



Revisión

Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico

Contribution of clinical laboratory to the diagnosis of haemolytic uremic syndrome

Miren Vallejo Ruiz, Cristina Armendáriz Brugos, María Luquin Irigoyen

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Pamplona

Recibido: 12/09/2024
Aceptado: 16/09/2024

Correspondencia: Miren Vallejo Ruiz. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Navarra. C/ de Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona
e-mail: miren.vallejo.ruiz@navarra.es

Palabras clave:

Síndrome hemolítico urémico. Proteínas del sistema del complemento. *Escherichia coli*.

RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es una microangiopatía trombótica sistémica caracterizada por: anemia hemolítica no inmune, trombopenia y fallo renal. La mayor parte de los casos corresponden al denominado SHU típico, causado por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga mientras que una minoría corresponden al SHU atípico, de causa genética y elevada morbimortalidad. Esta patología tiene su origen es una desregulación del sistema del complemento debido a mutaciones en genes que llevan a una activación incontrolada del complejo de ataque de membrana. El objetivo es actualizar la fisiopatología, diagnóstico y estudio genético, así como el manejo terapéutico del SHU.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

DOI: 10.20960/revmedlab.00233

Vallejo Ruiz M, Armendáriz Brugos C, Luquin Irigoyen M. Contribución del laboratorio clínico al diagnóstico del síndrome urémico hemolítico. Rev Med Lab 2024;5(1):24-30

Keywords:

Haemolytic-uremic syndrome.
Complement system proteins. *Escherichia coli*.

ABSTRACT

Haemolytic uraemic syndrome is a syndrome (HUS) thrombotic microangiopathy characterised by: non-immune haemolytic anemia, thrombopenia and renal failure. The majority of cases correspond to the so-called typical HUS, caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, while a minority of cases correspond to atypical HUS, which has a genetic cause and high morbidity and mortality. This pathology has its origin in a dysregulation of the complement system due to mutations in genes of the system due to mutations in genes leading to uncontrolled activation of the complement uncontrolled activation of the membrane attack complex. The aim is to update the pathophysiology, diagnosis and genetic study, as well as therapeutic management of HUS.

INTRODUCCIÓN

El síndrome urémico hemolítico (SHU) es una patología descrita en 1955 y caracterizada por la tríada: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda; y en la cual el daño tisular esta mediado por una microangiopatía trombótica (MAT) sistémica que produce engrosamiento e inflamación de la pared vascular, trombosis y obstrucción de la luz, afectando preferentemente a los vasos renales. Aproximadamente el 80-90 % de los casos de SHU corresponden al denominado SHU típico, causado por *Escherichia coli* (*E. coli*) productora de toxina Shiga. El 10-20 % restante corresponde a una variante de origen genético y elevada morbimortalidad denominada SHU atípico (SHUa); consecuencia de una desregulación del sistema del complemento. En ambos casos se habla de SHU primario mientras que el término de SHU secundario se utiliza cuando hay otra causa subyacente de la enfermedad como: infecciones, hipertensión maligna, afecciones que amplifican el complemento, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y síndrome antifosfolípido.

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO TÍPICO**Definición y epidemiología**

El SHU típico se da mayoritariamente en población pediátrica y, en la mayor parte de los casos, es secundario a diarreas hemorrágicas causadas por la bacteria *E. coli* enterohemorrágica productora de la toxina Shiga. El SHU fue descrito por Conrad Gasser en 1955 pero no fue hasta 1982 que se identificó a *E. coli* como productora de la toxina Shiga y causante de esta patología (1). Sin embargo, ocasionalmente se pueden aislar otras bacterias productoras de esta toxina, como *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Citrobacter spp.*

El SHU típico es una entidad rara y una de las principales causas de insuficiencia renal en niños (2). La tasa de mortalidad en niños y adultos jóvenes se es-

tima entre el 3-5 %, en cambio en ancianos este valor se incrementa hasta un 30 %. La probabilidad de mortalidad por SHU típico aumenta en aquellos casos con manifestaciones clínicas neurológicas (2).

