



TRABAJO FINAL CARRERA POSTGRADO NEFROLOGÍA – UNR

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Año 2022

Autor:

Dra. María Soledad Costantini

Médica Residente de la Carrera Universitaria de Especialización en Nefrología.

Universidad Nacional de Rosario. HPC.

Tutor:

Dr. Héctor Rubén Hidalgo.

Especialista en Medicina Interna. Especialista en Nefrología.

Docente estable de la Carrera Universitaria de Especialización en Nefrología.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario. HPC.

Servicio Nefrología, Hemodiálisis y Trasplante Renal. Hospital Provincial del Centenario de Rosario (HPC). Santa Fe. Argentina. Universidad Nacional de Rosario (UNR).

Introducción.

La Microangiopatía Trombótica (MAT) es una lesión histológica común a múltiples enfermedades y con presentación clínica variable debido a su carácter sistémico.¹ Síndrome clínico-patológico que presenta trombos y fragmentos de glóbulos rojos en la microvasculatura de varios órganos, como cerebro, corazón, riñones, entre otros.²

Se caracteriza por alteración del endotelio vascular y hallazgos característicos en el frotis de sangre periférica como trombocitopenia de intensidad variable, anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos), datos de laboratorio característicos (elevación de reticulocitos y lactato deshidrogenasa) y lesión de diferentes órganos.³⁻⁴

Los síndromes asociados a MAT son extraordinariamente diversos. Pueden ser hereditarios o adquiridos, ocurren en niños y en adultos, su inicio puede ser repentino o gradual. A pesar de su diversidad, los síndromes de MAT, están unidos por características clínicas y patológicas comunes y definitorias.⁵

La lista de entidades asociadas a la aparición de una MAT es amplia. Las que se incluyen son: la Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) en sus variedades congénita y adquirida (autoinmunitaria), el Síndrome hemolítico urémico (SHU) típico asociado a infección por Escherichia coli productora de toxina Shiga (SHU asociado a diarrea o SHU-STEC), el Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), la hipertensión arterial maligna, la preeclampsia/eclampsia, la toxicidad por fármacos y trastornos metabólicos entre otros.³⁻⁴⁻⁶⁻⁷

Es importante destacar que las causas de MAT pueden no siempre identificarse en todos los pacientes, incluso algunos pueden presentar más de una etiología, lo que resulta en una expresión clínica heterogénea, por lo que siempre es un desafío diagnóstico y llegar a él nos permitirá brindar un tratamiento específico según la etiología y modificar la historia natural de la enfermedad.¹⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰

Objetivos.

- Presentar un caso clínico de una paciente con diagnóstico de Microangiopatía Trombótica del servicio de Nefrología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario.
- Actualizar las normativas de intervención, diagnóstico y tratamiento de los síndromes de Microangiopatías Trombóticas.
- Desarrollar un protocolo de diagnóstico y tratamiento para su implementación en nuestro servicio de acuerdo a la realidad de nuestro sistema de salud.

Material y Métodos.

Diseño del estudio: Descriptivo. Observacional.

Se presentará un caso clínico de una paciente sin antecedentes de jerarquía que desarrolla, Microangiopatía Trombótica con insuficiencia renal con requerimiento dialítico, documentado en el Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante renal del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, durante el transcurso del año 2020.

Los datos fueron recabados de la historia clínica, preservando la identificación de la paciente (según lo dicta la ley de Habeas Data), estos incluyen: edad, sexo, antecedentes, presentación clínica de la enfermedad, evolución durante la internación y el tiempo que permaneció en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, además de las complicaciones que presentó y los tratamientos realizados. También se recopilaron datos de laboratorio ya sea realizados durante la internación o ambulatorios como hemograma completo, ionograma plasmático, albúmina, tiempos de coagulación, urea, creatinina, hepatograma, perfil inmunológico, orina completa y orina de 24horas, cultivos de sangre y orina, PCR Sars - Cov 2. También resultados de estudios específicos como: Determinación de actividad de ADAMTS 13, complemento, anticuerpos anti Factor H, Haptoglobina y frotis de sangre periférica. Se presentan también los resultados de los estudios de diagnóstico por imágenes y de la anatomía patológica (biopsia renal) realizada en el servicio de anatomía patológica de la FCM.

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica del tema en la literatura existente de los últimos 15 años hasta la actualidad.

Se confeccionó un protocolo de diagnóstico y tratamiento para facilitar el estudio etiológico de las Microangiopatías Trombóticas, como así también la aplicación de las distintas terapias disponibles en nuestro medio que pueden realizarse en forma empírica, teniendo en cuenta criterios específicos de diagnóstico.

Caso Clínico.

Mujer de 61 años de edad, ex tabaquista desde hace ya 20 años, sin otros antecedentes de jerarquía, alejada de los controles de salud, ingresa a una institución de la ciudad de Rosario, el 22 de agosto de 2020, por astenia y disnea clase funcional III de 2 semanas de evolución, refiriendo además pérdida de peso en los últimos 8 meses.

En el laboratorio inicial se constata anemia (hematocrito (Hto) 16% - hemoglobina (Hb) 5.6g/dl) – volumen corpuscular medio (VCM) 92.2 fl, plaquetopenia (plaquetas 63000/mm³), glóbulos blancos (Gb) 4200/mm³, Lactato Deshidrogenasa (LDH) 872UI/l, haptoglobina disminuida de 10mg/dl, test de Coombs negativo y además compromiso de la función renal (Urea 108mg/dl - Creatinina 3.95mg/dl). El frotis de sangre periférica mostraba Anisocitosis con tendencia macrocítica, hipocromía, esquistocitos 2-3/campo, Gb 6400/mm³, plaquetas 60000/mm³. PCR Sars-Cov 2 negativa. Perfil de hierro: Ferremia 99ug/dl, transferrina 179mg/dl, saturación de transferrina 40%, Ferritina 901ng/ml. Orina completa: Ph 7 Densidad 1012, abundantes hematíes, leucocitos escasos, Hb 5+, Nau 42meq/l, Ku 48meq/l, Clu 49.4meq/l, urea 809mg/dl, creatinina 82.4mg/dl, proteínas 2.4g/l. Se le transfunde una unidad de glóbulos rojos. Es derivada al Hospital Centenario para continuar estudios de diagnóstico y tratamiento.

