

Eculizumab en Síndrome Hemolítico Urémico atípico

Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica

Hospital Universitario Reina Sofía

1.- Identificación del fármaco

Fármaco: Eculizumab

Nombre comercial: Soliris®

Presentación: Vial 300mg/30ml E/1

Laboratorio: ALEXION

Precio: 1 vial 3.887,52 €

Grupo terapéutico: Código ATC: Inmunomoduladores

2.- Solicitud:

Dr. Espinosa/Dra. Navarro. UGC Nefrología.

3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

3.1.-Resumen de la solicitud

La solicitud de uso de eculizumab por la UGC Nefrología se da en varias situaciones clínicas:

-Pacientes con síndrome hemolítico urémico (SHU) no trasplantados renales: primera línea en niños, recurrencias, alteraciones genéticas y resistencia a plasmaféresis.

-Pacientes con trasplante renal y páncreas-riñón que presentan microangiopatía trombótica por SHU en las siguientes situaciones:

-Pacientes que tras el trasplante renal presentan SHU y tienen antecedentes de insuficiencia renal crónica por su SHU atípico

-Trasplantados renales con microangiopatía trombótica sin antecedentes de SHU atípico (es decir, SHU de novo) que no responden a plasmaféresis con plasma.

-Trasplantados renales con microangiopatía trombótica (MAT) secundaria a rechazo humoral y que no responde al tratamiento estandarizado (plasmaféresis+inmunoglobulinas+rituximab).

3.2.-Resumen del informe

Eculizumab es el primer fármaco aprobado para el SHUa. Detiene la activación desregulada de la vía alternativa del complemento, evitando así la microangiopatía y preservando la función renal de los pacientes afectados.

Se podrían beneficiar de su empleo pacientes que presentan episodio de MAT por SHUa sin mejoría de la función renal durante los tratamientos plasmáticos, pacientes con recaídas por SHUa, pacientes no tributarios a realizar terapia plasmática por problemas en accesos vasculares, trasplantados con MAT que no responden a plasmaféresis o con MAT secundaria a rechazo humoral y que no responde al tratamiento estandarizado (plasmaféresis +inmunoglobulinas +rituximab).

Se trata de un fármaco de elevado impacto económico, por lo que sería importante llevar a cabo una monitorización de los pacientes en tratamiento para intentar reducir o suspender la dosis cuando sea posible.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN).

La evidencia de beneficio clínico de Soliris en el tratamiento de pacientes con HPN se limita a pacientes con antecedentes de transfusiones.

Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Mecanismo de acción.

Eculizumab es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros

componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

En los pacientes SHUa, la activación incontrolada del complemento terminal y como consecuencia, la microangiopatía trombótica mediada por complemento están bloqueadas con el tratamiento con eculizumab.

Todos los pacientes a los que se les administró eculizumab siguiendo las recomendaciones posológicas demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal.

En SHUa, la administración crónica de eculizumab produjo una reducción rápida y sostenida de la microangiopatía trombótica mediada por el complemento.

Posología, forma de preparación y administración.

La pauta posológica para pacientes adultos (> 18 años de edad) consiste en una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán 900 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa semanal de 25-45 minutos de duración.
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana se administrarán 1.200 mg de Soliris mediante una perfusión intravenosa de 25-45 minutos, seguida de una administración de 1.200 mg de Soliris mediante perfusión intravenosa de 25-45 minutos cada 14 ± 2 días.

Pacientes Pediátricos

Los pacientes pediátricos HPN y SHUa con peso corporal >40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos, respectivamente;

En pacientes HPN y SHUa pediátricos con peso corporal inferior a 40 kg de peso, la pauta posológica consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase Inicial	Fase de Mantenimiento
30 - <40 kg	600 mg semanales x 2	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - <30 kg	600 mg semanales x2	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - <20 kg	600 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - <10 kg	300 mg semanales x 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Para pacientes adultos y pacientes pediátricos de SHUa se requiere una dosis adicional de Soliris en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis, intercambio plasmático o infusión de plasma fresco):

Tipo de Intervención Plasmática	Última Dosis de Soliris	Dosis adicional de Soliris por cada intervención de plasma	Pauta de la Dosis adicional de Soliris
Plasmaféresis o intercambio plasmático	300 mg	300 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	Dentro de los 60 minutos después de cada plasmaféresis o intercambio plasmático
	≥ 600 mg	600 mg por cada sesión de plasmaféresis o intercambio plasmático	
Infusión de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por cada infusión o unidad de plasma fresco	60 minutos antes de cada infusión o unidad de plasma fresco

Los pacientes SHUa deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de microangiopatía trombótica (MAT). Se recomienda el tratamiento de por vida, a menos que la interrupción esté clínicamente indicada.