Microorganismos responsables del cuadro

Se estima que el 80 % de los casos de SHU corresponden al producido por la toxina Shiga de *E. coli* enterohemorrágico. El serotipo más común de *E. coli* causante de SHU es O157:H7, responsable de alrededor de 2000 casos de este tipo al año en todo el mundo (3).

Streptococcus pneumoniae es el microorganismo productor de aproximadamente el 5 % de todos los casos de SHU. Se trata de una complicación grave, donde solo un 0,4-0,6 % de las infecciones neumocócicas invasivas desarrollan SHU. El serotipo mayoritario asociado a SHU es el 19A (3).

Otra de las causas de SHU típico es la producida por la bacteria *Shigella dysenteriae* tipo 1, sobre todo en India, Bangladesh y Sudáfrica, con mayor mortalidad (15 %) y frecuente evolución a insuficiencia renal crónica.

Vía de transmisión

La mayoría de la población adulta se infecta como consecuencia de epidemias y brotes (2). La vía de transmisión de esta enterobacteria es fecal-oral y además posee una dosis infectiva muy baja (menor de 100 UFC/g). La infección se produce a través del consumo de agua y/o alimentos crudos o elaborados contaminados con materia fecal de portadores produciendo diarrea y colitis hemorrágica (1,3).

Se han identificado factores de riesgo de desarrollar SHU típico tras la infección por estos microorganismos como: género femenino, verano e inicio del otoño, focos de contagio como son las guarderías, ingestión de carne poco cocinada y también son frecuentes las infecciones en productos contaminados como lechuga, coles y repollo.

Fisiopatología

E. coli enterohemorrágica

E. coli produce dos tipos de toxina Shiga conocidas como Stx1 y Stx2, que están codificadas por los genes *STX1* y *STX2*. Estas toxinas se componen únicamente de una sola subunidad A y cinco subunidades B. La subunidad A es la biológicamente activa y la subunidad B es la necesaria para unirse al receptor de la superficie celular Gb3 (globotriaosilceramida, receptor glicopéptido de la superficie celular) (1,2). La mayor parte de las cepas O157 de *E. coli* albergan Stx2 que se considera más virulenta y con mayor riesgo de causar SHU típico (3).

Tras la ingesta oral de la toxina Shiga de *E. coli*, esta llega al intestino adhiriéndose a las células epiteliales y cruza el borde en cepillo para así llegar a la circulación sanguínea. La toxina Shiga se une mediante su subunidad B al receptor Gb3 expresado en las células sanguíneas circulantes, provocando la activación de neutrófilos, monocitos, plaquetas y eritrocitos induciendo la gemación de microvesículas que contienen la toxina. Estas microvesículas tienen, además, los factores del complemento activados C3b, C9 y factor tisular. Una vez las células sanguíneas llegan a la circulación renal, estimulan la liberación de citosinas, como la interleucina 8, que promueven la lesión en el endotelio renal. Cuando la toxina se introduce en las células del endotelio renal, se inicia una cascada de señalización que aumentará la expresión de los mediadores proinflamatorios (CXCR4/CXCR7/SDF1) y protrombóticos (P-selectina, factor von Willebrand y moléculas de adhesión celular) produciendo así las manifestaciones del SHU típico (2). La subunidad A1 de la toxina, se une al núcleo celular para bloquear la síntesis proteica e inhibir la expresión de mediadores antiapoptóticos de la familia Bcl-2, produciendo así la apoptosis de la célula endotelial (3). Los adultos pueden tener una mayor expresión glomerular del receptor Gb3, aumentando la incidencia en estos pacientes (3).

