions

ABSTRACT

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a clinical syndrome characterized by the triad of thrombotic microangiopathy, thrombocytopenia, and acute kidney injury. Hemolytic uremic syndrome represents a heterogeneous group of disorders with variable etiologies that result in differences in presentation, management and outcome. In recent years, better understanding of the HUS, especially those due to genetic mutations in the alternative complement pathway have provided an update on the terminology, classification, and treatment of the disease. This review will provide the updated classification of the disease and the current diagnostic and therapeutic approaches on the complement-mediated HUS in addition to E. Coli-HUS which is the most common cause of the HUS.

Keywords: acute kidney injury, hemolytic anemia, complement, E. COLI, thrombocytopenia, thrombotic microangiopathy

Artículo recibido: 24 mayo 2024
Aceptado para publicación: 27 junio 2024



INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un síndrome clínico caracterizado por la tríada de microangiopatía, anemia hemolítica, trombocitopenia y daño renal agudo. Es una de las causas más comunes de daño renal agudo. Los hallazgos clínicos en el síndrome urémico hemolítico ocurren como resultado de una microangiopatía trombótica (MAT). La lesión patológica es el engrosamiento de arteriolas y paredes capilares, edema y desprendimiento endotelial. Los trombos ricos en fibrina y plaquetas conducen a la obstrucción de la luz vascular. Muchos tejidos y órganos, incluido principalmente el riñón, se ven afectados (1).

Las microangiopatías trombóticas representan un grupo de trastornos distintos con diferentes etiologías y patogénesis. Hay dos grupos principales de enfermedades: SUH y púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) (1, 2). Estas dos enfermedades se habían utilizado indistintamente durante muchos años y se intentó diferenciarlas con sus propiedades clínicas. El conocimiento actual indica que ambas enfermedades tienen sus propias etiologías y patogénesis. La púrpura trombocitopénica trombótica ocurre en la deficiencia de una metaloproteinasa (ADAMTS 13) que escinde el factor de von Willebrand en el plasma o en presencia de anticuerpos contra este. Se diferencia del SUH por la disminución de la actividad de ADAMTS 13 (<10 %) (3). La *Escherichia Coli* (*E. Coli*) productora de toxina Shiga (*Stx*) es la causa más común de SHU, denominada *E. Coli*-SHU. El SHU relacionado con el complemento constituye la mayoría de los casos de SHU distintos al *E. Coli*-SUH (4).

En los últimos años, una mejor comprensión de los SUH, especialmente aquellos debidos a mutaciones genéticas en la vía alternativa del complemento, han proporcionado una actualización en la terminología, clasificación y tratamiento de la enfermedad. En este artículo se mencionarán especialmente el *E. Coli*-SHE y el SHU relacionado con el complemento.

Definición y clasificación

Tradicionalmente, el SHU se clasificaba como SHU positivo para diarrea (SHU D+) y SHU negativo para diarrea (SHU-D), y el SHU D+ se consideraba equivalente al SHU típico y el SHU-D se consideraba equivalente al SHU atípico. Sin embargo, se ha abandonado la clasificación de SHU D+ y SHU D, porque la diarrea es el factor desencadenante en el 25-30% de los casos de SHU atípico.



El síndrome urémico hemolítico tiene diferentes clasificaciones etiológicas en la literatura (2 – 7). Algunas de estas clasificaciones se superponen con las clasificaciones de MAT en términos de enfermedades subyacentes. En la práctica clínica, la clasificación comúnmente utilizada es la clasificación de SUH típico y atípico. El SHU típico se usa para E. Coli-SHU. Por otra parte, existen en la literatura algunas controversias relacionadas con la definición de SHU atípico (SHUa). Hasta hace poco, la definición de SHUa se utilizaba para todos los casos de SHU distintos del E. Coli-SHU. En los últimos años, algunos autores han comenzado a utilizarlo solo para el SUH relacionado con el complemento. En la revisión que se publicó al momento de escribir este artículo y que tenía las características de ser un informe de consenso internacional para el tratamiento del SHUa, se actualizó la clasificación de SHUa y se indicó que la limitación de la definición de SHUa solo para complementar El SHU relacionado con el SHU todavía era controvertido (8). En este informe se recomendó limitar la definición de SHUa a los casos de SHU excluyendo el SHU “secundario” a enfermedades malignas, enfermedades autoinmunes, fármacos, trasplante de órganos e infección por VIH (“SUH con enfermedades coexistentes”). Las clasificaciones MAT y SHU que se incluyeron en este artículo como se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las microangiopatías trombóticas (MAT) (8)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)
Deficiencia congénita de ADAMTS 13
Anticuerpos anti-ADAMTS 13
Síndrome HELLP
SUH
E. Coli-SHU
SHU relacionado con <i>Streptococcus pneumoniae</i>
SHU relacionado con H1N1 e influenza
Defecto de cobalamina C-SUH
SUH relacionado con la mutación DGKE
SUH relacionado con el complemento
Mutaciones del gen del complemento
Anticuerpo factor H del complemento
SUH con enfermedad/afección coexistente
Infecciones (VIH)
Trasplante de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas
Quimioterapia para tumores malignos/cancerosos
Trastornos autoinmunes (SLE; APS; esclerodermia)
Fármacos (CNI, sirolimus)
hipertensión maligna
SUH inexplicable

SAF: síndrome antifosfolípido; ICN: inhibidores de la calcineurina; DGKE: diacilglicerol quinasa epsilon; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; SUH: síndrome urémico hemolítico; E. COLI: E. coli productora de toxina shiga; LES: lupus eritematoso sistémico

