

ORIGINAL

Microangiopatías trombóticas en niños críticamente enfermos. Registro español MATUCIP[☆]



Lorena Bermúdez Barrezueta^a, Sylvia Belda Hofheinz^b,
Amelia Martínez de Azagra Garde^c, Sara Bobillo Pérez^d, Manuel Nieto Faza^e,
Antonio Rodríguez Núñez^{f,*} y Grupo de Estudio del Registro MATUCIP de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)¹

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^e Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Vizcaya, España

^f Sección de Pediatría Crítica, Cuidados Intermedios y Paliativos Pediátricos, Hospital Clínico Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Recibido el 6 de septiembre de 2022; aceptado el 23 de noviembre de 2022

Disponible en Internet el 23 de diciembre de 2022

PALABRAS CLAVE

Microangiopatía trombótica;
Síndrome hemolítico urémico;
Cuidados intensivos pediátricos;
Anemia hemolítica microangiopática;
Trombocitopenia;
Insuficiencia renal aguda

Resumen

Introducción: Las microangiopatías trombóticas (MAT) son entidades infrecuentes que suelen causar afectación renal, hematológica, neurológica y cardiovascular, con síntomas inespecíficos pero graves. Con la finalidad de mejorar el conocimiento de sus características clínicas, el proceso diagnóstico y el tratamiento en la fase aguda, se ha creado el registro de MAT en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de España (Registro MATUCIP).

Pacientes y métodos: Estudio observacional, multicéntrico, realizado en 20 UCIP españolas desde enero de 2017 hasta diciembre de 2021 que incluyó niños mayores de 1 mes con diagnóstico de MAT y seguimiento hasta el alta de la UCIP.

Resultados: Se incluyeron 97 pacientes (51,5% mujeres), con una mediana de edad de 2,6 años (RIQ: 1,6-5,7). La clínica inicial fue de tipo gastrointestinal (74,2%), respiratoria (14,4%), cuadro febril (5,2%), neurológica (3,1%) y otras (3,1%). Al ingreso, el 75,3% presentaban anemia hemolítica microangiopática, el 95,9% trombocitopenia y el 94,8% daño renal agudo. Fueron diagnosticados de síndrome hemolítico urémico (SHU) asociado a

[☆] Los resultados preliminares de este trabajo fueron presentados en el 35.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP), celebrado del 17 al 21 de mayo de 2021.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonio.rodriguez.nunez@sergas.es (A. Rodríguez Núñez).

¹ Los miembros del Grupo de Estudio del Registro MATUCIP de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP) se presentan en el Anexo 1.

Escherichia coli productora de toxina Shiga el 57,7%, SHU por *Streptococcus pneumoniae* el 14,4%, SHU atípico el 15,6%, MAT secundaria el 10,3% y púrpura trombótica trombocitopénica el 2,1%. Desarrollaron hipertensión arterial el 89,7%, manifestaciones digestivas el 49,5%, respiratorias el 22,7%, neurológicas el 25,8% y cardíacas el 12,4%. El 60,8% requirieron depuración extrarrenal y el 2,1%, plasmaféresis. Recibieron eculizumab 20 pacientes. La mediana de estancia en la UCIP fue de 8,5 días (RIQ: 5-16,5). Dos niños fallecieron.

Conclusiones: El registro MATUCIP muestra la variabilidad clínica de las MAT que ingresan en la UCIP. Conocer la forma de presentación y la evolución de las MAT puede facilitar el diagnóstico etiológico precoz. Este registro permite conocer mejor el espectro clínico de estas entidades en las que los datos publicados son escasos.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Thrombotic microangiopathy;
Haemolytic uraemic syndrome;
Paediatric intensive care;
Microangiopathic haemolytic anaemia;
Thrombocytopenia;
Acute kidney injury

Thrombotic microangiopathies in critically ill children: The MATUCIP registry in Spain

Abstract

Introduction: Thrombotic microangiopathies (TMA) are rare diseases usually presenting with renal, haematological, neurologic and cardiovascular involvement and nonspecific but severe symptoms. A registry of TMA cases managed in Spanish paediatric intensive care units (the MATUCIP registry) was established with the aim of gaining knowledge on their clinical characteristics, diagnosis and acute-phase treatment.

Patients and methods: We conducted a prospective multicentre observational study in 20 paediatric intensive care units (PICUs) in Spain from January 2017 to December 2021 in children aged more than 1 month with TMAs, who were followed up through the discharge from the PICU.

Results: The sample included 97 patients (51.5% female) with a median age of 2.6 years (interquartile range [IQR]: 1.6-5.7). The initial manifestations were gastrointestinal (74.2%), respiratory (14.4%), fever (5.2%), neurologic (3.1%) and other (3.1%). At admission, 75.3% of patients had microangiopathic haemolytic anaemia, 95.9% thrombocytopenia and 94.8% acute kidney injury. Of the total sample, 57.7% of patients received a diagnosis of Shiga toxin-associated haemolytic uraemic syndrome (HUS), 14.4% of *Streptococcus pneumoniae*-associated HUS, 15.6% of atypical HUS, 10.3% of secondary TMA and 2.1% of thrombotic thrombocytopenic purpura. Eighty-seven patients (89.7%) developed arterial hypertension, and 49.5% gastrointestinal, 22.7% respiratory, 25.8% neurologic and 12.4% cardiac manifestations. Also, 60.8% required renal replacement therapy and 2.1% plasma exchange. Twenty patients received eculizumab. The median PICU stay was 8.5 days (IQR: 5-16.5). Two children died.

Conclusions: The MATUCIP registry demonstrates the clinical variability of TMA cases requiring admission to the PICU. Knowledge of the presentation and outcomes of TMAs can facilitate early aetiological diagnosis. This registry can help improve our understanding of the clinical spectrum of these diseases, for which there is a dearth of published data.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son enfermedades raras en los niños (3 casos/1.000.000 habitantes/año) que causan cuadros agudos graves, con afectación renal, hematológica, neurológica y cardiovascular¹⁻⁴. El síndrome hemolítico urémico (SHU) es la principal MAT por su frecuencia relativa y su morbimortalidad^{5,6}.