Streptococcus pneumoniae

El SHU asociado a infección por neumococo está mediado por la toxina neuraminidasa, que actúa uniéndose al ácido siálico de las glicoproteínas de la superficie celular y expone así el antígeno de Thomsen Friedenreich (Ag T) en hematíes, plaquetas y en el glomérulo renal. Por la sangre circulan inmunoglobulinas anti-T que van a reaccionar con el antígeno produciendo daño en el hematíe y daño a nivel renal. Por ello, en esta forma de SHU, es la única que presenta un test de Coombs directo positivo, a diferencia del resto de tipos de SHU (4).

Manifestaciones clínicas

En el 90 % de los pacientes la manifestación clínica principal tras haber ingerido agua y/o alimentos con-

taminados es la diarrea sanguinolenta. A este síntoma le sigue habitualmente la presencia de dolor abdominal acompañado de defecación dolorosa. La inflamación afecta al colon produciendo edema y hemorragia y puede complicarse con megacolon tóxico y necrosis transmural con perforación gastrointestinal (3).

Tras una media de 7 días, entre un 5-15 % de los pacientes pueden desarrollar SHU. Los factores de riesgo para desarrollar SHU son (5):

- Infección por una de las cepas de *E. coli* como: O157:H7, O126 y O104:H4.
- Niños menores de 5 años.
- Infección por organismos productores de toxina Shiga del tipo Stx2.

Las manifestaciones clínicas del SHU son: fatiga, palidez, oliguria, hipertensión, ictericia y edema. Es frecuente la aparición de manifestaciones neurológicas tales como: diplopía, disfasia, parálisis facial, encefalopatía o infarto cerebral, asociándose a peor pronóstico con alto riesgo de mortalidad (3). Los pacientes afectados de SHU pueden desarrollar patología cardiovascular como insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pericárdico, función miocárdica deprimida e hipertrofia ventricular izquierda (3). Otras manifestaciones extra-renales que pueden manifestar los pacientes son diabetes mellitus, rhabdomiólisis y úlceras (2).

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO ATÍPICO

Definición y epidemiología

El término SHUa se usa para referirse a pacientes que padecen este cuadro por causas diferentes a lo ya descrito previamente, representando únicamente el 10-20 % de los casos. Es una variante de origen genético, de mal pronóstico y elevada morbimortalidad, en la que la MAT es consecuencia del daño producido en la microvasculatura renal y de otros órganos por una desregulación de la vía alternativa del sistema del complemento (6). El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer a cualquier edad, y, afecta de forma similar en ambos sexos, pero se observa en mayor medida en mujeres adultas. Esta patología suele aparecer ante diversos desencadenantes como el embarazo, donde puede identificarse en 1 de cada 25.000 embarazos y la mayoría sobreviene durante el puerperio (75 %). De hecho, el 20 % de los casos de SHUa tiene lugar en mujeres gestantes (7).

Fisiopatología

El SHUa es una entidad rara de origen genético y de mal pronóstico en la que una desregulación de la actividad del sistema del complemento conduce al desarrollo de daño endotelial y MAT. La activación del sistema del complemento por cualquiera de sus tres vías (clásica, de las lectinas y alternativa) conduce a la

formación de complejos proteicos con actividad proteasa (C3-convertasas) cuya función es escindir la proteína C3 dando lugar a C3b, molécula capaz de unirse de forma covalente a las superficies responsables de la activación del complemento (patógenos, restos celulares...). El depósito de C3b facilita la fagocitosis de estas estructuras por los polimorfonucleares y macrófagos y promueve la formación del complejo de ataque a la membrana (C5-9) que conlleva a la lisis celular. La activación del complemento, a su vez está regulada por un conjunto de genes que codifican inhibidores de la vía alternativa como el factor H y el factor I (plasmáticos) y la proteína cofactora de membrana (MCP) en las superficies celulares. El factor I junto con el factor H (cofactor) actúan disociando las C3-convertasas y disminuyendo la formación de C3b, consiguiendo frenar la activación a tiempo sin que llegue a dañar componentes celulares o tejidos propios.