Al ingreso, el día 24 de agosto de 2020, se encontraba lúcida, sin focos neurológicos, con palidez generalizada. Al examen físico se objetiva hipertensión arterial (HTA) 190/100mmhg. Diuresis conservada de aproximadamente 1000ml/día. Ritmo cardiaco regular, no se auscultan soplos. Buena entrada bilateral de aire. No presenta lesiones cutáneas en ese momento, ni edemas.

Inicia tratamiento con amlodipina 10mg/día, enalapril 10mg/día y carvedilol 6.25mg/12hs.

Se le realiza laboratorio en donde continúa mostrando anemia marcada (Hto 17% - Hb 5.8g/dl), Reticulocitos 6.4%, Gb 4610/mm³, Urea 126mg/dl - Creatinina 4.73mg/dl, tiempos de coagulación normales (Tp 11.2 Kptt 24), LDH 1271UI/l, Bilirrubina Total 1.18mg/dl.

En el sedimento urinario especializado encontramos: Eritrocitos 5/Campo de gran aumento (CGA) (60% dismórficos), Leucocitos 5/CGA y aislados cilindros granulosos.

Es evaluada por servicio de hematología quien realiza frotis de sangre periférica: Hto 17%, esquistocitos +, hipocromía ++. Gb 3520/mm³ (neutrófilos 84%, linfocitos 14%), Plaquetas 140000/mm³.

Es nuevamente transfundida con una unidad de glóbulos rojos.

Por sospecha de microangiopatía trombótica asociada a enfermedad renal aguda se le solicitan diferentes estudios serológicos y de imágenes, para estudiar las distintas causas de MAT. Entre ellos: Perfil inmunológico: C3 73 - C4 31. FAN negativo. Anti ADN negativo. ENAS negativos: Anti RO, Anti La, Anti Sm, Anti RNP negativos. Anticuerpo Antimembrana basal glomerular negativo. Anticardiolipinas negativas. Anca C y Anca P negativos. Marcadores tumorales (Ca 125, Ca 19.9, CEA, Alfa feto proteína), todos dentro de valores normales. Proteinograma por electroforesis:

Discreta disminución de albúmina, discreta elevación de alfa antitripsina 1 (0.32). Dosaje de Vitamina B12: 260pg/ml (valor normal). Dosaje de Ácido Fólico: 24ng/ml (valor normal). Serologías virales: HIV, virus de hepatitis B y C y VDRL negativas. Parvovirus B19 negativo, Herpes Virus 6 negativo, Citomegalovirus (CMV) negativo, Virus Epstein Barr (VEB) negativo.

Orina de 24Hs: Diuresis de 500ml/24hs. Clearance de creatinina 6 ml/min. Proteinuria 0.14g/día.

Ecografía abdominal: Bazo 91mm. Lito de 8mm en bacinete, no moviliza. Resto sin alteraciones. Ecografía renovesical: Ambos riñones de situación y tamaño normal. Vía excretora normal. Sin litiasis. Riñón Derecho: 103mm. Espesor corticomedular (ECM) 13.4mm. Riñón izquierdo: 106mm. ECM 14.7mm.

Ecocardiograma doppler color: Ventrículo izquierdo normal. Espesor parietal normal. Engrosamiento y contractilidad normal. FSVI global conservada. Aurícula Izquierda dilatada leve. Área 24 cm². Ventrículo Derecho de dimensiones normales. Índices de función sistólica conservados. Esclerosis aórtica. Raíz aórtica de dimensiones normales. Pericardio con mínimo derrame.

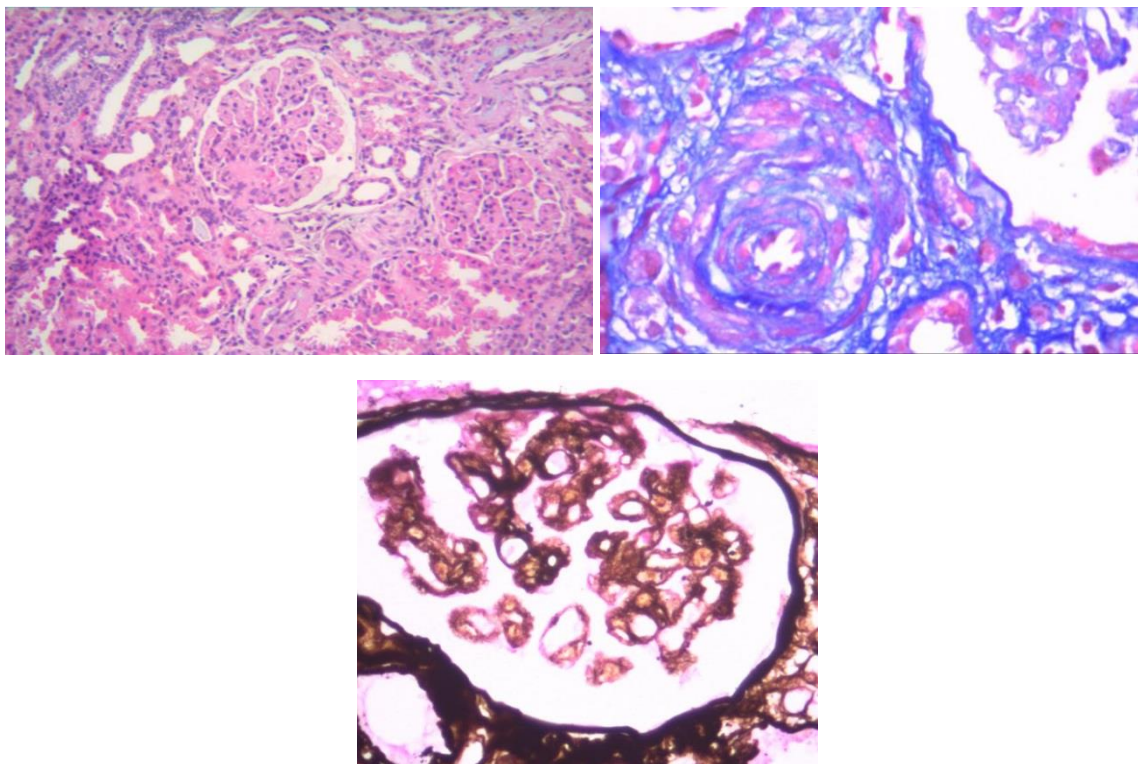
Radiografía de tórax: Sin lesiones pleuroparenquimatosas.