Histopatológicamente la MAT es el resultado de lesiones endoteliales con activación del complemento y/o sistemas de coagulación^{7,8}. La agregación plaquetaria y la formación de trombos en vasos de pequeño calibre provocan isquemia en el riñón y en otros órganos⁹⁻¹¹.

El SHU es una de las principales causas de insuficiencia renal en la infancia. Clínicamente se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y daño renal^{6,12,13}. La mayoría de casos ocurren después de una infección entérica por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (*Shiga toxin-producing Escherichia coli* [STEC-SHU] o SHU típico)^{3,14}, siendo menos los relacionados con *Streptococcus pneumoniae*, alteraciones genéticas o adquiridas en la vía alternativa del complemento causantes del SHU atípico (SHUa), errores innatos del metabolismo, infecciones, fármacos y condiciones subyacentes como tumores, trasplantes y enfermedades autoinmunes (MAT secundarias)^{6,13,15-18}.

Los niños con MAT pueden presentar múltiples síntomas inespecíficos, lo que condiciona que el proceso diagnóstico sea complejo^{19,20}. Los casos más graves precisan cuidados intensivos y soporte de la función renal y de otros órganos^{4,18}.

Dada su rareza, y para conocer mejor sus características clínicas, el proceso diagnóstico y el tratamiento en la fase aguda, se ha creado el registro de MAT en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) españolas, cuyos resultados generales presentamos (Registro MATUCIP).

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte observacional, multicéntrico, durante 5 años (retrospectivo: enero de 2017 a junio de 2018, y prospectivo: de junio de 2018 a enero de 2022), con participación de 20 hospitales españoles. Se incluyeron de forma consecutiva niños mayores de 1 mes ingresados en la UCIP con primer diagnóstico de MAT y seguimiento hasta el alta de la UCIP.

La sospecha diagnóstica se basó en la presencia de anemia hemolítica (hemoglobina < 10 g/dl y/o esquistocitos > 1% en frotis de sangre periférica y/o elevación de LDH y/o disminución de haptoglobina), trombocitopenia (plaquetas < 150.000/mm³ o descenso > 25% del valor basal) y daño renal agudo (DRA) según los criterios KDIGO 2012²¹, hipertensión arterial²² o sedimento urinario alterado (proteinuria y/o hematuria). Además, se registraron las sospechas de MAT que no cumplieron la triada clásica al ingreso.

Los subtipos de MAT se clasificaron como: a) STEC-SHU: sintomatología gastrointestinal y confirmación etiológica (*Escherichia coli* productora de toxina Shiga) mediante técnicas microbiológicas; b) STEC-SHU probable: cuadro clínico y evolución compatible con STEC-SHU sin causa verificable ni alteración del complemento; c) SHUsp: SHU relacionado con infección confirmada por *Streptococcus pneumoniae*; d) MAT secundaria a condiciones previas o infecciones con confirmación microbiológica; e) púrpura trombótica trombocitopénica (PTT): déficit de ADAMTS-13 (metaloproteasa del factor de Von Willebrand < 10%), y f) SHUa: diagnóstico de exclusión de otras causas, con o sin confirmación genética de desregulación del complemento.

Se recogieron los datos demográficos, los antecedentes personales y familiares, los tratamientos crónicos, las manifestaciones clínicas iniciales, las pruebas complementarias, los tratamientos, la evolución y las complicaciones durante el ingreso en la UCIP. Se compararon las características basales y evolutivas entre los diferentes subtipos de MAT. Los procesos diagnósticos y terapéuticos se realizaron de modo independiente al registro.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Galicia (código 2018/228).

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS 24.0 para Windows® (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables categóricas se expresan con valores absolutos y porcentajes. Las variables cuantitativas se describen como media \pm desviación estándar y/o mediana y rango intercuartílico, según la distribución de normalidad de los datos (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$). El análisis de las características de los subtipos de MAT se realizó mediante la prueba Kruskal-Wallis para variables continuas, y con el test

exacto de Fisher o chi-cuadrado (χ^2) para variables categóricas. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se registraron 99 niños (entre 1 y 17 pacientes por UCIP; mediana: 4). Se excluyeron 2 que no cumplieron los criterios de MAT, incluyéndose finalmente 97 pacientes.

La mediana de edad fue de 2,6 años (RIQ: 1,6-5,7), siendo el 51,5% mujeres. El cuadro clínico inicial fue gastrointestinal en el 74,2% de los casos, en el 14,4% respiratorio, en el 5,2% cuadro febril, en el 3,1% neurológico, y el 3,1% presentaron síntomas inespecíficos, como astenia y anorexia. La [tabla 1](#) muestra los datos de laboratorio al momento de la sospecha de MAT.

En 91 casos se buscaron esquistocitos en el frotis sanguíneo, con resultado positivo en 83 (91,2%). El test de Coombs se solicitó en 81 pacientes, siendo positivo en 10 (12,3%).

En 91 casos se analizó el C3, teniendo hipocomplementemia (< 80 mg/dl) el 39,6%. En 90 niños se estudió el C4, detectándose hipocomplementemia (< 12 mg/dl) en el 22,2%. Los resultados de los niveles de complemento y ADAMTS-13 se muestran en la [tabla 2](#).

En el 86,6% de los pacientes se confirmó una etiología infecciosa. En 80 se investigó infección por *E. coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga, con resultado positivo en 53 pacientes ([tabla 3](#)). En 32/97 casos algún otro cultivo fue positivo (13 hemocultivos, 6 coprocultivos, 8 urinocultivos, 2 líquido pleural y 3 aspirado traqueal). Se buscaron virus respiratorios en 48 pacientes, detectándose al menos uno en 16, siendo el más frecuente *Rinovirus* (11 casos).

Fueron diagnosticados de STEC-SHU confirmado 53 niños (54,6%), de STEC-SHU probable 3 (3,1%), con cuadro clínico y evolución compatible con STEC-SHU pero con coprocultivo negativo, de SHUsp 14 (14,4%), de MAT secundaria a otras infecciones 9 (9,3%), de MAT secundaria a lupus eritematoso sistémico 1 (1%), de SHUa 15 (15,6%) y de PTT 2 (2,1%). Se observaron diferencias entre los subtipos de MAT, tanto en las características basales como en las manifestaciones clínicas, de laboratorio y de evolución en la UCIP, que se resumen en la [tabla 4](#).