Hasta la fecha, se han identificado mutaciones en genes del sistema del complemento que explicarían el 60 %-70 % de los casos de SHUa. La desregulación de la vía alternativa del complemento que define el SHUa es secundaria a mutaciones o polimorfismos que producen la pérdida de regulación de la vía alternativa del complemento sobre la superficie celular debido a (8):

- Mutaciones de pérdida de función en genes que codifican inhibidores de la vía alternativa (factor H, factor I, MCP o proteínas relacionadas con factor H-CFHR), incapacitando a estas proteínas para realizar su función reguladora.
- Mutaciones de ganancia de función en genes que codifican el factor B (activador de C3 convertasa), que promueve la activación de esta vía.
- Mutaciones en el gen que codifica la proteína del complemento C3, que se ha relacionado en exclusiva con el desarrollo de SHUa.

Todos los defectos genéticos tienen como punto final aumentar la producción de C3 convertasa, que escinde

la proteína C3 generando C3b y secundariamente, la continua activación del complejo C5-C9 y liberación del complejo de ataque a la membrana. En último lugar, ello genera destrucción del endotelio vascular y formación de microtrombos de plaquetas que conducen a la oclusión de los pequeños vasos, generando daño principalmente en los capilares renales.

En la tabla I se muestran las principales características clínicas de los pacientes con SHUa asociado a las más frecuentes alteraciones genéticas descritas (9). Además, un 10 % de los pacientes muestran mutaciones en más de un gen. Sin embargo, estas mutaciones requieren normalmente de un factor desencadenante para producir la enfermedad y suelen ser eventos que disparan la activación del complemento como infecciones, embarazo, enfermedades malignas, tratamiento con inhibidores de la calcineurina, trasplante y enfermedades reumatológicas.

Manifestaciones clínicas

El inicio de la clínica suele ser abrupto, los síntomas iniciales incluyen: cansancio, vómitos, fiebre, diarrea y disminución del volumen urinario. La anemia hemolítica microangiopática puede manifestarse con palidez, fatiga, y taquicardia. El daño renal agudo puede darse por afectación glomerular y se manifiesta con edema, proteinuria, hematuria y síntomas de hipertensión, como cefalea. Los síntomas de trombocitopenia, como el sangrado y las petequias son poco frecuentes. Además, pueden darse manifestaciones extrarrenales en un 20-50 % de los pacientes: manifestaciones cardíacas, anomalías neurológicas como convulsiones e incluso afectación del sistema gastrointestinal con dolor abdominal y vómitos (8). Sin embargo, en un 20 % de los pacientes los síntomas pueden cursar con anemia subclínica, trombopenia fluctuante y función renal conservada.

Tabla I.

Características clínicas y pronóstico de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico asociado a alteraciones del complemento (7)

| Gen | Edad de aparición | Frecuencia (%) | Riesgo de recaída (%) | Riesgo de muerte o ERCT a 3-5 años | C3 |
|---------|-------------------|----------------|-----------------------|------------------------------------|-----|
| CFH | < 2 años | 20-30 | 50 | 50-70 | N/↓ |
| CFI | < 2 años | 4-10 | 10-30 | 50-60 | N/↓ |
| MCP | > 1 año | 5-15 | 70-90 | 6-38 | N/↓ |
| C3 | Cualquiera | 2-10 | 50 | 60-80 | ↓ |
| CFB | 1 mes | 1-4 | 100 | 50-70 | ↓ |
| THBD | 6 meses | 3-5 | 30 | 50-60 | N/↓ |
| Anti-FH | 5-13 años | 6 | 40-60 | 35-60 | N/↓ |

ERCT: insuficiencia crónica renal terminal; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; CFB: gen del factor B del complemento; THBD: gen de la trombomodulina; anti-FH: anticuerpos anti factor H del complemento.

El SHUa es una enfermedad con una alta morbimortalidad y de mal pronóstico. Aproximadamente el 50 % de los pacientes presentan evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en los primeros doce meses después del diagnóstico.