Senografía bilateral: Hallazgos mamográficos categoría BI RADS II.

Al 3er día de internación, por persistencia de anemia (Hto 16% - Hb 5.4g/dl), plaquetopenia 70000/mm³ (por nuevo frotis de sangre periférica), LDH 1012 UI/L, empeoramiento de la función renal (Urea 202mg/dl - Creatinina 6.7mg/dl) y oliguria, se decide inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiálisis, se coloca catéter yugular derecho, y también inicia primera sesión de plasmaféresis. Previo al inicio de la plasmaféresis, se obtienen muestras de sangre para análisis de ADAMTS 13 (desintegrina y metaloproteinasa con repeticiones de trombospondina tipo 1, miembro 13), anticuerpos anti ADAMTS 13 y estudio de complemento.

Se realizó biopsia renal el día 03 de septiembre de 2020, que informa en la microscopía óptica, 23 glomérulos de los cuales 10 se encuentran transformados en obleas fibrosas totales. Los restantes son parcialmente permeables sin signos de hiper celularidad y se destaca marcada estrechez de luces capilares con edema endotelial, acumulación de material entre endotelio y membrana basal que le otorga un aspecto esponjiforme o fibrilar. Se reconocen áreas de expansión mesangial, mesangiólisis y fragmentos de glóbulos rojos subendoteliales o mesangiales. Con metenamina de plata se aprecia duplicación de membranas basales glomerulares y aspecto irregular de las mismas. En algunos glomérulos se visualizan arteriolas aferentes ocluidas por marcado edema endotelial y presencia de fragmentos de eritrocitos en la pared. En pequeñas arterias se observa marcada reducción luminal con apariencia parietal, en catáfilas de cebolla. Las arterias medianas muestran moderado engrosamiento parietal por miohipertrofia y fibrosis subintimal. Hay varios focos de atrofia tubular con aisladas dilataciones y cilindros proteicos y hemáticos. Con coloración de pigmento férrico, se reconoce pigmento de hemosiderina en epitelio tubular, de carácter multifocal. Se acompaña de fibrosis intersticial y leve edema con mínimo infiltrado linfomonocitario con aislados leucocitos polimorfonucleares. En la inmunofluorescencia directa, se observan depósitos granulares, de distribución heterogénea, localizados predominantemente en mesangio glomerular de IgM, de carácter focal con acentuación segmentaria. También en paredes vasculares de arteriolas y arterias pequeñas. C1q con leve intensidad en gran parte del ovillo, con

segmentos que llegan a (+). También en paredes vasculares en arteriolas y arterias pequeñas, con mayor intensidad. Kappa y C3, de leve intensidad y carácter focal. No se reconocen depósitos de IgG, IgA, fibrinógeno, ni lambda.



Diagnóstico anatomopatológico: Rasgos histomorfológicos glomerulares y vasculares vinculables a microangiopatía trombótica con predominio de cambios subagudos y crónicos. Moderado compromiso túbulo-intersticial con atrofia tubular estimativa del 30%.

Luego de la punción biopsia renal, se le realiza ecografía renal de control, constatando en cercanía del polo inferior del riñón derecho una colección líquida macrolobulada con contenido marcadamente heterogéneo que mide 100x51x49mm sugestivo de corresponder a hematoma perirrenal. Mínima cantidad de líquido libre perirrenal derecho.

Por dicho hematoma fue evaluada por servicio de urología, quien solicita Tomografía de abdomen y pelvis sin contraste (07/09/2020) que informa: Vesícula biliar de forma, tamaño y situación normales, con una litiasis calcificada de 16 mm. Se identifica una colección hemática perirrenal inferior derecha de 12 mm de espesor por 28 mm de diámetro transversal por aproximadamente 14 mm de diámetro anteroposterior. Además se observa un hematoma retroperitoneal derecho, que se localiza por detrás de la celdilla renal homolateral, con un componente de aproximadamente 91x62x55mm, de límites netos y un componente que decola por las fascias perirrenales homolaterales, principalmente por la anterior de Gerota, hacia caudal.

Dichos hallazgos se asumieron como complicación posterior a la punción biopsia renal. Servicio de urología mantuvo conducta quirúrgica expectante.

Se realizaron 5 sesiones de plasmaféresis en total, mejorando las manifestaciones hematológicas en forma transitoria, continuando con alteración de la función renal por lo que permanece en hemodiálisis trisemanal.

En el día 21 de internación, intercorre con infección por SARS-Cov2, presentando síntomas abdominales leves y registros subfebriles. Permaneció en aislamiento por 15 días y luego fue dada de alta, y continuó tratamiento hemodialítico trisemanal ambulatorio.

Se recibe el resultado de la primera muestra de ADAMTS 13, pero fue desestimada ya que no llegó en las condiciones de conservación apropiadas al laboratorio y la paciente ya había recibido dos transfusiones de glóbulos rojos previamente, lo que puede alterar los resultados.

Por lo tanto al mes de haber realizado la plasmaféresis, se envía nueva muestra de sangre para determinación de actividad de ADAMTS 13, siendo el resultado normal con 58% de actividad. Los Anticuerpos IgG anti-ADAMTS 13 fueron negativos, los Autoanticuerpos anti Factor H negativos, C5b9 237.9ng/ml (rango normal 135.8 – 385.3ng/ml).

Durante los dos meses que permaneció en hemodiálisis crónica ambulatoria, se le confeccionó acceso vascular definitivo. En laboratorio de octubre 2020, continuó con anemia (Hto 17% - Hb 5.9g/dl), plaquetas 105000/mm³, LDH 463UI/L, urea 109mg/dl, creatinina 4.64mg/dl, calcio 8.3mg/dl, fósforo 6.1mg/dl, albúmina 4g/dl, bilirrubina total 0.34mg/dl. Se realizó transfusión de una unidad de glóbulos rojos. Los primeros días de noviembre se le realiza otro laboratorio que muestra anemia (Hto 23% - Hb 8.1g/dl), plaquetopenia (70000/mm³), LDH 725UI/L.