Farmacocinética.

Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial.

Eculizumab contiene sólo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los

anticuerpos humanos se catabolizan principalmente por enzimas lisosómicas formando aminoácidos y péptidos pequeños
 No se han realizado ensayos específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal.

Advertencias

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, su uso aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). En estos pacientes existe el riesgo de enfermedad por serogrupos poco frecuentes (en concreto, Y, W135 y X), aunque puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento.

5.- Eficacia

5.1.-Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Para evaluar la eficacia de eculizumab en el tratamiento del SHUa en la evaluación inicial de esta indicación se utilizaron datos de 37 pacientes procedentes de dos ensayos clínicos fase II, prospectivos, abiertos, con un único brazo de tratamiento (C08-002A/B y C08-003A/B). Ambos ensayos incluyeron pacientes adultos y adolescentes (>12 años que pesaban más de 40 kg). Los ensayos clínicos estaban dirigidos a poblaciones con características basales y evolución diferentes.

En el primero se incluyeron pacientes de reciente diagnóstico o en recaída, con MAT e insuficiencia renal, resistentes o intolerantes a los tratamientos con plasma; mientras que el segundo reclutó pacientes con SHUa en los que la MAT se había podido controlar mediante terapia plasmática de manera crónica. No se exigía la presencia de mutaciones determinadas siempre que clínicamente los pacientes fuesen diagnosticados de SHUa (es decir se excluyesen otras etiologías como *E coli*, tóxico...). Todos los pacientes incluidos en ambos ensayos prospectivos tenían un nivel de ADAMTS-13 por encima del 5%. Los pacientes recibieron la vacuna antimeningocócica antes de recibir eculizumab o en caso de requerir tratamiento previo a la finalización del periodo de vacunación, recibieron tratamiento profiláctico con antibióticos apropiados hasta 2 semanas después de la vacunación.

En todos los ensayos, la dosis de eculizumab fue la recomendada en ficha técnica. Las variables de eficacia principales fueron el cambio en el recuento de plaquetas desde la situación basal y la normalización hematológica en el ensayo C08-002A/B y el estado libre de MAT en el ensayo C08-003A/B (definido como ausencia durante al menos 12 semanas de: disminución en el recuento de plaquetas de > 25% respecto al valor basal, tratamientos plasmáticos o nueva diálisis) y la normalización hematológica.

Como variables de evaluación adicionales se incluyeron la tasa de intervención para la MAT, la respuesta completa de la MAT, los cambios en la LDH, la función renal y la calidad de vida. Las intervenciones para la MAT se definieron como plasmaféresis (PF) / Recambio plasmático (RP) / Infusión plasma fresco (IPF) o nueva diálisis por paciente/día. La normalización hematológica se definió como la normalización del recuento de plaquetas y de los niveles de LDH de manera sostenida mediante ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 4 semanas. La respuesta completa de la MAT se definió como la normalización hematológica y una reducción $\geq 25\%$ de la creatinina sérica de forma sostenida en ≥ 2 mediciones consecutivas durante ≥ 4 semanas.