CLAVES DIAGNÓSTICAS

Hallazgos de laboratorio

La tríada característica de esta patología es: anemia hemolítica microangiopática no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. En los pacientes con SHU, la analítica mostrará los siguientes datos (3):

- Hemólisis intravascular, con valores de hemoglobina < 10 g/dL, esquistocitos y reticulocitos en el frotis de sangre periférica, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y bilirrubina, test de Coombs directo negativo (excepto SHU asociado a neumococo) y haptoglobina indetectable.
- Trombocitopenia moderada aunque se pueden encontrar recuentos plaquetarios por debajo de 50.000/ μ L. Sin embargo, el 15 % de los pacientes pueden tener recuento plaquetario normal.
- Insuficiencia renal aguda, que puede manifestarse como: síndrome nefrítico, hematuria y proteinuria. Además, aparece una elevación del nitrógeno ureico y la creatinina. Estas alteraciones pueden acompañarse de otras alteraciones hidroelectrolíticas, como hipercalcemia, acidosis metabólica e hiperfosfatemia.
- Otras alteraciones: durante la fase aguda puede observarse elevación de amilasa y lipasa sérica con afectación pancreática en SHU típico.

Ante estos hallazgos compatibles con MAT, debe descartarse primero otras causas frecuentes que se manifiestan como SHU: drogas, neoplasias, infecciones y, principalmente, trombopenia trombocitopénica trombótica (PTT). La PTT se produce por una deficiencia en la actividad de una metaloproteasa (ADAMTS13) por lo que su diagnóstico se excluye tras la demostración de la correcta actividad plasmática de ADAMTS13 (diagnóstico de PTT con niveles \leq 5 %) (10). La presencia de moderada afectación renal y trombocitopenia grave (recuento plaquetario < 30.000/ μ L), es altamente predictivo de PTT, mientras que el SHU se caracteriza por cursar con trombocitopenia moderada y grave afectación renal. Además, el embarazo se asocia habitualmente con PTT mientras que el puerperio a SHUa.

Diagnóstico de infección por *E. coli*

Alrededor de un 80-90 % de los casos de SHU son debidos a la infección por toxina Shiga por lo que descartar dicha infección deberá ser el primer paso en el diagnóstico diferencial (5). Con el objetivo de aislar la presencia de *E. coli*, se requiere el cultivo de una mues-

tra de heces usando agar sorbitol-MacConkey (11). La detección de la toxina Shiga, tanto Stx1 como Stx2, puede realizarse mediante ELISA de microplaca en fase sólida con anticuerpos monoclonales y policlonales en muestra de heces o mediante PCR. Si la sospecha es de *S. pneumoniae*, se deberá pedir hemocultivos, cultivos de esputo y antígeno en orina de *S. pneumoniae* (11).

Estudio de la vía alternativa del complemento

Una vez realizado el diagnóstico diferencial frente a la infección bacteriana, se debe enfocar el diagnóstico hacia un estudio detallado de la vía del complemento. La evaluación debe incluir tanto la determinación de niveles de C3, C4, CH50 como niveles de factor H, factor I, MCP y anticuerpos anti-factor H (9). Las concentraciones séricas de C3 son bajas en un 40 % de los pacientes, debido a la existencia de una mutación directa en el gen del C3 o en mutaciones en los genes que codifican el factor H o B del complemento (Tabla I).

Diagnóstico genético

En el 60-70 % de los SHUa primarios es detectable una alteración genética por lo que el diagnóstico definitivo de SHUa requiere el estudio de mutaciones y polimorfismos en genes que codifican proteínas del sistema del complemento mediante panel de NGS. El estudio genético debe incluir, además del gen que codifica la proteína C3; genes que codifican proteínas reguladoras del complemento: *CFH* (gen del factor H del complemento), *CFI* (gen del factor I del complemento), *MCP* (gen de la proteína cofactor de membrana), *CFB* (gen del factor B del complemento), *THBD* (gen de la trombosmodulina) y anti-FH (anticuerpos anti factor H del complemento) (9).