El 9 de noviembre de 2020, en causas poco claras presenta paro cardio respiratorio en domicilio, fue trasladada a un hospital de la ciudad de Rosario, se le realizaron maniobras de reanimación cardiopulmonar sin éxito, produciéndose el óbito.

Quedaron varios estudios de diagnóstico por realizar para llegar al diagnóstico etiológico de MAT como; estudios endoscópicos digestivos, Papanicolau, serología para Esclerodermia y estudio genético para descartar causas genéticas de MAT.

Revisión bibliográfica

Hitos de la historia.

Las primeras descripciones de MAT fueron realizadas en el año 1924, por Eli Moschcowitz, quien describe el caso de una joven de 16 años, que muere en un periodo corto de tiempo tras haber presentado fiebre, anemia hemolítica y síntomas neurológicos, y que en la autopsia se reveló la presencia de trombos hialinos en arteriolas y en capilares de varios órganos entre ellos corazón y riñón. Moschcowitz pensaba que esta patología era causada por algún poderoso veneno hemoaglutinante y hemolítico.¹¹

En 1947 Singer propone el término de púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) para este cuadro clínico.¹² Pero es Symmers en 1952 quien utiliza por primera vez el término de microangiopatía trombótica para describir las lesiones vasculares que acompañan a la PTT. Estas son: lesión de la pared vascular (principalmente en arteriolas y capilares) con engrosamiento de la misma, edema y desprendimiento de las células endoteliales de la membrana basal, acumulación de material algodonoso en el espacio subendotelial, trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular.¹³⁻¹⁴

En 1955 Gasser utiliza el término de Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), para describir un cuadro clínico agudo en niños, caracterizado por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal con necrosis cortical difusa de los riñones. Con posterioridad, Habib describe los cambios histológicos glomerulares y arteriolares que acompañan al SHU infantil y propone también el término de MAT para definir a estas lesiones.¹⁵⁻¹⁶

La asociación entre SHU y la infección entérica por *Shigella dysenteriae* tipo 1 no fue reconocida hasta 1975.⁵ Y es recién en 1983 que Karmali et al, descubren la relación entre SHU y *Escherichia coli* productora de citotoxina (verotoxina).¹⁷

En 1978, Upshaw describe la buena respuesta clínica de una paciente con PTT, a la administración de plasma fresco.¹⁸

En la década del 80, se descubre la acumulación de multímeros "inusualmente grandes" del factor von Willebrand liberados de las células endoteliales, en el plasma de los pacientes que presentaban PTT recidivante crónica, y la falla en el procesamiento de estos multímeros se propuso para explicar el trastorno.¹⁹

En el año 1991 aparecen las primeras descripciones de SHU asociado a drogas. Gottschall et al, presentan 3 casos de pacientes que desarrollaron trombocitopenia severa, anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal aguda luego de la ingesta de Quinina.²⁰

En este mismo año se demuestra que la terapia con plasmaféresis es más efectiva en reducir la mortalidad que la terapia de infusión de plasma en los pacientes con PTT. Esto marcó el comienzo de una nueva era de tratamiento eficaz de este trastorno que hasta entonces era fatal.²¹

Warwicker et al, en 1998, presentan la primera evidencia de mutaciones en los genes involucrados en la codificación del factor H, y se empieza a implicar a los trastornos genéticos como uno de los responsables de SHU, lo que abre la puerta al descubrimiento posterior de diferentes mutaciones en distintas proteínas que participan en la vía alterna del complemento.²²

En este mismo año también se inician investigaciones en cuanto a la deficiencia de la proteasa de escisión del factor de von Willebrand en pacientes con formas familiares y no familiares de PTT.²³⁻²⁴ Y es en el 2001 cuando a través de estudios genéticos se demuestra que la deficiencia de ADAMTS13 (una variedad de metaloproteasa) es el mecanismo molecular responsable de la PTT.²⁵

A lo largo de los años se han identificado otras anomalías genéticas en pacientes con MAT mediada por el complemento o SHU atípico (SHUa), como mutación de pérdida de función en un gen regulador de la vía alterna del complemento (CFH, CFI o CD46) o una mutación de ganancia de función en un gen efector (CFB o C3).⁵⁻²⁶

La búsqueda de un tratamiento eficaz para la MAT mediada por complemento, llevó a la primera descripción del uso de Eculizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor de factor C5, en el año 2009, en el que fue demostrada su efectividad en un niño de 18 meses con síndrome urémico hemolítico atípico congénito.²⁷ Siendo en 2011 aprobado por la FDA (Food and Drug administration), para el tratamiento de pacientes con SHUa en niños y adultos.²⁸

En 2016 otro anticuerpo monoclonal humanizado, fue aprobado para tratar la PTT, el Caplacizumab, que bloquea la unión del factor von Willebrand y las plaquetas, disminuyendo la adhesión y agregación plaquetaria y, en consecuencia, el riesgo de desarrollar microtrombos.²⁹

Años posteriores, se puede decir que se inicia una era de bloqueo de complemento ya que están en marcha múltiples ensayos clínicos de fármacos selectivos y específicos contra distintos componentes del complemento como es el caso de bloqueo de C3, Factor B, Factor I, entre otros, abriendo una gama de terapia muy específica para tratar patologías tan complejas.³⁰

Definición.

La microangiopatía trombótica es una lesión histopatológica que se caracteriza por daño de las células endoteliales y formación de microtrombos en los vasos pequeños. Esto produce diversos grados de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño isquémico en órganos diana como el cerebro y los riñones, pero también puede afectar muchos otros órganos como el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

La gravedad y los síntomas de la presentación inicial están determinados por qué lechos microvasculares están involucrados y el alcance del daño a estos vasos.³¹⁻³²

Clasificación.

A lo largo de los años, distintos autores han desarrollado clasificaciones diferentes, tratando de establecer el diagnóstico específico y así poder direccionar el tratamiento de las microangiopatías trombóticas, generándose al mismo tiempo una importante controversia.