Los pacientes SHUa de ambos ensayos recibieron eculizumab durante un mínimo de 26 semanas. Tras completar este periodo de tratamiento, la mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento como parte de un estudio de extensión, siendo la mediana de duración del tratamiento inicial de 64-62 semanas

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	A las 26 semanas	A los 2 años ⁴	A las 26 semanas	A los 2 años ⁴
Normalización del recuento plaquetario Todos los pacientes, n (%) (95% IC)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pacientes con nivel basal anormal, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Estado libre de MAT, n (%) (95% IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56- 94)	19 (95) (75-99)

Tasa de intervención para la MAT	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Tasa diaria previa a eculizumab, mediana (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
Tasa diaria post-eculizumab, mediana (min, max)	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$	$P < 0,0001$
Valor P				
Mejoría de la ERC en ≥ 1 estadio n (%) (95% IC)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Cambio en la TFG mL/min/1.73 m ² : mediana (rango)	20 (-1, 98)	28 (3 - 82)	5 (-1 - 20)	11 (-42 - 30)
Mejoría de la TFG ≥ 15 mL/min/1.73 m ² , n (%) (95% IC)	9 (53) (28-77) ¹	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Cambio en la Hgb > 20g/L, n (%) (95% IC)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalización hematológica, n (%) (95% IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Respuesta completa a MAT, n (%) (95% IC)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

Procedentes del Congreso Anual de la Sociedad Americana de Nefrología, se han comunicado también los datos en forma de resumen con un seguimiento a tres años. La mediana de duración de tratamiento de eculizumab fue de 156 semanas (26-176). La mejoría en la función hematológica se mantuvo a los tres años. En ambos ensayos se observaron efectos similares en pacientes SHUa en tratamiento con eculizumab, con y sin identificación de mutaciones en genes codificadores para proteínas factores de la regulación del complemento.

En el estudio C09-001r se incluyeron un total de 30 pacientes tratados con eculizumab fuera de los ensayos clínicos, de los cuales 15 eran pacientes pediátricos (2 meses a 12 años). En conjunto, los resultados de eficacia fueron consistentes con lo observado en las poblaciones de adultos y adolescentes en los ensayos pivotaes. Ninguno de los pacientes pediátricos requirió diálisis nuevamente durante el tratamiento con eculizumab.

Además los resultados de los ensayos clínicos C10-003 y del C10-004, que actualmente se encuentran en evaluación, se han presentado recientemente en forma de resumen en este mismo congreso anual de la Sociedad Americana de Nefrología. Los resultados preliminares apoyan los ya conocidos.

Finalmente hay que destacar que en los ensayos clínicos realizados mencionados más arriba, el tratamiento se mantuvo de forma prolongada. Sin embargo, existen datos recientemente presentados en forma de resumen de un estudio unicéntrico independiente en el que en un intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes, minimizar el riesgo de reacciones adversas, reducir el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y minimizar el coste del tratamiento, se interrumpió el tratamiento a los pacientes en remisión estable tratados con eculizumab, realizándose un seguimiento estrecho de microhematuria en tira reactiva en domicilio 3 veces por semana. Durante un periodo acumulativo de 59 meses, 3 de los 11 pacientes que interrumpieron el tratamiento recayeron. Las recaídas ocurrieron precozmente (2 meses), y tras reintroducir el tratamiento los pacientes experimentaron una recuperación completa y una normalización de la creatinina.

Evaluaciones de fuentes secundarias

NICE .Recomienda el empleo de Eculizumab.

6.- Seguridad

En todos los ensayos clínicos de HPN y SHUa la reacción adversa más grave fue la septicemia meningocócica. Se detectaron anticuerpos a Soliris en un 2% de los pacientes con HPN utilizando un ensayo ELISA y en un 3% de los pacientes con SHUa utilizando un ensayo de puente por ECL. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad. En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de Soliris.

En los estudios iniciales de la indicación que nos ocupa, prácticamente todos los pacientes tratados con eculizumab presentaron un acontecimiento adverso (AA), de los que un 43% fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador. 54% de los pacientes presentaron un AA grave (AAG) en los dos primeros estudios, 5 de ellos en relación con **infecciones** (dos infecciones respiratorias de vías altas, infección por varicela, gastroenteritis y diarrea por *C difficile* y 5 presentaron un AAG relacionado con el tratamiento. Hubo tres AAG relacionados con el Sistema Nervioso Central (crisis convulsiva, leucoencefalopatía e hipertensión). Los 4 AAG relacionados con el fármaco fueron hipertensión (HTA) acelerada, hipertensión y peritonitis. También hubo dos AAG de origen cardiogénico (bradicardia y derrame pericárdico).