Tal y como se indica en la tabla I, las mutaciones en el *CFH* son las más comúnmente reportadas y representan alrededor de 30 % de los casos; asimismo, los autoanticuerpos contra el factor H están presentes en 6 a 10 % de los pacientes con SHUa y se relaciona con progresión a ERCT y alto riesgo de recurrencia después del trasplante ya que este factor es producido a nivel hepático.

Otras alteraciones frecuentes son las mutaciones en *MCP*, que codifica una glicoproteína de la superficie celular que protege a las células de la lisis mediada por el complemento; y mutaciones en *C3*, caracterizadas porque las concentraciones de C3 durante el cuadro disminuyen y se asocia con mal pronóstico (12). Recientemente, se han descubierto mutaciones del gen *DGKE* que codifica la diacilglicerol cinasa- ϵ , *a priori* una molécula sin relación con la regulación del complemento, pero cuya deficiencia se manifiesta como MAT.

En esta patología, el estudio genético tiene un gran valor pronóstico ya que permite prescribir el tratamiento adecuado disminuyendo significativamente la mor-

bilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad. La penetrancia general es aproximadamente del 50 %. Sin embargo, se ha descrito que los polimorfismos de riesgo a SHUa en los genes *MCP* y *CFH* aumentan la penetrancia de la enfermedad en portadores de mutaciones y se asocian a una peor evolución. Los portadores de ambos polimorfismos en homocigosis son los pacientes que presentan mayor riesgo, seguidos de los homocigotos para un solo polimorfismo y heterocigoto para el otro (12).

Enfoque diagnóstico

Para establecer el diagnóstico de SHU tanto típico como atípico, resulta esencial, en primer lugar, realizar una historia clínica completa que permita identificar factores ambientales desencadenantes, y que incluya antecedentes personales y familiares. Además, deben excluirse todas las posibles causas de contaminación con toxina Shiga como puede ser aguas de uso común y alimentarias.

En segundo lugar, es fundamental la determinación de la actividad de ADAMTS13 y la detección de la toxina Shiga de *E. coli* ya que las manifestaciones clínicas no son suficientes para diferenciar el SHUa de otras MAT. El algoritmo diagnóstico sugerido por Campistol y cols. simplifica los estudios necesarios para una correcta caracterización del paciente (13) (Fig. 1).

La biopsia renal corrobora una MAT y aporta datos de pronóstico, sin embargo, no es necesaria para el diagnóstico y se debe considerar que estos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado que otras nefropatías. Sin embargo, en aquellos casos con escasa expresión hematológica o cuando el cuadro hematológico se ha resuelto, puede ser importante la realización de una biopsia renal (6).

TRATAMIENTO

Tratamiento de infección por *E. coli*

Ante una infección por *E. coli* se debe realizar tratamiento de soporte de la infección gastrointestinal, es decir, reposo y realizar un aporte de líquidos para prevenir la deshidratación. Se debe evitar el tratamiento con anti-diarreicos ya que evitan la eliminación de la toxina Shiga.

- **Antibióticos:** el uso de cotrimoxazol y los antibióticos β -lactámicos usados en la gastroenteritis por *E. coli* está en debate ya que podrían inducir la liberación de la toxina Shiga y aumentar el riesgo de SHU (3). En cuanto al tratamiento por SHU causada por *S. pneumoniae*, debe utilizarse cefalosporinas de espectro extendido y vancomicina en aquellos niños con infección sistémica.
- **Eculizumab:** es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado por la FDA en 2011 cuyo uso en