La clasificación de las MAT está en constante evolución de acuerdo a los nuevos conocimientos que se adquieren de las bases fisiopatológicas de cada entidad.³

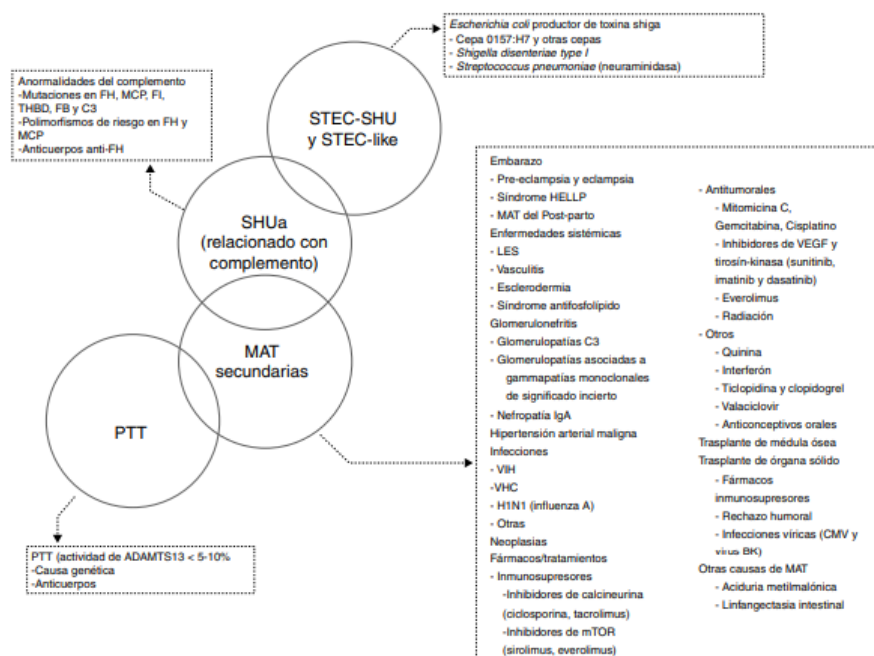
Una de las primeras clasificaciones más útiles ha sido la propuesta por Nester y George en 2014,⁵ (cuadro 1), en donde se hizo foco en nueve trastornos descritos como síndromes primarios de MAT, para los cuales existe evidencia que respalda una anormalidad definida como la causa probable.

Name	Cause	Clinical Features	Initial Management
Hereditary disorders			
ADAMTS13 deficiency-mediated TMA (also called TTP)	Homozygous or compound heterozygous ADAMTS13 mutations	Initial presentation is typically in children but may also be in adults; possible evidence of ischemic organ injury; acute kidney injury is uncommon; patients with heterozygous mutations are asymptomatic.	Plasma infusion
Complement-mediated TMA	Mutations in <i>CFH</i> , <i>CFI</i> , <i>CFB</i> , <i>C3</i> , <i>CD46</i> , and other complement genes causing uncontrolled activation of the alternative pathway of complement	Initial presentation is often in children but may also be in adults; acute kidney injury is common; patients with heterozygous mutations may be symptomatic.	Plasma infusion or exchange, anti-complement agent
Metabolism-mediated TMA	Homozygous mutations in <i>MMACHC</i> (encoding methylmalonic aciduria and homocystinuria type C protein)	Initial presentation is typically in children <1 year of age; also reported in one young adult with hypertension and acute kidney injury.	Vitamin B ₁₂ , betaine, folic acid
Coagulation-mediated TMA	Homozygous mutations in <i>DGKE</i> ; mutations in <i>PLG</i> and <i>THBD</i> also implicated	Initial presentation with acute kidney injury is typically in children <1 year of age with <i>DGKE</i> mutations; clinical features of disorders associated with other mutations have not been described.	Plasma infusion
Acquired disorders			
ADAMTS13 deficiency-mediated TMA (also called TTP)	Autoantibody inhibition of ADAMTS13 activity	Initial presentation is uncommon in children; often presents with evidence of ischemic organ injury; acute kidney injury is uncommon.	Plasma exchange, immunosuppression
Shiga toxin-mediated TMA (also called ST-HUS)	Enteric infection with a Shiga toxin-secreting strain of <i>Escherichia coli</i> or <i>Shigella dysenteriae</i>	Initial presentation is more common in young children, typically with acute kidney injury; most cases are sporadic; large outbreaks also occur.	Supportive care
Drug-mediated TMA (immune reaction)	Quinine and possibly other drugs, with multiple cells affected by drug-dependent antibodies	Initial presentation is a sudden onset of severe systemic symptoms with anuric acute kidney injury.	Removal of drug, supportive care
Drug-mediated TMA (toxic dose-related reaction)	Multiple potential mechanisms (e.g., VEGF inhibition)	Gradual onset of renal failure occurs over weeks or months.	Removal of drug, supportive care
Complement-mediated TMA	Antibody inhibition of complement factor H activity	Initial presentation is acute kidney injury in children or adults.	Plasma exchange, immunosuppression, anticomplement agent

Cuadro 1: Síndromes primarios de MAT descritos mediante pruebas que respaldan una causa definida.

George J, Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. N Engl J Med 2014;371:654-66.

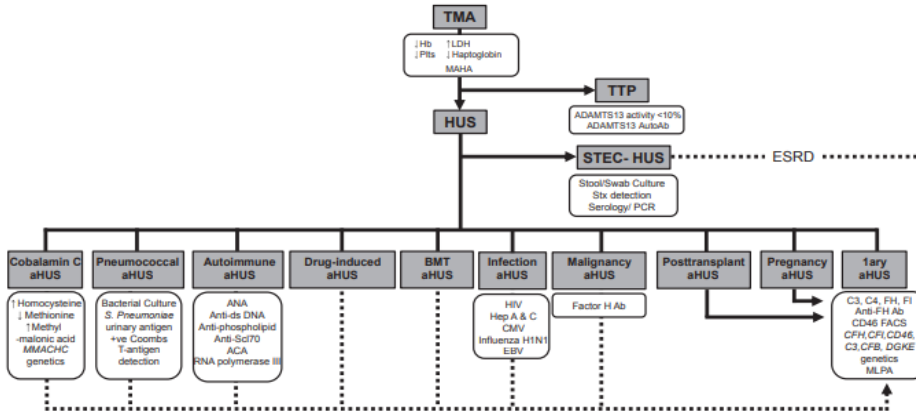
Modificada en forma posterior por otros autores, como es el caso de Campistol et al, en el año 2015, quienes proponen una clasificación etiológica de las MAT y una representación del potencial solapamiento que puede tener lugar entre estas entidades clínicas¹⁰ (cuadro 2).