Al ingreso en la UCIP, únicamente 66 pacientes (68%) presentaban la triada clásica (AHMA, trombocitopenia y DRA). El 24,7% de los niños no presentaban anemia, en el 8,8% no se observaban esquistocitos, el 4,1% no tenían trombocitopenia y el 5,2% no cumplían criterios de DRA.

En cuanto a la evolución, los pacientes presentaron diversas manifestaciones clínicas y complicaciones. Todos tuvieron algún tipo de afectación renal, observándose DRA en 92 (94,8%), hipertensión arterial en 87 (89,7%) y alteraciones del sedimento urinario en 83 (85,6%). Presentaron manifestaciones digestivas 48 pacientes (49,5%), respiratorias 22 (22,7%), neurológicas 25 (25,8%) y cardíacas 12 (12,4%) ([tabla 5](#)).

En lo que respecta a la función renal, la diuresis el primer día fue variable, con anuria en el 28,9% y oliguria (< 1 ml/kg/hora) en el 32% de los casos. Al ingreso, las cifras de creatinina oscilaron entre 0,1 y 13,3 mg/dl (mediana: 1,93 mg/dl) y el 25% presentaron valores > 4 mg/dl. Las cifras

Tabla 1 Datos de laboratorio en el momento de la sospecha clínica de MAT

	Media (DE)	Mediana [RIQ]
Equilibrio ácido-base		
pH	7,32 (0,09)	7,31 [7,27-7,38]
Bicarbonato (mmol/l)	17,5 (4,3)	17,0 [14,3-20,1]
EB (mmol/l)	-8 (5,2)	-8,2 [11,3 a -5]
Lactato (mmol/l)	1,8 (2)	1,2 [0,8-1,7]
Electrólitos		
Sodio (mEq/l)	133,8 (5,7)	134 [130-138]
Cloro (mEq/l)	101,8 (8,8)	103 [98-108]
Potasio (mEq/l)	4,8 (1,1)	4,5 [4-5,3]
Calcio (mg/dl)	8,4 (0,8)	8,5 [8-8,9]
Hematología		
Hemoglobina (g/dl)	8,3 (2,3)	8,4 [6,8-9,9]
Hematocrito (%)	24,1 (6,8)	24,3 [19,5-29,1]
Plaquetas (10 ⁹ /l)	57,91 (56)	47 [27-70]
Reticulocitos (%); n = 59	5,5 (6,9)	2,7 [1,8-6,8]
Haptoglobina (mg/dl); n = 82	14,2 (24,9)	5 [5-10,7]
Coagulación		
TP (segundos); n = 55	12,4 (4,9)	12 [11,1-13]
TTPA (segundos)	28,8 (15)	27 [24-29]
INR	1,08 (0,2)	1,06 [0,97-1,11]
Dímero D (ng/ml); n = 34	5.847 (6.421)	3.625 [1.400-6.867]
Fibrinógeno (mg/dl); n = 85	527 (713)	417 [319-506]
Bioquímica		
Glucosa (mg/dl)	99 (24,9)	95 [82-109]
Urea (mg/dl)	154,5 (105)	126 [77-203]
Creatinina (mg/dl)	2,86 (2,64)	1,93 [0,84-4,035]
LDH (U/l)	3.298 (3.348)	2596 [1.809-3.900]
Bilirrubina (mg/dl)	1,67 (1,7)	1,2 [0,8-1,94]
GOT (U/l)	172,6 (170)	120 [76-210]
GGT (U/l)	49,8 (61,4)	21 [11-67]
GPT (U/l)	69,8 (116)	31 [16-65]
CK (U/l); n = 40	200 (305)	113 [66,5-188]
Troponina µg/ml; n = 40	17,8 (49,8)	5,85 [1,3-10,4]
Amilasa; n = 62	80,7 (71,3)	60,5 [40-97]
Lipasa (U/l); n = 36	122,8 (185)	41 [21-174]
Albúmina (mg/dl); n = 20	3 (0,5)	3 [2,7-3,22]
Cistatina C (mg/l); n = 29	2,7 (1,6)	2,22 [1,34-4,4]

CK: creatina-cinasa; EB: exceso de base; GGT: gamma-glutamyl transferasa; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; INR: *international normalized ratio*; LDH: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado;

Tabla 2 Niveles de complemento y ADAMTS-1

	n 97 (%)	Media (DE)	Mediana	Rango	RIQ
C3 (mg/dl)	91 (93,8)	86,2 (27,2)	87,5	1-153	66-105,7
C4 (mg/dl)	90 (92,8)	17,4 (8,4)	16	2,8-53,2	12,6-21
CH50	33 (34)	111,4 (154)	68	0-810	43-104
ADAMTS-13 (%)	68 (70)	64,8 (26,4)	68	0-112	50-85

ADAMTS-13: *A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13*; CH50: complemento hemolítico al 50%.

de urea oscilaron entre 25 y 532 mg/dl (mediana: 126 mg/dl) y el 25% presentaron valores > 200 mg/dl. De los 92 pacientes diagnosticados de DRA, 17 presentaron estadio 1, 10 estadio 2 y 65 estadio 3 según la clasificación KDIGO 2012. La

evolución de la diuresis, las cifras de creatinina y de urea se muestran en la [figura 1](#).

Se observó anemia al ingreso en 73 pacientes (75,3%), presentando el 100% AHMA durante la primera semana y

Tabla 3 Métodos microbiológicos utilizados para investigar *E. coli* enterohemorrágica productora de toxina Shiga

	Muestras analizadas n = 80	Resultado positivo n = 53	Rendimiento diagnóstico
ELISA	25	14	56%
Coprocultivo con sorbitol- MacConkey	23	15	65,2%
PCR para genes de toxinas Shiga 1 y 2	32	24	75%

ELISA: enzimo-inmunoanálisis; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Rendimiento diagnóstico: número total de muestras positivas/número total de muestras analizadas (%).