E. Coli-SHU

Epidemiología

E. Coli-SHU es responsable del 90% de los casos de SUH infantil. Se ha informado que la incidencia es de 2 a 3/100 000 niños. Afecta principalmente a los niños aparte de las epidemias. Ocurre con mayor frecuencia en niños de 5 a 6 años (4, 9). Se observa con más frecuencia en los meses de verano y en las zonas rurales. Ocurre después de una gastroenteritis aguda que se desarrolla con E. coli enterohemorrágica (EHEC) que produce la toxina Shiga o disentería por Shigella. El agente más común es E.coli enterohemorrágico (70%). El serotipo más común responsable de la enfermedad es E.coli O157:H7 (9). Por otro lado, el gran brote de EHEC que afectó a Alemania y 15 países europeos en 2011 se produjo a causa del serotipo E. coli O104:H4. En este brote, un total de 3842 personas se vieron afectadas, 845 desarrollaron SHU y se reportaron 52 muertes. A diferencia de los brotes anteriores, más del 80 % de los sujetos eran adultos (mediana de edad: 42 años) y la mayoría de los pacientes tenían un nivel socioeconómico alto (10, 11). En Australia, un brote que causó colitis hemorrágica y SUH ocurrió con el serotipo O111 de E. coli (12, 13). También se han notificado casos de SUH con diferentes serotipos (O26, O145, O103) con menor frecuencia (14). Shigella dysenteria Tipo 1 es responsable de una pequeña porción de los casos de E. Coli-SHU; se observa en India, Bangladesh y Sudáfrica. Provoca un cuadro de enfermedad más grave y el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica es mayor (15).

Patogénesis

El ganado vacuno y ovino son las principales fuentes de ECEH. La infección en humanos generalmente ocurre como resultado del consumo de alimentos contaminados con heces de animales. Las causas más comunes incluyen carne poco cocida, leche y productos lácteos sin pasteurizar, jugos de frutas, agua, frutas y verduras. Es posible la transmisión por contacto con animales, la transmisión directa de persona a persona y la transmisión de madre a hijo (16 – 18). Se observa con mayor frecuencia en los meses de verano y otoño (9).



Después de la ingesta de alimentos contaminados, la bacteria ingresa a los intestinos. En los intestinos, Stx (STx1 y Stx 2) es secretada por E. Coli. Estas exotoxinas se absorben en el epitelio del sistema gastrointestinal y llegan al órgano diana. Se unen a globotriaosilceramida (Gb3), que es un receptor de superficie de glucopéptidos en el epitelio del órgano diana, inhibe la síntesis de proteínas y provoca daño endotelial, muerte celular, aumento de la respuesta inflamatoria y activación de trombocitos (19, 20). Se cree que la toxina también desencadena la acción sobre la P-selectina, que es una molécula de adhesión y moléculas reguladoras del complemento (19).

Hallazgos clínicos y de laboratorio

La diarrea comienza aproximadamente de 3 a 8 días después de la ingestión de alimentos contaminados. La diarrea es acuosa al principio y se vuelve sanguinolenta más tarde. Dolor abdominal, náuseas y vómitos acompañan a la diarrea. La fiebre se observa con menos frecuencia. SHU se desarrolla en 5 a 15% de los casos después de diarrea enterohemorrágica por E. coli. Los factores de riesgo para el desarrollo de SUH incluyen el serotipo de bacteria (O157:H7), tipo de toxina (Stx 2), edad del paciente (<5 años), uso de antibióticos y medicamentos antimotilidad, fiebre, diarrea severa, género femenino, aumento del recuento de leucocitos y factores genéticos (7, 9, 21). Sin embargo, no hay evidencia suficiente para ninguno de ellos.

Los hallazgos hematológicos y renales constituyen el cuadro clínico principal de la enfermedad. Los pacientes presentan los hallazgos creados por este cuadro clínico. Se puede observar palidez, malestar general, pérdida de apetito, náuseas y vómitos. Algunos pacientes pueden reconocer una disminución de la producción de orina o el edema puede ser una queja principal. Se presentan hallazgos de laboratorio relacionados con la tríada clásica de la enfermedad (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo).

Anemia hemolítica microangiopática: la anemia se desarrolla como resultado del daño mecánico a los eritrocitos al pasar a través de los capilares renales obstruidos con microtrombos y fragmentación de los eritrocitos. La anemia tiene las siguientes características:

Hemoglobina <10 g/dL, frecuentemente <8 g/dL

Prueba de Coombs negativa

Aumento del recuento de reticulocitos



Aumento del nivel de deshidrogenasa láctica sérica (LDH)

Disminución del nivel de haptoglobulina sérica

Hematíes fragmentados en frotis de sangre periférica (células de casco, esquistocitos)

Trombocitopenia: el recuento de plaquetas está por debajo de $150\,000/\text{mm}^3$ (comúnmente $<40\,000/\text{mm}^3$). Rara vez se observa sangrado.

Daño renal agudo: Puede haber diferentes grados de compromiso renal. La hematuria, la proteinuria y el aumento de la creatinina sérica son los indicadores más importantes de daño renal. El aumento de la presión arterial es otro hallazgo importante. Ocurre como resultado del aumento del volumen intravascular o isquemia debido a MAT. Puede ocurrir oliguria u oligoanuria. La diálisis es necesaria debido al daño renal severo en más de la mitad de los casos (22, 23). La patología renal está relacionada con la MAT glomerular. Las arteriolas preglomerulares y los capilares glomerulares se ven afectados. La MAT glomerular se caracteriza por engrosamiento de la pared capilar, inflamación de las células endoteliales y obstrucción de la luz capilar. En raras ocasiones se puede observar necrosis cortical relacionada con isquemia (24).