- Un 73% de los pacientes presentaron **trastornos gastrointestinales**, siendo los más frecuentes diarrea (32%), vómitos (22%), náusea (19%), y dolor abdominal (11%).
- Otros acontecimientos adversos frecuentes fueron cefalea (30%), anemia (24%) e hipertensión (24%).
- Se detectaron infecciones en 65% de los pacientes (rinofaringitis 22%, infección respiratoria de vías altas 19% e infección del tracto urinario (ITU) (16%).
- Alteraciones generales y del sitio de administración en 51%.
- Alteraciones del sistema musculoesquelético y del sistema nervioso en 41%. Alteraciones vasculares en 41%, alteraciones respiratorias, torácicas y mediastínicas en 30%.

En el estudio retrospectivo, 22/30 pacientes experimentaron un AA. 57% presentaron infecciones, siendo las más frecuentes las infecciones de vías aéreas superiores, rinofaringitis y gripe, trastornos gastrointestinales en el 40% de los pacientes, siendo los más frecuentes diarrea (27%) y vómitos (23%). También se detectó dolor abdominal (10%), trastornos del estado general (37%), tos (23%) y congestión nasal (13%).

El perfil de AA de eculizumab en HPN es similar (los más frecuentes fueron las infecciones, cefalea, náuseas, estreñimiento, mialgias, dolor en extremidades, dolor cervical, fiebre, astenia, síndrome pseudogripal y epistaxis. Aunque no hubo muertes en los ensayos clínicos tras el seguimiento inicial, sí ocurrieron en los pacientes cuyos datos se recogieron para el estudio retrospectivo (una muerte en una paciente de 13 años secundaria a una angioplastia carotídea con disección secundaria, y un paciente de 47 años, con disfunción multiorgánica por reacción injerto contra huésped. Además, se notificó una muerte no relacionada con el eculizumab en la extensión del estudio C08-003. En cuanto a las infecciones por *N meningitidis*, no hubo casos en los ensayos clínicos, aunque sí casos postautorización. En el estudio C10-004, se detectaron dos casos de infección meningocócica, pese a lo cual uno de los pacientes continuó en tratamiento. La hipertensión es consecuencia de la insuficiencia renal progresiva, y el 89% de los pacientes estaban en tratamiento antihipertensivo previo a la inclusión. En los pacientes con HPN, se han detectado reducciones significativas de tensión arterial diastólica (TAD) y tensión arterial sistólica (TAS), en probable relación con la inhibición del complemento y el consecuente aumento de óxido nítrico (NO). En los ensayos clínicos que nos ocupan, un 35% experimentó un AA relacionado con la HTA, incluyendo 6 AAG. La mayoría de estos AA fueron considerados no relacionados con la medicación de estudio, aunque dos casos de HTA acelerada y un caso de HTA grave fueron consideradas relacionadas con el medicamento. No hubo aumentos de las enzimas hepáticas durante el tratamiento. El perfil de seguridad en los pacientes pediátricos parece similar al de la población adulta, con algunas particularidades (mayor incidencia de fiebre, taquicardia, eventos oculares y diarrea). El 41% de los pacientes habían padecido un trasplante renal antes de entrar en el estudio, sin que se detectaran cambios en el estado del trasplante durante el tratamiento.

7.- Coste

	Eculizumab
Precio unitario Vial 300mg (PVL + IVA)	3887,52 Euros
Posología	900mg/semanas + 1200 mg/2 semanas
Pauta de inducción de tratamiento	6 dosis
Coste media tratamiento inducción	77.770,4 Euros

La pauta inicial es hacer la inducción con 6 dosis. El mantenimiento se hace en función de la respuesta obtenida.

Impacto previsto

0-2 pacientes/año.