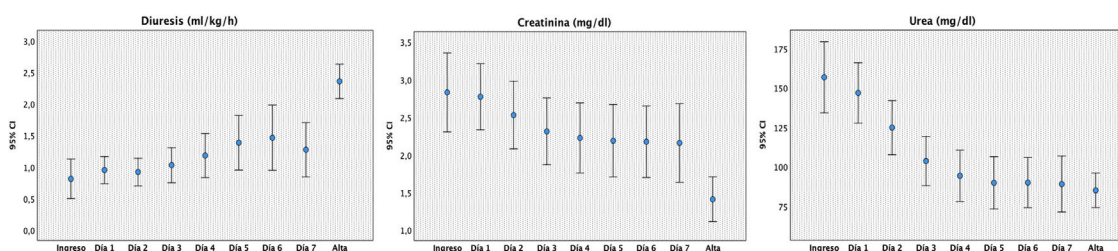


Figura 1 Evolución de la diuresis, cifras de creatinina y cifras de urea durante los primeros 7 días de ingreso y al alta. Se muestran las medias y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

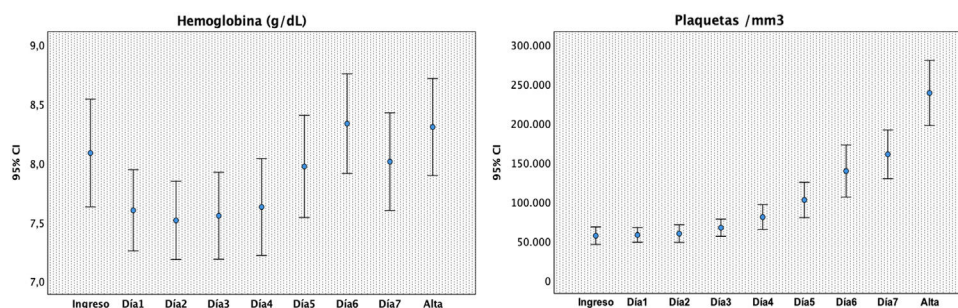


Figura 2 Cifras de hemoglobina y de plaquetas/mm³ durante la primera semana de ingreso y al alta de la UCIP. Se muestran las medias y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

precisando 72 (74,2%) al menos una transfusión de concentrado de hemáties. Al ingreso, 93 pacientes (95,9%) tenían trombocitopenia y 2 tuvieron un descenso de plaquetas (< 150.000/mm³) durante los días siguientes; 41 (42,3%) precisaron alguna transfusión de plaquetas. La [figura 2](#) muestra la evolución de las cifras de hemoglobina y de plaquetas.

En cuanto a los tratamientos empleados, en la fase aguda se administró al menos un bolo de cristaloides en el 50,5% y albúmina en el 24,7% de los casos. Las terapias de depuración extrarrenal continuas (TDEC) se utilizaron en 59 pacientes (60,8%), con una mediana de duración de 7 días (RIQ: 4-12). En 38 casos se utilizó hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC); en 16, diálisis peritoneal, y 5 niños recibieron ambas terapias. La mediana de edad de los pacientes que iniciaron diálisis peritoneal fue de 2,5 años (RIQ: 1,7-3,9) frente a 2,4 años (RIQ: 1,6-5,9) en aquellos que recibieron HDFVVC como terapia inicial, sin que se observaran diferencias en el método de TDEC en relación con la edad ($p=0,97$).

Recibieron eculizumab 20 niños (20,6%), 14 de ellos con diagnóstico de SHUa y 6 con otros diagnósticos (2 MAT secundarias, 1 SHUsp y 3 STEC-SHU con manifestaciones neurológicas graves o insuficiencia renal persistente). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de MAT hasta el inicio de eculizumab fue de 2,5 días (RIQ: 1,5-5). La [tabla 6](#) muestra los tratamientos realizados.

Dos pacientes fallecieron (2,1%). Uno tuvo una meningitis por neumococo y SHU asociado, evolucionando a muerte encefálica el primer día. El otro presentó STEC-SHU con evolución clínica desfavorable y manifestaciones neurológicas graves (status epiléptico e infartos cerebrales), falleciendo a los 9 días.

Los 95 pacientes restantes fueron dados de alta de la UCIP tras una mediana de 8,5 días (RIQ: 5-16,5). En ese momento, 52 (54,7%) presentaban enfermedad renal aguda: 3 en estadio 1, 11 en estadio 2 y 38 en estadio 3 según la clasificación KDIGO 2012. La mediana de creatinina al alta fue de 0,9 mg/dl (RIQ: 0,44-2), urea 78 mg/dl (RIQ: 38,8-119)

Tabla 4 Diagnóstico diferencial de las microangiopatías trombóticas de los pacientes del registro MATUCIP