Hallazgos relacionados con los otros órganos/sistemas: En el síndrome urémico hemolítico, cualquier tejido u órgano puede verse afectado en relación con la MAT. En algunos pacientes se puede observar compromiso multiorgánico y la posibilidad de mortalidad es alta. En el 25-30% de los casos, hay afectación del sistema nervioso central. Letargo, irritabilidad y convulsiones son los hallazgos más comunes. Con menos frecuencia se pueden observar coma, accidente cerebrovascular, hemiparesia, edema cerebral y ceguera cortical (9, 22). La hipertensión severa puede conducir a hallazgos en el sistema nervioso central. La afectación gastrointestinal es común; Puede ocurrir colitis hemorrágica, perforación de íleon/colon, prolapso rectal, colestasis, pancreatitis, diabetes transitoria y peritonitis (25). Puede observarse un aumento del nivel de troponina I en relación con la isquemia miocárdica (26).

Diagnóstico

El diagnóstico se hace clínicamente con anemia hemolítica, trombocitopenia y daño renal que se presenta de forma súbita en un paciente con antecedentes de diarrea en las últimas dos semanas. Para un diagnóstico definitivo, se debe probar la infección por E. Coli (demostración de Stx con pruebas



serológicas en heces o cultivos de heces). La biopsia renal no es necesaria para hacer un diagnóstico definitivo.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con las otras condiciones que causan MAT.

Coagulación intravascular diseminada (CID): los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial (PT y a PTT) se prolongan. Los niveles de fibrinógeno, Factor V y Factor VIII están disminuidos. Se diferencia del SHU con estos hallazgos.

Púrpura trombocitopénica trombótica: el diagnóstico se realiza con el hallazgo de una actividad de ADAMTS 13 <10%.

SUH relacionado con el complemento: Puede presentarse a cualquier edad a partir del período neonatal. Se diferencia del E. Coli-SHU por su carácter recurrente y antecedentes familiares. Las pruebas serológicas y genéticas relacionadas con el sistema alternativo del complemento [nivel sérico de complemento 3 (C3), nivel de factor H e I del complemento, demostración de anticuerpos anti-factor H, mutaciones genéticas de las proteínas relacionadas con el sistema del complemento] son valiosas en el diagnóstico. . La disminución del nivel sérico de C3 es un hallazgo importante, pero un nivel normal no excluye el SHU relacionado con el complemento. Se puede observar una ligera disminución de C3 en algunos casos de E. Coli-SHU.

SHU relacionado con neumococo: los pacientes afectados tienen antecedentes de infección grave por neumococo. El diagnóstico se hace definitivamente con el crecimiento de Streptococcus Pneumoniae en cultivos de sangre, líquido pleural o líquido cefalorraquídeo o la demostración del antígeno T en los eritrocitos.

SHU H1N1 y relacionado con Influenza: el diagnóstico se realiza por demostración del agente con cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Trastorno hereditario del metabolismo de la cobalamina: aunque puede ocurrir a cualquier edad, debe ser especialmente considerado en el diagnóstico diferencial en los casos de SHU que se presentan en el período neonatal y primera infancia. El nivel de homocisteína en sangre aumenta y el nivel de metionina disminuye. Los niveles de ácido metilmalónico en sangre y/o orina están aumentados



(cromatografía de ácidos orgánicos). El diagnóstico definitivo se realiza mediante la demostración de la mutación MMACHC.

SUH secundario: los antecedentes de una afección acompañante, el uso de medicamentos o la presencia de una infección no E. COLI sugiere el diagnóstico de SUH secundario.

Tratamiento

No existe una terapia específica. Se debe dar prioridad al tratamiento de apoyo.

Tratamiento de soporte: El ajuste del balance de líquidos y electrolitos, el control de la presión arterial y la regulación de las variables de diálisis y hematológicas constituyen los elementos esenciales del tratamiento de soporte.

Tratamiento de líquidos y electrolitos: Se evalúa de acuerdo con el estado de líquidos y la función renal del paciente. Al comienzo de la enfermedad, los vómitos, la diarrea y la disminución de la ingesta oral pueden provocar deshidratación. En este caso, se proporciona un soporte fluido con un contenido de electrolitos adecuado. En presencia de hipertensión y edema, se aplica restricción de líquidos. En pacientes con oliguria, edema e hipertensión, el líquido diario que se debe administrar se calcula de la siguiente manera = pérdidas insensibles (400 cc/m 2/día)+diuresis (mL/h)+pérdidas adicionales. En pacientes con sobrecarga de líquidos severa, puede probarse furosemida (2 mg/kg/dosis); el tratamiento no se continúa en los casos en que no se obtiene respuesta al tratamiento. La carga de líquidos que no responde al tratamiento con diuréticos y los trastornos electrolíticos que no responden al tratamiento farmacológico requieren tratamiento de diálisis.

Hipertensión: principalmente, se debe corregir el aumento de la carga de líquidos. Los fármacos de primera línea en el tratamiento antihipertensivo en el período agudo de la enfermedad son los bloqueadores de los canales de calcio; Se puede iniciar nifedipino a una dosis de 0,25 mg/kg o amlodipino a una dosis de 0,1 mg/kg. En casos urgentes de aumento de la presión arterial, incluida la encefalopatía hipertensiva, se prefiere el tratamiento intravenoso. El nitroprusiato de sodio (0,5-8 µg/kg/min en infusión intravenosa) y el esmolol (50-200 µg/kg/min en infusión intravenosa) disponibles en nuestro país pueden utilizarse para este objetivo. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) deben evitarse en la fase aguda.