Nuestros pacientes

Iniciales	Servicio	Fecha inicio tto	Nº Dosis recibidas	Situación actual	Coste total
JAR	Pediatría	31/07/14	15	600mg/2 sem	116625,64
SGR	Pediatría	05/05/10	58	600mg/3-4 sem	419659,98
AAEG	Adultos	02/02/15	2	Inducción	23325,12
MCGCM	Adultos (tx)	25/07/14	5	Suspendido	66087,9
PGG	Adultos	31/10/14	10	1200mg/4sem	136063,2
MLN	Adultos		4	Fallecida	53314,56
JMMA	Adultos (tx)	28/06/13-14	4	Suspendido	56092,64
JTC	Adultos (tx-H)	15/05/14	12	Suspendido	171054,52
TOTAL gasto pacientes pacientes					1042223,5
TOTAL GASTO 2014					579377,28
Impacto 2015 sólo mantenimiento ttos actuales					894129,6

8.- Conclusiones

El SHUa es una enfermedad grave con un curso desfavorable en la mayoría de ocasiones. El tratamiento con eculizumab puede mejorar o estabilizar la función renal, los parámetros hematológicos y los síntomas sistémicos (calidad de vida). Los resultados son convincentes, por su magnitud y robustez, en una población con una enfermedad grave, de incierto pronóstico y carente de alternativas farmacológicas de tratamiento.

Sería deseable que el tratamiento con eculizumab pudiese ser evaluado caso por caso y en general su uso debería restringirse a pacientes donde la plasmaféresis no consiguiera resultado. Una vez estabilizado el paciente, la interrupción del tratamiento con eculizumab deberá ser contemplada de manera individualizada en función de la mutación existente y la evolución clínica de cada enfermo, valorando el balance beneficio-riesgo de mantener o retirar el tratamiento.

9.- Bibliografía

- Informe de posicionamiento terapéutico PT/V1/19112014. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Eculizumab (Soliris®) en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico
- Loirat. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011, 6:60. 2011-2013 Nov 15. Disponible en <http://www.ojrd.com/content/6/1/60>
- Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361:1676-1687
- Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. Informes periódicos de Orphanet. Núm 2. Junio 2013 -[citado 2013 Nov 15 Disponible en http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=2134
- Campistol et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2013;33(1):27-45
- Sellier-Leclerc AL. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *Am Soc Nephrol*. 2007;18(8):2392
- Rathbone J. et al. A systematic review of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome (aHUS). *BMJ Open*. 2013 Nov 4;3(11):e003573. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003573.
- Noris M et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1844
- EMA. Ficha técnica de Soliris. En EMA.Europa.eu. Londres. 2007-[citado 2013 Nov 15]. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000791/WC500054208.pdf (acceso noviembre 2014)
- Gaber O et al. Eculizumab (ecu) maintains efficacy in atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) patients (pts) with progressing thrombotic microangiopathy (tma): 3-year (yr) update. C08-002 3-year update ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract] -[citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5311&terms=&type=abstract]
- Delmas Y et al. Eculizumab (ecu) in atypical hemolytic uremic syndrome (ahus) patients (pts) with long disease duration and chronic kidney disease (ckd): sustained efficacy at 3 years. C08-003 3-year update ASN Annual Meeting 2013 [abstract] Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5506&terms=&type=abstract]
- Greenbaum et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Pediatric Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). C10-003 ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=5579&terms=&type=abstract]
- Fakhouri et al. Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts) [FR-OR057]. [abstract]. ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Nov 8 2013 [citado 28 Ene 2014 Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=1231&type=abstract]
- Ardissino et al. Discontinuation of Eculizumab Maintenance Treatment in Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. [SA-PO890] [abstract]. ASN Annual Meeting Nov 8 2013 [abstract]. Citado 28 de enero de 2014. Disponible en: http://www.abstracts2view.com/asn_2013/view.php?nu=1231&type=abstract
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V: Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008, 23:1957-1972
- Ariceta G. et al. Guidelines for the investigation and initial therapy of diarrhea negative haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009, 24:687-696
- Taylor CM et al. Clinical Practice Guidelines for the management of atypical Haemolytic Uraemic Syndrome in the United Kingdom. *Br J Haematol* 2010, 148:37-47
- Saland JM et al. Consensus Study Group: Liver-kidney transplantation to cure atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:940-949
- Joseph C, Gattineni J. Complement disorders and hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2013 April ; 25(2): 209–215
- 19. Johnson S et al. An audit analysis of a guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative (atypical) hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 2014; in press]