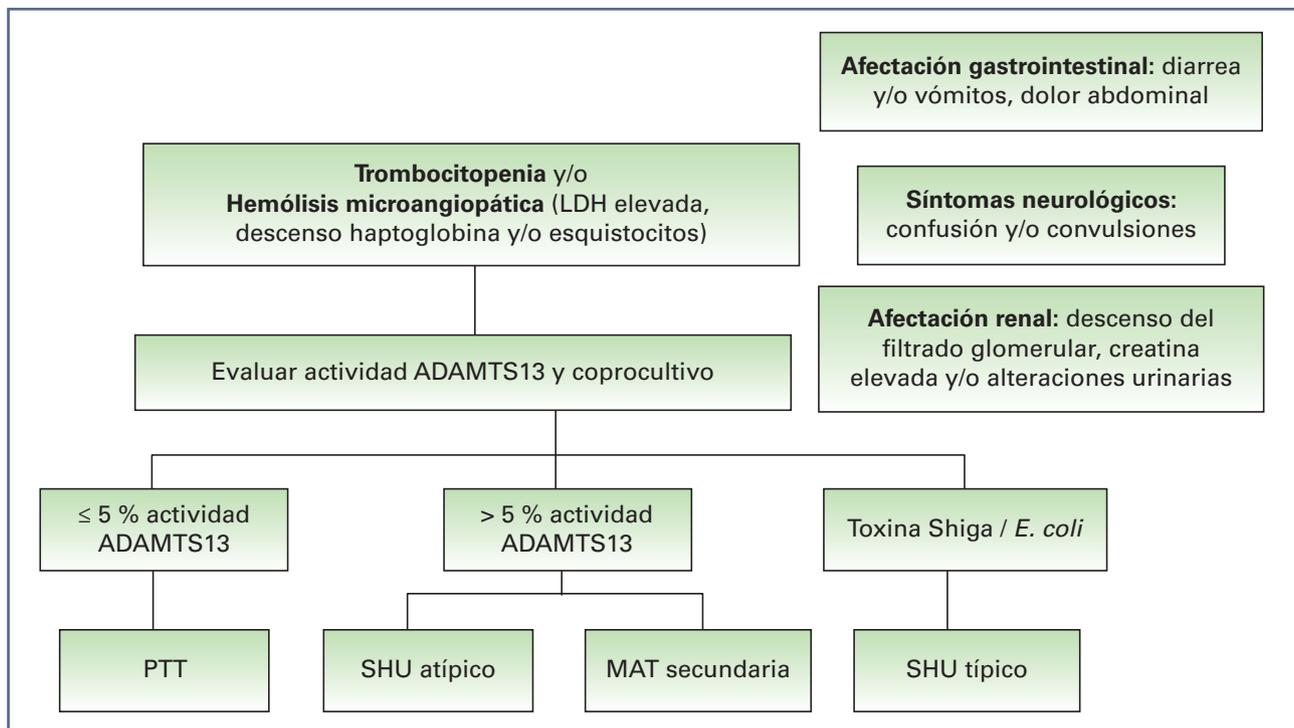


Figura 1 – Algoritmo diagnóstico para una correcta caracterización del paciente ante sospecha de SHU (11) (LDH: lactato deshidrogenasa; *E. coli* (Escherichia coli); PTT: trombopenia trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome urémico hemolítico; MAT: microangiopatía trombótica).

esta patología ha mejorado en gran medida su pronóstico (14). Se reserva para pacientes que presenten una mala evolución y desarrollen una insuficiencia renal progresiva o afectación de tipo neurológica.

- Transfusiones de hemoderivados y diálisis renal.