Diálisis: uremia sintomática (encefalopatía urémica, pericarditis, hemorragia), azotemia ($BUN \geq 80-100$ mg/dL), carga de líquidos severa que no responde a los diuréticos (hipertensión, insuficiencia cardíaca), trastornos electrolíticos y ácido-base que no responden a la terapia médica farmacológica ($K^+ > 6,5$ mEq/L, $Na^+ < 120$ mEq/L, $pH < 7,1$) y la incapacidad para proporcionar tratamiento y nutrición debido a la restricción de líquidos son las indicaciones del tratamiento de diálisis.

Anemia: Se recomienda la transfusión de eritrocitos en pacientes con un nivel de hemoglobina < 6 g/dL. Puede ser necesaria una transfusión de eritrocitos a niveles más altos de hemoglobina (< 7 g/dL) en pacientes sintomáticos. En pacientes con hiperpotasemia y sobrecarga de líquidos, se debe realizar una transfusión de eritrocitos durante la diálisis. Considerando la posibilidad de un futuro trasplante renal se debe utilizar filtro leucocitario para disminuir el riesgo de aloinmunización.

Trombocitopenia: la transfusión de plaquetas se recomienda solo para pacientes con hemorragia potencialmente mortal o en el período de preparación de la cirugía.

Tratamiento con plasma: No existe evidencia suficiente que indique que la administración de plasma o recambio plasmático sea beneficiosa en el SHU-E. COLI (27). El intercambio de plasma puede ser útil en pacientes con compromiso neurológico (23).

Eculizumab: Eculizumab es un anticuerpo monoclonal C5 que inhibe la activación del complemento y se utiliza en el tratamiento del SHU relacionado con el complemento. Puede utilizarse en casos de E. COLI-SHU con afectación neurológica (28). Las dos últimas terapias se explicarán en detalle en la parte de “SUH relacionado con el complemento”.

Pronóstico

La tasa de mortalidad es de 3 a 5% en la fase aguda. La mortalidad generalmente está relacionada con causas no renales. El riesgo de mortalidad es mayor en pacientes con afectación neurológica grave. Se requiere diálisis en aproximadamente 2/3 de los casos en la fase aguda. La tasa de progresión a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) es de aproximadamente 10 % (29). Pueden desarrollarse complicaciones a largo plazo, como hipertensión, proteinuria, enfermedad renal crónica y diabetes insulino dependiente, en aproximadamente 1/3 de los pacientes. Un largo período de oliguria-anuria (> 2 semanas) y la presencia de esclerosis global/segmentaria y fibrosis intersticial en



la biopsia renal son los mejores hallazgos de mal pronóstico para la afectación renal (27) . No se espera recurrencia después del trasplante renal en E. Coli-SHU.

SHU relacionado con el complemento

En la infancia, el SHU relacionado con el complemento constituye la mayoría de los casos de SHU, excluyendo E. Coli-SHU. Ocurre como resultado de la activación incontrolada de la vía alternativa del complemento. Es una enfermedad rara. Aunque puede ocurrir a cualquier edad desde el período neonatal hasta la edad adulta, afecta principalmente a niños y adolescentes. En la infancia, se observa con igual frecuencia en niñas y niños. El primer ataque ocurre antes de los 2 años en aproximadamente el 70% de los casos y antes de los 6 meses en el 25% (30). Puede ocurrir esporádicamente o puede ser familiar. El pronóstico de la enfermedad es malo; la enfermedad renal en etapa terminal se desarrolla en aproximadamente el 50% de los pacientes (31).

Etiología y patogenia

La mayoría de los SHU relacionados con el complemento ocurren como resultado de una mutación genética de los factores del complemento, mientras que una pequeña porción (5–6 %) ocurre como resultado de anticuerpos producidos contra las proteínas del complemento (31–33).

Factor H del complemento (CFH), factor I del complemento (CFI), proteína cofactor de membrana (MCP o CD46) y trombosmodulina (THBD) que son proteínas reguladoras de la vía alternativa del complemento y C3 y factor B del complemento (CFB) que son proteínas convertasa C3 participan en la patogenia de la enfermedad (6). Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas conducen a la activación descontrolada de la vía alternativa del complemento (6, 32, 34). La activación del sistema del complemento conduce a una sobreproducción en el complejo de ataque a la membrana (complejo C5b-C9) y C5a. El complejo de ataque a la membrana provoca la muerte de las células endoteliales, el edema y el crecimiento celular. Esto desencadena un aumento de sustancias protrombóticas en el área subendotelial, activación del sistema de coagulación y depósito de fibrina. C5a es una anafatoxina fuerte y provoca quimiotaxis, activación de leucocitos y endotelios. Aumenta la permeabilidad vascular. La fragmentación celular, la inflamación y la trombosis dan como resultado la obstrucción en el área microvascular (6, 7, 32, 34).



Mutaciones Genéticas

Mutaciones del factor H: estas mutaciones son mutaciones del gen que codifica el factor H del complemento, que es una de las proteínas reguladoras del sistema alternativo del complemento. Esta es la mutación genética más común que se encuentra en los casos de SHU relacionado con el complemento (20 a 30%). Puede presentarse a cualquier edad a partir del período neonatal. Se observa con mayor frecuencia en la infancia y la primera infancia (6). Los pacientes con mutación del factor H tienen el peor pronóstico entre los casos de SUH relacionado con el complemento; la mortalidad o progresión a enfermedad renal terminal ocurre con una tasa de 50 a 70% en el primer año (35).