	STEC-SHU (n = 56)	SHU por neumococo (n = 14)	MAT secundaria (n = 10)	SHU atípico (n = 15)	PTT (n = 2)	p
<i>Edad (años)</i>	2,7 [2-5,2]	1,4 [1,1-1,8]	4,8 [2,3-10]	3,2 [1,6-7,9]	8,3 [7,6-9]	0,002
<i>Sexo (femenino)</i>	26 (46,4)	6 (42,9)	6 (60)	10 (66,7)	1 (50)	0,622
<i>Peso (kg)</i>	14,3 [12,3-19,5]	10,4 [10-11,7]	21,9 [13,5-26,7]	15,4 [11,5-24,5]	35 [31-39]	0,001
<i>Cuadro clínico inicial</i>						< 0,001
Gastrointestinal	55 (98,2)	1 (7,1)	5 (50)	10 (66,7)	1 (50)	
Respiratoria	0	11 (78,6)	2 (20)	1 (6,7)	0	
Neurológica	1 (1,8)	0	0	2 (13,3)	0	
Otra sintomatología	0	2 (14,3)	3 (30)	2 (13,3)	1 (50)	
<i>Triada clásica al debut^a</i>	40 (71,4)	14 (100)	5 (50)	7 (46,7)	0	0,003
<i>Al debut</i>						
Anemia (Hb < 10 g/dl)	41 (73,2)	14 (100)	6 (60)	10 (66,7)	2 (100)	0,124
Hemoglobina (g/dl)	8,3 [6,9-10,2]	6,2 [5,1-8,4]	9,3 [7-10,7]	9 [7,2-10,7]	7,6 [6,8-8,4]	0,051
Trombocitopenia	55 (98,2)	14 (100)	10 (100)	12 (80)	2 (100)	0,022
Plaquetas (10 ³ /μl)	46,5 [28-66,5]	19 [13-29]	70 [51-101]	70 [38-95]	19 [10-37]	< 0,001
Creatinina (mg/dl)	2,1 [1,1-5,2]	1,2 [0,7-1,3]	1,8 [0,7-3,5]	2,5 [0,9-4,6]	0,6 [0,5-0,6]	0,038
Urea al ingreso (mg/dl)	145 [92-224]	94 [77-140]	132 [75-166]	128 [72-189]	42,5 [38-47]	0,070
LDH (U/l)	2813 [1972-4155]	3815 [1963-4751]	1622 [840-2995]	2438 [1713-2987]	1990 [1540-2441]	0,089
Haptoglobina (mg/dl)	5 [3,9-12,1]	5,5 [5-6,8]	5,7 [5-44,3]	5 [4,8-10,3]	5 [12,5- 20]	0,858
GOT (U/l)	105 [70,5-186]	197 [158-317]	92 [41-153]	118 [69-229]	86,7 [72-101]	0,007
<i>Complemento</i>						
C3 (mg/dl)	93,3 [78-109]	66,7 [50-90]	76,7 [59-93]	84 [59,5-102]	76,3 [60-93]	0,029
C4 (mg/dl)	16 [12,4-20,8]	13 [7,6-15]	17,3 [11,8-32]	18,2 [17-23]	16 [12,8-19]	0,069
Hipocomplementemia C3	14/50 (28)	9/14 (64,3)	6/10 (60)	6/15 (40)	1/2 (50)	0,084
Hipocomplementemia C4	11/49 (22,4)	6/14 (42,9)	3/10 (30)	0 / 15 (0)	0/2 (0)	0,070
<i>Actividad ADAMTS-13%</i>	68 [52 -85]	50,3 [44-66]	58 [42-107]	76 [60-86]	0	0,060
<i>Coombs positivo (n = 81)</i>	1/47 (2,1)	8/9 (88,9)	1/9 (11)	0	0	< 0,001
<i>Daño renal agudo</i>	55 (98,2)	14 (100)	9 (90)	14 (93,3)	0	< 0,001
<i>Hipertensión arterial</i>	49 (87,5)	14 (100)	10 (100)	13 (86,7)	1 (50)	0,158
<i>Proteinuria</i>	45 (80,3)	10 (71,4)	8 (80)	14 (93,3)	2 (100)	0,776
<i>Hematuria</i>	42 (75)	9 (64,3)	8 (80)	13 (86,7)	2 (100)	0,952
<i>Manifestaciones clínicas</i>						
Digestivas	33 (58,9)	4 (28,6)	6 (60)	4 (26,7)	0	0,041
Neurológicas	11 (19,6)	5 (35,7)	5 (50)	4 (26,7)	0	0,232
Cardíacas	3 (5,4)	5 (35,7)	3 (30)	1 (6,7)	0	0,004
Respiratorias	5 (8,9)	14 (100)	3 (30)	0	0	< 0,001
<i>TDEC</i>	35 (62,5)	11 (78,6)	5 (50)	8 (53,3)	0	0,209
<i>Días de TDEC (n = 59)</i>	6 [4-11]	8,5 [5-11,5]	11 [10-15]	5 [4-10]	—	0,421
<i>Hemoderivados</i>	42 (75)	12 (85,7)	9 (90)	10 (66,7)	2 (100)	0,524
<i>Eculizumab</i>	3 (5,4)	1 (7,1)	2 (20)	14 (93,3)	0	< 0,001
<i>Días de UCIP</i>	6,5 [4,5-12,5]	16,5 [9-22]	13,5 [7-23]	9 [4,5-14,5]	6 [4-8]	0,026
<i>Secuelas al alta UCIP</i>						
Enfermedad renal aguda	27 (48,2)	4 (28,6)	6 (60)	8 (53,3)	0	0,389
Hipertensión arterial	27 (48,2)	7 (50)	8 (80)	10 (66,6)	0	0,250
Neurológicas	0	0	0	2 (13,3)	0	—

ADAMTS-13: A Disintegrin and Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; LDH: lactato deshidrogenasa; TDEC: terapias de depuración extrarrenal continuas; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.

^a Triada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño renal.

Las variables categóricas están expresadas en valor absoluto y porcentaje (%), y las variables cuantitativas en mediana y rango intercuartílico [RIQ].

Tabla 5 Manifestaciones y complicaciones clínicas de los pacientes incluidos en el registro

Afectación	n = 97	%
<i>Renal</i>	97	100
Daño renal agudo	92	94,8
Hipertensión arterial	85	87,6
Proteinuria y/o hematuria	82	84,5
<i>Digestivas</i>	48	49,5
Diarrea y/o vómitos	30	30,9
Hemorragia digestiva baja	6	6,2
Colitis	4	4,1
Pancreatitis	4	4,1
Peritonitis	3	3,1
Íleo / pseudobstrucción intestinal	3	3,1
Prolapso rectal	1	1
Hepatitis colestásica	1	1
<i>Respiratorias</i>	22	22,7
Neumonía ± derrame pleural	14	14,4
Insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica	10	10,3
Derrame pleural aislado	4	4,1
Síndrome de distrés respiratorio agudo	2	2,1
Edema agudo de pulmón	1	1
<i>Neurológicas</i>	25	25,8
Alteración del nivel de conciencia	15	15,5
Convulsiones	7	7,2
Accidente cerebrovascular	3	3,1
Encefalitis	2	2,1
Irritabilidad	3	3,1
Hemiparesia	2	2,1
Coma	1	1,6
Muerte encefálica	1	1,6
<i>Cardíacas</i>	12	12,4
Shock / Inestabilidad hemodinámica	6	6,5
Insuficiencia cardíaca	3	4,8
Derrame pericárdico	2	3,2
Hipertrofia ventricular	1	1