Cuadro 2: Clasificación etiológica de las microangiopatías trombóticas. Campistol et al.

Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2015;35(5):421–447.

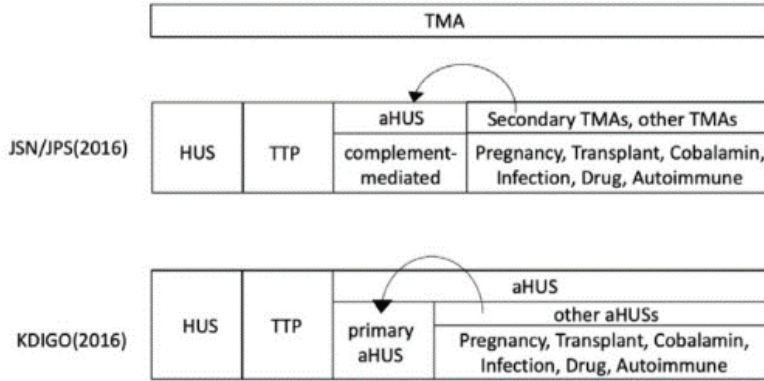
En el año 2016, KDIGO, en su diagrama de flujo diagnóstico presenta otra forma de nombrar a las MAT (cuadro 3), y por supuesto también ha generado controversias. En esa presentación se puede ver que todas las MAT que no son PTT o SHU-STECS son llamadas SHUa.³³ Lo que no necesariamente significa que todas estas enfermedades sean SHU mediado por el complemento congénito o adquirido.



Cuadro 3: Diagrama de flujo de diagnóstico de MAT. Goodship T et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. Kidney International. 2016.

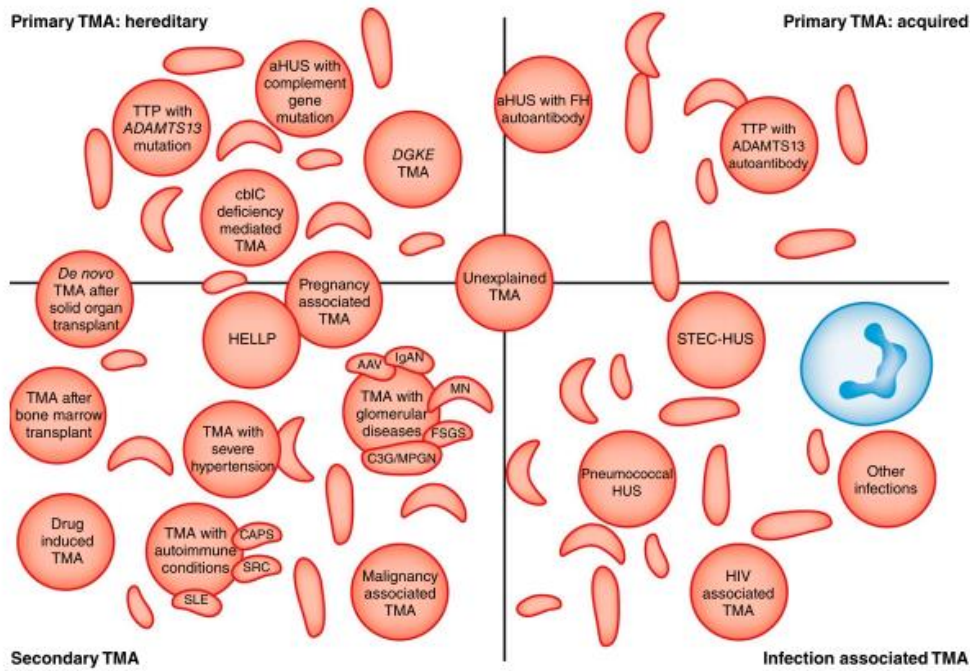
La sociedad Japonesa de nefrología y la sociedad Japonesa de pediatría (JSN/JPS) en su revisión del año 2016 (cuadro 4), definen SHUa como SHU mediado por complemento pero después de la exclusión de SHU-STECS, PTT y MAT secundarias.

En la clasificación de JSN/JPS se puede encontrar una anomalía genética o del complemento y la diferenciación entre el síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) y las MAT secundarias a veces es difícil. Los pacientes con SHUa verdadero (es decir, aquel mediado por complemento) a veces se diagnostican como MAT secundaria. En la clasificación de KDIGO, la diferenciación entre SHUa primario y otros SHUa, como el embarazo o el trasplante a veces es difícil. Los pacientes con SHUa primario a veces son diagnosticados con otro tipo de SHUa.³⁴⁻³⁵



Cuadro 4: Comparación en la clasificación y terminología del SHUa. Hideki Kato et al. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. Clinical and Experimental Nephrology. 2017.

En el año 2018, Brocklebank et al, reconocen que las diferencias en la literatura histórica y contemporánea sobre la nomenclatura dificulta la interpretación en la clasificación de MAT: SHUa puede referirse específicamente a MAT mediada por complemento, o aplicarse de manera más flexible a cualquier MAT que no sea PTT o SHU por STEC. Dichos autores adoptan el término de SHUa mediado por complemento cuando la causa es definida como tal y utilizan SHUa cuando la causa no está bien definida, basándose en las clasificaciones actuales que describen los términos de MAT primarias adquiridas o hereditarias, un segundo grupo de MAT secundarias; y un tercer grupo de MAT asociados a infecciones (cuadro 5). Estos términos no tienen en cuenta el creciente reconocimiento de que los pacientes con un factor de riesgo del complemento subyacente a menudo requieren un desencadenante secundario para que se manifieste la MAT.³