Tiene tipos autosómicos recesivos y autosómicos dominantes. Hasta el momento se han definido más de cien mutaciones. Los niveles séricos de CFH son muy bajos en algunas mutaciones y normales o ligeramente bajos en otras mutaciones. Los niveles séricos de C3 se encuentran bajos en el 30-50% de los casos (31, 35, 36). Por lo tanto, los niveles séricos normales de CFH y C3 no excluyen la posibilidad de una mutación de CFH.

Mutaciones de la proteína del cofactor de membrana (MCP o CD46): estas mutaciones son las mutaciones de CD46, que es una de las proteínas reguladoras del sistema alternativo del complemento y también conocida como MCP. Se han definido más de cuarenta mutaciones. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas. Algunos son homocigotos o heterocigotos compuestos. La mutación MCP se encuentra en 5 a 15% de los casos de SUH relacionado con el complemento. Se observa con más frecuencia en niños que en adultos. El nivel sérico de C3 está disminuido en menos de 1/3 de los casos. La enfermedad renal es el grupo con mejor pronóstico. El riesgo de recurrencia es bajo después del trasplante renal (30, 31, 36).

Mutaciones del factor I: el factor I del complemento es el cofactor de MCP y factor H. Se han encontrado mutaciones de CFI en 4 a 10% de los casos de SHU relacionado con el complemento. Hay alrededor de 40 mutaciones, la mayoría de las cuales son heterocigotas. El nivel sérico de C3 se encuentra disminuido en aproximadamente 1/3 de los casos. El pronóstico de la enfermedad es mejor en comparación con las mutaciones de CFH, pero peor en comparación con las mutaciones de MCP. La progresión a ESRD es de 50 a 60 % en los dos primeros años (30, 31, 37).



Mutaciones C3: Las mutaciones C3 heterocigotas son responsables del 2 al 10% de los casos de SHU relacionado con el complemento. El complemento C3 constituye las partes activas de la convertasa C3 junto con CFB. Las mutaciones del complemento 3 provocan una activación continua de la convertasa C3. Esta activación no puede ser controlada por las proteínas reguladoras del sistema alternativo del complemento. El nivel sérico de C3 está disminuido en aproximadamente la mitad de los pacientes. Este nivel disminuido continúa durante los intervalos de ataque. El pronóstico de la enfermedad es malo; la tasa de progresión a ESRD es alta (60 a 80%). La tasa de recurrencia después del trasplante renal es del 40-70% (6, 31, 38, 39).

Mutaciones del factor B: Se observan con una tasa menor en comparación con las otras mutaciones (1-4%). Las mutaciones del factor B del complemento conducen a la activación continua de la vía alternativa del complemento. El nivel sérico de C3 está disminuido. La enfermedad renal terminal se desarrolla en el 70% de los casos. Aunque se informó un número limitado de pacientes, se observó recurrencia que resultó en la pérdida del injerto en todos los pacientes después del trasplante (31, 36, 40).

Mutaciones de trombomodulina: la trombomodulina es un cofactor que permite la inactivación de C3b mediada por CFI. El gen mutado provoca la activación del complemento. La mutación de trombomodulina heterocigota se encuentra en 3 a 5% de los casos de SHU relacionado con el complemento. El suero C3 está disminuido en aproximadamente el 60% de los pacientes (31 - 41).

Anticuerpos contra el factor H del complemento

Los anticuerpos contra el factor H del complemento son positivos en aproximadamente 6 a 10% de los casos de SHUa. Estos anticuerpos evitan que CHF se una a C3b y a la superficie celular. En la mayoría de los casos, las proteínas séricas relacionadas con CFH (CFHR) 1 y 3 están disminuidas. En estos casos, las mutaciones homocigóticas de CFHR1 y CFHR3 están presentes. El nivel de CFH en suero puede ser normal o disminuido (20%); el nivel de C3 está disminuido en aproximadamente la mitad de los casos. Se observa con mayor frecuencia en niños de entre 5 y 13 años. El riesgo de progresión a enfermedad renal en etapa terminal es de 30 a 40 % (33 , 42).



Hallazgos clínicos

Hay una infección desencadenante en más de la mitad de los casos. Esto es principalmente una infección del tracto respiratorio superior o diarrea aguda. La aparición de diarrea se ha informado con una tasa de 23 a 28% en casos de SHUa (30, 31, 36).

En general, hay un inicio repentino. Los pacientes pueden presentar quejas que incluyen palidez, malestar general, inquietud, vómitos y, a veces, edema. Como en todos los casos de SUH, existen hallazgos clínicos y de laboratorio relacionados con el daño a los tejidos, órganos y sistemas causado por la MAT. La mayoría de los pacientes muestran los hallazgos de la tríada clásica de SHU que incluye anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo (ver E. Coli-SHU). La hipertensión es común y grave; pueden observarse insuficiencia cardíaca y complicaciones neurológicas. Los hallazgos extrarrenales ocurren en el 20% de los casos; el hallazgo extrarrenal más frecuente es la afectación del sistema nervioso central; la afectación multiorgánica está presente en el 5% de los casos (30, 31).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza por hallazgos clínicos y de laboratorio de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal agudo y demostración de la alteración en la regulación del sistema del complemento. La disminución del nivel de C3 en suero es un hallazgo de advertencia. C4 es normal en todos los pacientes. El diagnóstico definitivo se realiza mediante pruebas serológicas y genéticas relacionadas con el sistema del complemento. Los niveles séricos de CFH, CFI y CFB, la medición de anticuerpos anti-factor H y las mutaciones genéticas de las proteínas del complemento son las pruebas realizadas para este objetivo. Sin embargo, estas pruebas no son ampliamente utilizadas y de fácil aplicación.