Tabla 6 Tratamientos realizados durante el ingreso en la UCIP

	n = 97 (%)
<i>Técnicas de depuración extrarrenal</i>	59 (60,8)
Hemodiafiltración	38 (39,2)
Diálisis peritoneal	16 (16,5)
Hemodiafiltración + diálisis peritoneal	5 (5,2)
<i>Plasmaféresis</i>	2 (2,1)
<i>Antibioterapia</i>	60 (61,9)
<i>Hemoderivados</i>	
Transfusión de concentrado de hematíes	72 (74,2)
Transfusión de plaquetas	41 (42,3)
Plasma fresco congelado	4 (4,1)
<i>Antihipertensivo</i>	54 (55,7)
<i>Eculizumab</i>	20 (20,6)

y diuresis 2,2 ml/kg/h (RIQ: 1,5-3). Además, 52 niños (54,7%) presentaban hipertensión arterial y 2 tenían secuelas neurológicas (encefalopatía epiléptica y hemiparesia izquierda).

Discusión

Nuestro registro es el primero centrado en las MAT durante su ingreso en la UCIP y aporta información relevante sobre su espectro clínico, su variabilidad clínica, el manejo terapéutico y los resultados a corto plazo.

La clasificación de las MAT se ha ido actualizando según los avances en el conocimiento de sus mecanismos fisiopatológicos, su etiología y los procesos implicados^{4,8,15}. En nuestro registro, el 57,7% de los niños presentaron STEC-SHU y el 15,6%, SHUa. Estos resultados difieren de las casuísticas «clásicas», que atribuían al STEC-SHU cerca del 90% de los casos de MAT y al SHUa menos del 10%^{6,10,23}. Aunque la menor proporción de STEC-SHU y el incremento de casos de SHUa podrían estar sesgados por el ámbito del estudio (niños en la UCIP), nuestros datos sugieren que la frecuencia relativa de los subtipos de MAT podría estar variando debido a la mejora en la identificación de estas entidades^{15,24}.

A pesar de las diferentes causas y factores desencadenantes, las MAT comparten aspectos fisiopatológicos comunes, caracterizados por un estado proinflamatorio endotelial con formación de trombos en capilares y arteriolas, que conduce

a la triada de AHMA, trombocitopenia y daño orgánico⁶. Sin embargo, estas tres manifestaciones no siempre coexisten, tal como hemos observado en nuestro registro, donde solamente el 68% de los pacientes las presentaban al ingreso en la UCIP. De modo similar, estudios previos han descrito casos de MAT sin trombocitopenia o esquistocitos, siendo la afectación renal la manifestación más constante al diagnóstico^{10,19,23,25,26}. Fremeaux-Bacchi et al.²⁶ estudiaron una cohorte de 89 niños con SHUa y observaron que inicialmente el 15% no mostraban trombocitopenia y el 6% no tenían anemia. Una presentación incompleta dificulta la sospecha clínica y el diagnóstico temprano, esencial en estos procesos.

Aunque el test de Coombs y el frotis de sangre periférica son pruebas básicas para el diagnóstico de AHMA, no se realizaron en todos los pacientes. Sin embargo, el diagnóstico se apoyó en otros criterios, como niveles elevados de LDH y/o disminución de haptoglobina, observándose AHMA en todos los casos durante la primera semana de ingreso.

Hemos encontrado diferencias clínicas entre los subtipos de MAT. Así, la edad de presentación fue menor en pacientes con SHUsp, la triada clínica estuvo presente al diagnóstico únicamente en el 46,7% de los casos de SHUa, mientras que se observó en el 100% de los pacientes con SHUsp y en ninguno de los niños con PTT. La anemia y la trombocitopenia fueron más graves en los pacientes con SHUsp y PTT, y la creatinina fue mayor en los pacientes con SHUa y STEC-SHU. El test de Coombs fue positivo en el 89% de los casos de SHUsp, mientras que en los demás fue predominantemente negativo. Se observó consumo de complemento prácticamente en todos los subtipos de MAT (más marcado en el SHUsp), siendo menos frecuente en los pacientes con STEC-SHU.

El STEC-SHU afecta principalmente a menores de 5 años^{10,27}. Se estima que el 15% de niños con infección por *E. coli* enterohemorrágica desarrollarán SHU^{6,20}. En el presente registro se investigó la STEC en los 80 pacientes con sintomatología gastrointestinal o inespecífica, siendo positiva en 53 (66,3%). Tres se consideraron casos probables en base a la edad, la presentación y la evolución, teniendo en cuenta que la excreción de *E. coli* enterohemorrágica y sus toxinas es transitoria, por lo que la probabilidad de detección disminuye a partir del séptimo día^{14,28,29}. Los niños con STEC-SHU del registro tenían un rango de edad de 2 a 5 años y presentaron una evolución relativamente favorable, con menor estancia en la UCIP en relación con otros tipos de SHU, si bien un paciente con complicaciones neurológicas falleció. Aunque el pronóstico del STEC-SHU ha mejorado en los últimos años, su mortalidad se estima todavía entre el 2 y el 5%, presentando afectación neurológica aguda hasta el 25% de los casos¹⁴.

El SHUa merece especial atención al disponer de tratamiento específico con eculizumab y otros inhibidores del complemento^{15,23,24,30}. Su incidencia se ha cifrado en 3,5-7 casos por millón de niños²⁰, presentando el 70% su primer episodio antes de los 2 años^{6,24}. El SHUa es el resultado de un defecto genético o adquirido con desregulación de la vía alternativa del complemento; sin embargo, hasta en el 30 al 50% de los pacientes no se identifica una mutación en los genes conocidos asociados a la enfermedad^{6,20,31}. En el registro MATUCIP, 15 niños (15,6%) fueron diagnosticados de SHUa