Tratamiento del SHUa

- *Plasmaféresis*: es la terapia de elección en SHUa asociado a alteraciones del complemento, principalmente asociadas a mutaciones en el *CFH*, ya que permite eliminar los factores del complemento alterados. Diferentes estudios han demostrado una disminución de la mortalidad de hasta el 50 % desde su uso, previniendo recurrencias y evolución a ERCT.
- *Eculizumab*: su uso en esta patología ha mejorado en gran medida su pronóstico. Inhibe la activación del C5, bloqueando la generación de la molécula proinflamatoria C5a y la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-C9) (14).
- *Trasplante renal*: más dificultoso por el alto riesgo de recurrencias y rechazo, muy dependiente del tipo de alteración que presente.
- *Nuevas terapias*: crovalimab, inhibidor subcutáneo del factor del complemento C5 de acción prolongada. Además, hay diversos ensayos con nuevos tratamientos para la hemoglobinuria paroxística nocturna que podrían ser utilizados también para el SHUa. Estas nuevas terapias incluyen pozelimab, anticuerpo monoclonal humano contra C5 de administración subcutánea (3).

CONCLUSIONES

El SHU es una patología rara y de mal pronóstico en la que los datos analíticos aportados por el laboratorio clínico son cruciales para su correcto diagnóstico. El SHU se puede clasificar en dos tipos: SHU típico, causado principalmente por la toxina Shiga de *E. coli*, y SHU atípico, cuya correcta caracterización genética posee gran valor pronóstico.

Es muy importante identificar qué pacientes con episodios de MAT son candidatos a la realización de un estudio microbiológico y genético como herramienta diagnóstica del SHU, ya que es de vital importancia instaurar el tratamiento de forma precoz disminuyendo así significativamente la morbimortalidad atribuible a esta patología. Hasta la fecha, el tratamiento con eculizumab ha mejorado en gran medida la mortalidad de los pacientes, aunque se necesitan más estu-

dios para determinar la frecuencia y duración óptima de los nuevos tratamientos contra los factores del complemento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bentancor A. Hemolytic uremic syndrome in urban areas. *Rev Argent Microbiol* [Internet] 2016;48(1):1-4.
2. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, Del Rio-Perutz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 2020;36(2):333-56. DOI: 10.1016/j.ccc.2019.11.004
3. Michael M, Bagga A, Sartain SE, Smith RJH. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2022;400(10364):1722-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01202-8
4. Gómez Delgado I, Corvillo F, Nozal P, Arjona E, Madrid Á, Melgosa M, et al. Complement Genetic Variants and FH Desialylation in S. pneumoniae-Haemolytic Uraemic Syndrome. *Front Immunol* 2021;12. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641656
5. Alconcher LF, Balestracci A, Coccia PA, Suarez A del C, Ramírez FB, Monteverde ML, et al. Hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in Argentina: update of serotypes and genotypes and their relationship with severity of the disease. *Pediatr Nephrol* 2021;36(9):2811-7. DOI: 10.1007/s00467-021-04988-y
6. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(17):1676-87. DOI: 10.1056/NEJMra0902814
7. Timmermans S, Werion A, Spaanderman M, Reutelingsperger C, Damoiseaux J, Morelle J, et al. The natural course of pregnancies in women with primary atypical haemolytic uraemic syndrome and asymptomatic relatives. *Br J Haematol* 2020;190(3):442-9. DOI: 10.1111/bjh.16626
8. Nester C, Barbour T, Rodriguez de Cordoba S, Dragon-Durey MA, Fremaux-Bacchi V, Goodship T, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015; 67(1):31-42. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.246
9. Noris M, Bresin E, Mele C, Remuzzi G, Adam M, Ardinger H, et al. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. In: *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. [updated 2021 Sep 23].
10. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2017;23;130(21):2271-7. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781971
11. Caverio T, Alonso M. Where are we with haemolytic uremic syndrome? *Med Clin (Barc)* [Internet] 2018;151(8):329-35. DOI: 10.1016/j.medcli.2018.02.016
12. Martínez-Barricarte R, Meike Heurich, López-Perrote A, Tortajada A, Pinto S, López-Trascasa M, et al. The molecular and structural bases for the association of complement C3 mutations with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol* 2015;66(2):263-73. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.03.248
13. 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. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.07.005
14. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, Ribes D, Sellier-Leclerc A, Ville S, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021;137(18):2438-49. DOI: 10.1182/blood.202009280