Las enfermedades que causan el SHU relacionado con el complemento muestran diferencias en cuanto a la edad de aparición, los hallazgos de laboratorio y el pronóstico. Estas diferencias dan una idea tanto en términos de diagnóstico como de pronóstico, pero el diagnóstico definitivo se hace demostrando las mutaciones genéticas de las proteínas en el sistema del complemento como se mencionó anteriormente. Las propiedades clínicas y de laboratorio de las enfermedades que causan el SUH relacionado con el complemento se resumen en la Tabla 2 (6, 8, 43).



Tabla 2. Propiedades clínicas y de laboratorio de las enfermedades causantes del SUH relacionado con el complemento (6 , 8 , 43)

Subgrupo	Frecuencia (%)	Edad de inicio	C3	ESRD (%)	Recurrencia (%)	Recurrencia después del trasplante
CFH	20–30	<2 años	N / ↓	50–70	50	75–90%
CFI	4–10	< 2 años	N / ↓	50–60	10–30	45–80%
PCM	5–15	>1 años	N / ↓	<20	70–90	<20%
C3	2–10	Cualquier edad	↓	60–80	50	40–70%
CFB	1–4	1 mes	↓	50–70	Sí	100%
THBD	3–5	6 meses	N / ↓	50–60	30	1 paciente
Anti-CFH	6	5–13 años	N / ↓	30–40	10–60	Sí

C3: complemento 3; CFB: factor B del complemento; CFH: factor H del complemento; CFI: factor I del complemento; SUH: síndrome urémico hemolítico; MCP: proteína cofactor de membrana; ESRD: enfermedad renal en etapa terminal; THBD: trombomodulina

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe hacerse con los otros tipos de SUH y PTT. La causa en el 90% de los casos de SUH en la infancia es E. COLI-SHU. No existe sospecha en cuanto al diagnóstico en casos con antecedentes de diarrea en el período prodrómico donde se ha comprobado la infección por E. COLI. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el antecedente de diarrea está presente en aproximadamente 1/3 de los casos de SHUa.

Se debe considerar SHUa en pacientes que hayan tenido un ataque de SHU antes, que tengan antecedentes familiares positivos, que hayan sido diagnosticados con SHU antes de los 6 meses y que no hayan tenido antecedentes de diarrea antes del ataque de SHU (en los últimos 15 días) (ver Tabla 3).

El enfoque para los pacientes que se cree que tienen SHUa se resume en la Tabla 4.

Tabla 3. Sujetos con sospecha de SUH atípico

Antecedentes de diarrea en los últimos 15 días.
Edad <6 meses
SUH recurrente
SHU previo sospechoso
Antecedentes familiares de SUH
SUH recurrente después del trasplante
Complemento 3 (C3) nivel ↓

Tabla 4. Pruebas utilizadas en el diagnóstico diferencial del SUH atípico

Paso principal
Cribado de E. COLI en sujetos con diarrea (+)→negativo→baja probabilidad de E. COLI-SUH
Actividad de ADAMTS13→normal→TTP está excluido
Se excluye PT, aPTT, fibrinógeno→normal→DIC
Antígeno de neumococo y Streptococcus pneumoniae en cultivos → negativo → Se excluye SHU relacionado con neumococo
H1N1 e influenza→normal→H1N1 y SHU relacionado con la influenza está excluido
Homocisteína en sangre, MMA en sangre y orina→normal→se excluye el defecto hereditario de cobalamina
Suero C3 y C4→C3↓ y C4 normal→se considera defecto de la vía alternativa del complemento
Paso secundario
Anticuerpos anti-CFH→positivo→anticuerpos anti-CFH SHU
Niveles CFH, CFI, CFB
Mutaciones CFH, CFI, MCP, C3 y CFB
Paso Terciario
Detección amplia de mutaciones

Un tiempo de tromboplastina parcial PTT; C3: complemento 3; C4: complemento 4; CFB: factor B del complemento; CFH: factor H del complemento; CFI: factor I del complemento; CID: coagulación intravascular diseminada; SUH: síndrome urémico hemolítico; MCP: proteína cofactor de membrana; MMA: ácido metil malónico; PT: tiempo de protrombina; E. COLI: *E. coli* productora de toxina Shiga ; PTT: microangiopatía trombótica

Tratamiento

El tratamiento de soporte se explica en detalle en la parte de “E. Coli-SHU”. Aquí se explicará el tratamiento con plasma y el tratamiento con eculizumab que son terapias específicas para la enfermedad.

Tratamiento con plasma: el tratamiento con plasma se utiliza como tratamiento de primera línea en pacientes con SHUa. El plasma fresco congelado contiene cantidades normales de CFH, CFI, CFB y C3. Es posible eliminar los anticuerpos mutantes CFH, CFI, CFB y C3 y anti-factor H del plasma con plasmaféresis. Las complicaciones de carga de líquidos relacionadas con grandes cantidades de transfusión de plasma se pueden prevenir con intercambio de plasma.

Se recomienda iniciar el tratamiento con plasma tan pronto como se haga el diagnóstico en casos de SUH no infeccioso. El tratamiento con plasma se recomienda como transfusión de plasma fresco congelado (PFC) (10 a 20 ml/kg) o plasmaféresis (60 a 75 ml/kg). El tratamiento primario es el intercambio de plasma. Si esto no se puede aplicar, el tratamiento se inicia con transfusión de plasma fresco congelado. Esto se administra durante al menos 5 días (inicialmente todos los días) y se completa a las 2 semanas. Posteriormente, se puede continuar durante meses disminuyendo gradualmente.

A pesar del tratamiento con plasma apropiado, las tasas de remisión total o parital son bajas y el riesgo de ESRD es alto (31). La respuesta al tratamiento con plasma varía según el componente del complemento implicado. La respuesta al tratamiento con plasma es mejor en pacientes con mutación del factor H del complemento en comparación con pacientes con mutación en MCP (35).