con una mediana de edad de 3,2 años, similar a la publicada por Ito et al.³². Presentaron un cuadro clínico inicial poco específico, con manifestaciones digestivas, neurológicas y respiratorias, trombocitopenia leve o ausente al debut en el 20% de los casos, complicaciones neurológicas y cardíacas, cifras de creatinina elevadas, aunque con corta duración de las TDEC y sin mortalidad asociada. El 93% recibieron eculizumab. Si bien se ha señalado que hasta el 30% de los niños con SHUa pueden tener síntomas gastrointestinales, en nuestra cohorte se presentaron en dos tercios de los casos, lo que debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial con el STEC-SHU. El diagnóstico de SHUa se realizó excluyendo otras causas, y aunque se solicitaron estudios genéticos, sus resultados no estuvieron disponibles durante el ingreso en la UCIP, por lo que la decisión de iniciar tratamiento con eculizumab se basó en criterios clínicos y de laboratorio. Hasta la disponibilidad de este fármaco, el SHUa tenía mal pronóstico, con mortalidad y morbilidad elevadas¹⁵; su utilización ha permitido disminuir la progresión a insuficiencia renal terminal o muerte del 30-50% al 9% en niños^{3,12}. La evolución favorable de los casos de SHUa que hemos registrado y que fueron tratados precozmente con eculizumab (mediana de 2,5 días) es concordante con dichos datos.

Las MAT secundarias a otras condiciones son entidades muy raras^{10,23}. Se registraron 10 casos, principalmente asociadas a infecciones. Estos pacientes presentaron sintomatología variada, ausencia de anemia al debut en el 40% de los casos, complicaciones respiratorias, neurológicas y cardíacas, mayor duración de las TDEC y estancia en la UCIP prolongada. La MAT es un proceso complejo con desequilibrio entre inmunidad, coagulación y complemento, donde las infecciones pueden actuar como precipitantes en pacientes predispuestos genéticamente³³. Se ha demostrado activación del complemento en MAT secundarias, existiendo un estrecho límite entre estas entidades y el SHUa^{10,20}. Dado que en aproximadamente la mitad de los niños el SHUa primario puede desencadenarse por eventos intercurrentes, es discutible si las MAT secundarias deberían considerarse dentro de ese grupo¹⁰. En consecuencia, aunque no existan evidencias definitivas al respecto, algunos autores han propuesto la utilización de eculizumab en estas entidades³³.

En lo que respecta al SHUsp, la proporción observada (14,4%) es similar a las últimas series publicadas de la era posvacunal^{3,16,34}. El SHUsp ocurre en el 0,4 al 0,6% de las infecciones por neumococo^{16,17,20} y su incidencia parece estar aumentando, a expensas de los serotipos no vacunales^{16,34}. En nuestro registro los niños con SHUsp tenían menor edad, anemia y trombocitopenia significativa al debut y peor evolución clínica, con complicaciones neurológicas, cardíacas, utilización de TDEC y mayor estancia en la UCIP. Un paciente con meningitis por neumococo y SHUsp falleció. Análogamente a nuestra cohorte, otros autores han informado una evolución más grave de los pacientes con SHUsp en comparación con el STEC-SHU^{3,16,17,35,36}.

La PTT es una entidad muy rara en niños, con elevada morbimortalidad^{14,23,37}. En el registro, 2 pacientes fueron diagnosticados de PTT adquirida y se caracterizaron por tener mayor edad, anemia y trombocitopenia significativas, función renal conservada y ausencia de manifestaciones neurológicas, presentando buena evolución tras el tratamiento precoz con corticoides y plasmaféresis. Aunque

clásicamente la PTT se ha descrito con la pentada de anemia hemolítica, trombocitopenia, síntomas neurológicos, fallo renal y fiebre, pocos pacientes presentan todos los síntomas, tal como se ha observado en nuestra cohorte^{3,38}.

En relación con los tratamientos utilizados, más de la mitad de los pacientes precisaron alguna TDEC, siendo la más empleada la HDFVVC, lo que pone de manifiesto el desplazamiento de la diálisis peritoneal por las técnicas lentas continuas en el niño crítico. El método de depuración extrarrenal de elección no se relacionó con la edad del paciente, y aunque desconocemos los motivos, la elección del método probablemente estuvo condicionada por la experiencia de cada UCIP³⁹.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Es un registro nacional voluntario que no incluye a todos los niños con MAT en España durante el periodo analizado. Al ser un estudio observacional, el proceso diagnóstico y terapéutico no fue homogéneo entre las UCIP. Además, el seguimiento se limitó al tiempo de estancia en la UCIP, sin que se aportaran datos de la evolución a largo plazo.

Conclusiones

El reconocimiento temprano de las MAT y su diagnóstico diferencial basado en la etiología representa un reto en el ámbito de los cuidados intensivos, considerando su rareza y variabilidad clínica. En algunos tipos de MAT el tratamiento específico precoz resulta fundamental para reducir el riesgo de daño orgánico irreversible o de muerte. El registro MATUCIP expone los aspectos característicos de las MAT desde una perspectiva de la práctica clínica real en la UCIP, describiendo la evolución y el efecto de los tratamientos empleados en la fase aguda. Nuestros resultados permiten conocer de forma detallada el proceso diagnóstico precoz de las MAT en la UCIP, para así mejorar el enfoque terapéutico de estas entidades.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

El grupo de estudio MATUCIP ha recibido financiación parcial para la realización de las reuniones de trabajo por parte de Alexion SA. Antonio Rodríguez Núñez, Sylvia Belda Hofheinz y Amelia Martínez de Azagra Garde han participado en actividades docentes financiadas por Alexion SA.

Agradecimientos

A los miembros del Grupo de Estudio del registro MATUCIP de la SECIP y a todas las personas que han colaborado en el registro.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.11.005>.