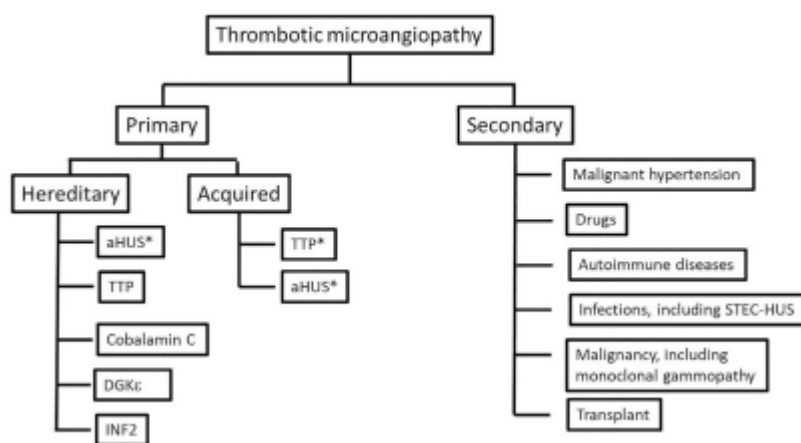


Cuadro 5: Las microangiopatías trombóticas se clasifican en: primarias hereditarias o adquiridas; secundarias; o MAT asociadas a infecciones. Brocklebank V et al. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13: 300–317.

Durante el año 2020-2021, muchos autores, entre ellos, Palma et al, optaron por continuar clasificándola como MAT de causas primarias (genéticas y adquiridas) y MAT secundarias (cuadro 6). Las causas genéticas primarias de MAT incluyen: PTT, MAT mediada por complemento, también conocida como SHUa, que es impulsada por anomalías en los genes del complemento, y algunas enfermedades raras como la deficiencia de cobalamina C (cbLC), que se debe más comúnmente a mutaciones en la MMACHC (aciduria metilmalónica tipo cbLC con homocistinuria), mutaciones de DGKE (diacilglicerol épsilon) y mutaciones en el gen INF2 (forma invertida 2). Las principales causas adquiridas de MAT incluyen: PTT secundaria a autoanticuerpos contra ADAMTS13 (PTT adquirida) y SHUa secundario principalmente a autoanticuerpos contra factor H.

Las MAT secundarias se definen como una MAT que ocurre en el contexto de otro proceso patológico, como una infección, hipertensión maligna, enfermedad autoinmune, malignidad, trasplante, embarazo o fármacos.

Esta clasificación no es absoluta porque las variantes genéticas en los genes del complemento han sido identificadas en pacientes con MAT secundaria lo que sugiere una superposición entre MAT primaria y MAT secundaria e ilustrando la importancia de los antecedentes genéticos en la susceptibilidad a la enfermedad.³⁶



Cuadro 6: Clasificación de MAT. Palma L, Sridharan M, Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. Kidney Int Rep. 2021;6:11–23.

Fisiopatología general de las MAT.

En la microvasculatura existe una constante y compleja interacción entre el endotelio y la inflamación, la coagulación, y el sistema inmunológico. La activación o la pérdida de la regulación de cualquiera de estos procesos pueden perturbar el equilibrio de esta homeostasis inmunotrombótica y conducir a MAT.

La lesión del endotelio microvascular es fundamental y crítica para el desarrollo de MAT, ya que la activación y lesión de las células endoteliales conduce a la exposición de los componentes trombogénicos de la membrana basal a las proteínas de la coagulación y las plaquetas, el reclutamiento de neutrófilos, la formación de trombos, edema intersticial y la subsiguiente disfunción orgánica.³⁷

Las células endoteliales tienen entre otras acciones, la función de antitrombóticas, ya que producen activador tisular del plasminogeno (tPA) que estimula la fibrinólisis e inhibe la formación de trombina y la adhesión plaquetaria. En presencia de estímulos activadores, sin embargo, el fenotipo de la célula endotelial se vuelve pro-coagulante y la expresión y secreción de factores anticoagulantes se reduce.³⁸

Las células endoteliales activadas influyen no solo en el equilibrio relativo entre la actividad procoagulante y anticoagulante, sino también en el grado de adhesión de las células sanguíneas circulantes. La selectina E se expresa en células endoteliales activadas, donde en combinación con P-selectina, facilitan el rodamiento de leucocitos a lo largo de la capa endotelial como un preludio de la adhesión de leucocitos (facilitada por la regulación al alza de ICAM-1 y VCAM-1 [molécula de adhesión de células vasculares-1]) para células endoteliales activadas y posterior transmigración a través la barrera endotelial a un sitio de lesión o inflamación.³⁸

Las células endoteliales además expresan la óxido nítrico sintetasa endotelial (ON), que produce niveles bajos de ON que tiene una función clave en el mantenimiento de la vasodilatación local, protección de las células endoteliales de la toxicidad de las citocinas circulantes, tales como factor de necrosis tumoral (FNT), y reducir el riesgo de trombosis local. El ON endotelial, por ejemplo, inhibe la exocitosis de vacuolas de células endoteliales (cuerpos de Weibel-Palade) para liberar selectinas P y Factor von Willebrand (FvW), ambos pueden iniciar la inflamación local y trombosis.³⁹

Se ha descrito que la hemólisis que ocurre en la MAT, puede disminuir aún más los niveles de ON debido a la capacidad de la hemoglobina libre para consumir ON.

También se ha relacionado que una disminución en los niveles locales de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en el podocito puede inducir una lesión similar a la MAT en el riñón. Debido a que VEGF es un factor importante para regular la producción endotelial de ON, un potencial mecanismo para la MAT podría ser un nivel bajo de ON causado por la falta de estimulación de VEGF. La inhibición del VEGF circulante debido a la producción de un receptor de VEGF soluble (sFLT-1) ha demostrado tener un papel en la preeclampsia.³⁹

La microvasculatura glomerular es particularmente susceptible a la inhibición de VEGF y a la MAT ya que las células endoteliales glomerulares contienen fenestraciones que son mantenidas en estado de salud por el VEGF, siendo esto necesario para mantener las características únicas de permeabilidad de la barrera de filtración glomerular y una disminución de VEGF del glomérulo conduce a una pérdida del fenotipo fenestrado saludable y promueve el desarrollo de lesión microvascular y microangiopatía trombótica.³⁹⁻⁴⁰

Otros de los factores involucrados para el inicio y la progresión de la MAT es el sistema de complemento, ya que juega un papel central en el mantenimiento de este equilibrio dentro de la microvasculatura.