Eculizumab: Eculizumab es un anticuerpo C5 monoclonal recombinante; detiene la activación del complemento en la última fase al inhibir la producción de C5a y C5b al unirse a C5. Aunque se ha utilizado en el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, se ha comenzado a utilizar recientemente en el tratamiento del SHU. Se han informado resultados positivos que incluyen tanto la remisión hematológica como el aumento de la tasa de filtración glomerular en pacientes que no responden al tratamiento con plasma o que tienen la enfermedad parcialmente controlada con el tratamiento con plasma (44).

Teniendo en cuenta el mal pronóstico de la enfermedad, los efectos limitados del tratamiento con plasma y la necesidad de un acceso intravenoso para el intercambio de plasma, ha aumentado la tendencia a administrar el tratamiento con eculizumab como tratamiento de primera línea, especialmente en niños. Así, el tratamiento con eculizumab fue recomendado como tratamiento de primera línea en niños con SHUa en el informe de consenso internacional publicado muy recientemente (8). En pacientes en los que no se pueda iniciar el tratamiento con eculizumab en 24-48 horas, se recomienda transfusión de plasma o plasmaféresis. Las dosis de eculizumab recomendadas para el tratamiento del SHUa se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis de tratamiento con eculizumab recomendadas para casos de SUH atípico (8)

Peso corporal	Tratamiento inicial	Tratamiento de mantenimiento
>40 kg	900 mg semanales 4 dosis	1200 mg, en la 5 ^a semana 1200 mg cada 2 semanas
30 – 40 kg	600 mg semanales 2 dosis	900 mg en la 3 ^a semana 900 mg cada 2 semanas
20 – 30 kg	600 mg semanales 2 dosis	600 mg en la 3 ^a semana 600 mg cada 2 semanas
10– 20 kg	600 mg semanales 1 dosis	300 mg en la 2 ^a semana 300 mg cada 2 semanas
5– 10 kg	300 mg semanales 1 dosis	300 mg en la 2 ^a semana 300 mg cada 3 semanas



Todos los pacientes que reciben tratamiento con eculizumab deben vacunarse frente a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B. Se debe administrar tratamiento profiláctico con penicilina en pacientes que son demasiado jóvenes para ser vacunados con la vacuna antimeningocócica o en los que se ha tenido que iniciar el tratamiento antes de la vacunación.

Trasplante de hígado y riñón: el factor H es una proteína que se sintetiza principalmente en el hígado. El trasplante de hígado solo o el trasplante de hígado y riñón en combinación se pueden realizar en pacientes con mutación conocida de CFH o CFI (45).

Trasplante de riñón: el trasplante de riñón se puede realizar en pacientes que han desarrollado enfermedades renales en etapa terminal. Sin embargo, las tasas de recurrencia oscilan entre el 20 % y el 100 % según el tipo de mutación. La posibilidad de pérdida del injerto es muy alta en casos de recidiva. El riesgo más bajo en términos de recurrencia después del trasplante se observa en pacientes con mutación MCP (35, 43, 46). Por ello, se ha recomendado determinar las mutaciones genéticas antes del trasplante y realizar el trasplante renal con tratamiento profiláctico con eculizumab en los casos de riesgo (8).

Tratamiento inmunosupresor: En casos de SHU con anticuerpos anti-factor H, se recomiendan terapias con corticoides, ciclofosfamida y rituximab además del recambio plasmático (8).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Rosove M. Thrombotic microangiopathies. *Semin Arthritis and Rheumatism*. 2014;43:797–805.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2013.11.004>.

Nester CM, Thomas CP. Atypical hemolytic uremic syndrome: what is it, how is it diagnosed, and how is it treated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:617–25.

Cataland SR, Wu HM. Atypical hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: Clinically differentiating the thrombotic microangiopathies. *Eur J Intern Med*. 2013;24:486–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.05.007>.

Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1035–50.

<http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004100861>.



- Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. European Paediatric Research Group for SHU A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int.* 2006;70:423–31. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001581>.
- Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:60. <http://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>.
- Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol.* 2013;6:56–76. <http://dx.doi.org/10.5527/wjn.v2.i3.56>.
- Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2015. Apr 11, [Epub ahead of print] <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3076-8>
- Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin producing *Escherichia coli* and hemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1073–86. [PubMed] [Google Scholar]
- Ruggenti P, Remuzzi G. A German outbreak of hemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2011;378:1057–8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61217-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61217-8)
- Robert Koch Institut Final presentation and evaluation of epidemiological findings in the EHEC O104:H+ outbreak Germany 2011; September 2011; Available from: <http://www.rki.de/EN/Home/EHECfinalreport.pdf>. Erişim tarihi: Erişim tarihi: 03.03.2015.
- Elliott EJ, Robins-Browne RM, O’Loughlin EV, et al. Nationwide study of haemolytic uraemic syndrome: clinical, microbiological, and epidemiological features. *Arch Dis Child.* 2001;8:125–31. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.85.2.125>.
- Fernández C., F. (2024). Determinación De Erodabilidad En Áreas De Influencia Cuenca Poopo Región Andina De Bolivia. *Horizonte Académico*, 4(4), 63–78. Recuperado a partir de <https://horizonteacademico.org/index.php/horizonte/article/view/19>
- Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic Uremic Syndrome after an *Escherichia coli* O111 Outbreak. *Arch Intern Med.* 2010;170:1656–63. <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.346>.
- Tozzi AE, Caprioli A, Minelli F, et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections associated with hemolytic uremic syndrome, Italy, 1988–2000. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:106–8.