Anexo 1. Miembros del Grupo del Estudio del Registro MATUCIP de la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos (SECIP)

Lorena Bermúdez Barrezueta (H. Clínico Universitario de Valladolid), Sylvia Belda Hofheinz y Ana Arias Felipe (H. Universitario 12 de Octubre), Amelia Martínez de Azagra Garde y María I. Iglesias Bouza (H. Infantil Universitario Niño Jesús), Sara Bobillo Pérez (H. Sant Joan de Déu), Manuel Nieto Faza (H. Universitario de Cruces), Juan Francisco Collado Capar y María Miñambres Rodríguez (H. Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca), Raquel Díaz Soto y Ángela Ferrer Barba (Complejo Hospitalario Universitario de La Coruña), Inmaculada Sánchez Ganfornina y Elena González Río (H. Universitario Virgen del Rocío), Corsino Rey Galán (H. Central de Asturias), Débora Sanz Álvarez y María José Santiago Lozano (H. General Universitario Gregorio Marañón), María Luisa Palacios Loro (H. Universitario de Navarra), Esteban Gómez Sánchez (H. Universitario de Burgos), Andrés Alcaraz Romero (H. Universitario de Getafe), Lourdes Artacho González (H. Universitario de Málaga), Raúl Montero Yéboles (H. Universitario Reina Sofía), Luis J. Ferrero de la Mano (H. Universitario de León), Raúl Borrego Domínguez (Complejo Hospitalario de Toledo), Diana Álvarez Demanuel (H. Álvaro Cunqueiro de Vigo), Victoria Guerra Martín (H. de Tenerife), Paula Santos Herráiz y Raúl Borrego (H. Universitario de Toledo).

Coordinador: Antonio Rodríguez Núñez (H. Clínico Universitario de Santiago de Compostela).

Bibliografía

1. Tanné C, Javouhey E, Boyer O, Recher M, Allain-Launay E, Monet-Didailler C, et al. Cardiac involvement in pediatric hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:3215–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-022-05427-2>.
2. Khalid M, Andreoli S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol.* 2019;34:2495–507.
3. Palma LMP, Vaisbich-Guimarães MH, Sridharan M, Tran CL, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2022;37:1967–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-021-05370-8>.
4. Joly BS, Zheng XL, Veyradier A. Understanding thrombotic microangiopathies in children. *Intensive Care Med.* 2018;44:1536–8.
5. Jenssen GR, Vold L, Hovland E, Bangstad H-J, Nygård K, Bjerre A. Clinical features, therapeutic interventions and long-term aspects of hemolytic-uremic syndrome in Norwegian children: A nationwide retrospective study from 1999-2008. *BMC Infect Dis.* 2016;16:285.
6. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2019;66:235–46.
7. Sakari Jokiranta T. HUS and atypical HUS 2017. *Blood.* 2017;129:2847–56.

8. Bowen EE, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *Am J Physiol Ren Physiol.* 2018;314:454–61.
9. Fox LC, Cohn SJ, Kausman JY, Shortt J, Hughes PD, Wood EM, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton).* 2018;23:507–17.
10. Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2017;390:681–96.
11. Nguyen TC. Thrombocytopenia-associated multiple organ failure. *Crit Care Clin.* 2020;36:379–90.
12. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:654–66.
13. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, Testa S, Borsa-Ghiringhelli N, Paglialonga F, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr.* 2016;175:465–73.
14. Joseph A, Cointe A, Mariani Kurkdjian P, Rafat C, Hertig A. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: A narrative review. *Toxins (Basel).* 2020;12:67, <http://dx.doi.org/10.3390/toxins12020067>.
15. Raina R, Vijayvargiya N, Khoobball A, Melachuri M, Deshpande S, Sharma D, et al. Pediatric atypical hemolytic uremic syndrome advances. *Cells.* 2021;10:3580, <http://dx.doi.org/10.3390/cells10123580>.
16. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, Copelovitch L. Update on *Streptococcus pneumoniae* associated hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:203–8.
17. Agarwal HS, Latifi SQ. *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome in the era of pneumococcal vaccine 2021. *Pathogens.* 2021;10:727, <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10060727>.
18. 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;31:15–39.
19. Giménez Llorca A, Camacho Díaz JA, Vila Cots J, Vila Santandreu A, Jordán García Y, Palomeque Rico A, et al. Síndrome hemolítico-urémico. Revisión de 58 casos. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:297–303.
20. Manrique-Caballero CL, Peerapornratana S, Formeck C, del Rio-Pertuz G, Gomez Danies H, Kellum JA. Typical and atypical hemolytic uremic syndrome in the critically ill. *Crit Care Clin.* 2020;36:333–56.
21. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: A KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013;17:204.
22. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34:1887–920.
23. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35:421–47.
24. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65:509–25.
25. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transpl.* 2009;24:1048–50.
26. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey M-A, 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;8:554–62.
27. Ylinen E, Salmenlinna S, Halkilahti J, Jahnukainen T, Korhonen L, Virkkala T, et al. Hemolytic uremic syndrome caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in children: Incidence, risk factors, and clinical outcome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1749–59.
28. Wijnsma KL, van Bommel SAM, van der Velden T, Volokhina E, Schreuder MF, van den Heuvel LP, et al. Fecal diagnostics in combination with serology: Best test to establish STEC-HUS. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:2163–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3420-7>.
29. Vallières E, Saint-Jean M, Rallu F. Comparison of three different methods for detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in a tertiary pediatric care center. *J Clin Microbiol.* 2013;51:481–6.
30. Raina R, Grewal MK, Radhakrishnan Y, Tatineni V, DeCoy M, Burke LL, et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: Challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:183–204.
31. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest.* 2017;152:424–34.
32. Ito S, Hidaka Y, Inoue N, Kaname S, Kato H, Matsumoto M, et al. Safety and effectiveness of eculizumab for pediatric patients with atypical hemolytic-uremic syndrome in Japan: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Clin Exp Nephrol.* 2019;23:112–21.
33. Román E, Mendizábal S, Jarque I, de la Rubia J, Sempere A, Morales E, et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrologia.* 2017;37:478–91.
34. Lawrence J, Gwee A, Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child.* 2018;103:957–61.
35. Brandt J, Wong C, Mihm S, Roberts J, Smith J, Brewer E, et al. Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics.* 2002;110:371–6.
36. Scobell RR, Kaplan BS, Copelovitch L. New insights into the pathogenesis of *Streptococcus pneumoniae*-associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2020;35:1585–91.
37. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol.* 2019;12:383–95.
38. Levandovsky M, Harvey D, Lara P, Wun T. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS): A 24-year clinical experience with 178 patients. *J Hematol Oncol.* 2008;1:23, <http://dx.doi.org/10.1186/1756-8722-1-23>.
39. John JC, Taha S, Bunchman TE. Basics of continuous renal replacement therapy in pediatrics. *Kidney Res Clin Pract.* 2019;38:455–61.