<http://dx.doi.org/10.3201/eid0901.020266>.

Bhimma R, Rollins NC, Coovadia HM, Adhikari M. Post-dysenteric hemolytic uremic syndrome in children during an epidemic of Shigella dysentery in Kwazulu/ Natal. *Pediatr Nephrol*. 1997;11:560–4. <http://dx.doi.org/10.1007/s004670050338>

Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of Escherichia coli O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA*. 1994;272:1349–53. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1994.03520170059036>

Baque Fienco , S. M., Plúa Cárdenas, D. F., Choez Mero , C. J., Choez Lourido , W. S., & Parrales Cantos , G. N. (2024). Planificación y Control Técnico del Proceso Constructivo de una Residencia Aplicando la Normativa Ecuatoriana. *Estudios Y Perspectivas Revista Científica Y Académica* , 4(1), 2011–2030. <https://doi.org/10.61384/r.c.a.v4i1.163>

Vaillant V, Espié E, de Valk H, et al. Undercooked ground beef and person-to-person transmission as major risk factors for sporadic hemolytic uremic syndrome related to Shiga-toxin producing Escherichia coli infections in children in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:650–3. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318199373>

Ulinski T, Lervat C, Ranchin B, Gillet Y, Floret D, Cochat P. Neonatal hemolytic uremic syndrome after mother-to-child transmission of Escherichia coli O157. *Pediatr Nephrol*. 2005;20:1334–5. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1871-3>

Noris M, Mescia F, Remuzzi G. E. COLI-SHU, atypical SHU and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:622–33. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.195>

TrachMATn H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated SHU. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8:658–69. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.196>

McLaine PN, Rowe PC, Orrbine E. Experiences with SHU in Canada: what have we learned about childhood SHU in Canada? *Kidney Int Suppl*. 2009;112:S25–8. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2008.614>



- Medina Nolasco, E. K., Mendoza Buleje, E. R., Vilca Apaza, G. R., Mamani Fernández, N. N., & Alfaro Campos, K. (2024). Tamizaje de cáncer de cuello uterino en mujeres de una región Andina del Perú. *Arandu UTIC*, 11(1), 50–63. <https://doi.org/10.69639/arandu.v11i1.177>
- Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis*. 2002;186:493–500. <http://dx.doi.org/10.1086/341940>
- Kielstein JT, Beutel G, Fleig S, et al. Best supportive care and therapeutic plasma exchange with or without eculizumab in Shiga-toxin-producing *E. coli* O104:H4 induced haemolytic-uraemic syndrome: an analysis of the German E. COLI-SHU registry. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3807–15. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs394>
- Johnson S, Taylor CM. Hemolytic uremic syndromes. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editors. *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. pp. 1155–80. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-76341-3_48
- de Buys Roessingh AS, de Lagausie P, Baudoin V, Loirat C, Aigrain Y. Gastrointestinal complications of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17:328–34. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-965013>
- Askiti V, Hendrickson K, Fish AJ, Braunlin E, Sinaiko AR. Troponin I levels in a hemolytic uremic syndrome patient with severe cardiac failure. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:345–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1343-6>.
- Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (SHU) *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1749–60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0935-6>.
- Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated SHU. *N Engl J Med*. 2011;364:2561–3. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1100859>.
- Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated haemolytic uraemic syndrome. A systemic review, meta-analysis and metaregression. *JAMA*. 2003;290:1360–70. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.10.1360>.



- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Macher MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2392–400. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006080811>.
- Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aSHU and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1844–59. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02210310>.
- Geerdink LM, Westra D, van Wijk JA, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:1283–91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-012-2131-y>.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:555–63. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004050380>.
- Kavanagh D, Goodship T. Genetics and complement in atypical SHU. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2431–42. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-010-1555-5>
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of SHU: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood*. 2006;108:1267–79. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-10-007252%3e>
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2008;23:1957–72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0872-4>
- Kavanagh D, Kemp EJ, Mayland E, et al. Mutations in complement factor I predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2150–5. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2005010103>.
- Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2008;112:4948–52. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-01-133702>.
- Roumenina LT, Frimat M, Miller EC, et al. A prevalent C3 mutation in aSHU patients causes a direct C3 convertase gain of function. *Blood*. 2012;119:4182–91. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-10-383281>



- Roumenina LT, Jablonski M, Hue C, et al. Hyperfunctional C3 convertase leads to complement deposition on endothelial cells and contributes to atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2009;114:2837–45. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-197640>.
- Delvaeye M, Noris M, De Vriese A, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:345–57. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810739>.
- Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:2180–7. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010030315>.
- Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676–87. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0902814>.
- Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:2169–81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1208981>.
- Silva Becerra , F. (2024). El contexto de la micropolítica que estructura el grupo institucional en la escuela. *Emergentes - Revista Científica*, 4(2), 74–102. <https://doi.org/10.60112/erc.v4i2.131>
- Taylor CM, Machin S, Wigmore SJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of atypical haemolytic uraemic syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2010;148:37–47. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07916.x>.
- Tiboni Kaiut, R. K., Spencoski Kaiut, A. F., & Agrela Rodrigues, F. de A. (2024). Yoga - Memória, Foco e Concentração . *Revista Científica De Salud Y Desarrollo Humano*, 5(1), 96–107. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v5i1.78>
- Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:1095–101. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1289-8>.
- Vargas, J. (2023). Educational Transformation: Exploring Self-Directed English Learning through Language Reactor and Netflix. *Revista Veritas De Difusão Científica*, 4(1), 68–95. <https://doi.org/10.61616/rvdc.v4i1.38>