La activación de las células endoteliales por el sistema de complemento tal como C5a y C5b-9 resultan en regulación positiva de la expresión génica para moléculas de adhesión celular (p. ej., selectina P, selectina E, ICAM-1 y VCAM-1) y citocinas (p. ej., IL-6, IL-8 y MCP-1). La activación de las células endoteliales inducida por el complemento resulta en reclutamiento de neutrófilos y adhesión de leucocitos lesionando el endotelio siendo este fuente del factor tisular (FT), el iniciador de la vía extrínseca de la coagulación. La lesión endotelial mediada por complemento por exposición de C5b-9 crea un estado protrombótico a través de la exposición de colágeno subendotelial, FvW y fibrinógeno, con formación de trombos, desprendimiento celular, edema y oclusión arteriolar.³⁷⁻⁴¹

El endotelio fenestrado del capilar glomerular expone continuamente la matriz subendotelial a una variedad de proteínas circulantes y péptidos, lo que lo deja más susceptible a la activación del complemento.³⁹⁻⁴¹

Hay muchos factores desencadenantes y de susceptibilidad, que conducen a la activación de las células endoteliales, tales como bacterias, virus y toxinas, fármacos, trastorno del metabolismo celular, inflamación, lesión de isquemia por reperfusión, en la alteración de la señalización de proteína quinasa C intracelular, y el estrés por cizallamiento, entre otros.³⁷⁻⁴²

La lesión endotelial es el principal mecanismo de enfermedad subyacente común a un grupo heterogéneo de enfermedades que causan las distintas formas de MAT.⁴³

El desencadenante de las lesiones de las células endoteliales podría ser extrínseca y transitoria, como *Streptococcus pneumoniae* o infecciones por STEC, fármacos o malignidad. En estos entornos, el proceso de microangiopatía trombótica por lo general disminuye una vez que se ha quitado o controlado el gatillo, sin riesgo de recaída. Por el contrario, la fuerza motriz del daño de las células endoteliales puede ser endógeno y sostenida, como la desregulación heredada o adquirida de la vía alternativa del complemento como en el SHUa, la activación permanente de células endoteliales debido a la pérdida de DGKE en la mutación DGKE, o un metabolismo defectuoso de la cobalamina.⁴⁴

Microangiopatías Trombóticas Primarias.

- Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Tanto la forma congénita como la autoinmune o adquirida aparecen como consecuencia de un déficit o disfunción de una proteína denominada ADAMTS 13, una desintegrina y metaloproteasa con trombospondina tipo 1, motivo 13, responsable de la escisión del factor von Willebrand (FvW).⁴

La presencia de una deficiencia severa de ADAMTS13 (actividad <10%), es el único marcador biológico específico para PTT.⁴⁵

Si la actividad de ADAMTS13 es superior al 10%, existen signos de insuficiencia renal y se han descartado otras causas, se considera la MAT como SHUa mientras no se demuestre lo contrario.⁴

Epidemiología

La incidencia de PTT adquirida es de aproximadamente 3,7 casos por millón de personas y año, con predominio femenino, y ocurre con mayor frecuencia en la cuarta década de la vida.

Puede ser variable, el inicio de la enfermedad suele ser repentino y puede estar precedido por un episodio prodrómico de síntomas “similares a la gripe”.⁸

La PTT congénita o Síndrome de Upshaw-Schulman, es una condición muy rara con una prevalencia de alrededor de 0,05 a 0,4 por 100000 personas, y se transmite por herencia autosómica recesiva. Los pacientes generalmente experimentan trombocitopenia infantil recurrente, hemólisis y defecto de órganos a menudo precipitados por infecciones; los pacientes que se presentan durante la edad adulta tienden a tener un curso clínico más leve. Sin embargo, puede ser muy variable.⁴⁶

Fisiopatología

En condiciones fisiológicas, el FvW es liberado por las células endoteliales, tiene un tamaño, un peso molecular y una actividad proagregante mayor (multímeros de muy alto peso molecular) que los circulantes en el plasma y, cuando salen a la luz vascular, quedan adheridos a la superficie endotelial y forman largas estructuras intravasculares. En la superficie endotelial, la metaloproteasa ADAMTS13 actúa a nivel del dominio A2 del FvW escindiendo los multímeros ultragrandes que presentan una gran afinidad por las plaquetas, a multímeros de menor tamaño, que son los normalmente presentes en la circulación, y que tienen una conformación que no permite su interacción con las plaquetas. La actividad de ADAMTS13 es dependiente de la presencia de los cationes divalentes calcio y cinc.

La ADAMTS 13 es secretada por las células estrelladas del hígado, los podocitos del glomérulo renal y las células endoteliales.

El defecto congénito o adquirido de ADAMTS13 hace que la molécula de FvW conserve los multímeros ultragrandes, que provocarán la adhesión de plaquetas a través del complejo glucoproteico GPIb-V-IX. Ello da lugar a la formación de trombos plaquetarios sobre el endotelio alargados en la dirección del flujo, que en un momento dado se romperán y acabarán provocando la aparición de complicaciones clínicas con la fragmentación de los hematíes por el flujo turbulento, la disminución de plaquetas por el consumo en los trombos y el aumento de la LDH sérica con un desproporcionado aumento de la isoenzima 5 proveniente del músculo y el hígado. Ello evidencia que la isquemia tisular sistémica desempeña un papel significativo en el aumento de LDH. Este desarrollo de trombos plaquetarios, en última instancia conducirá al daño de órgano blanco.⁴⁻⁸⁻⁴⁷

El modelo fisiopatológico actual de la PTT adquirida se basa en que algunos cuadros inflamatorios o infecciosos provocan un daño endotelial que altera las moléculas de la ADAMTS13 e inducen la formación de neoantígenos y anticuerpos inhibidores de su actividad. Las formas adquiridas de PTT, lo son por la acción de autoanticuerpos (IgG, IgA o IgM) dirigidos contra esta enzima que ocasionan que su actividad en plasma descienda a valores por debajo del 5-10% de la normalidad.

En la PTT congénita, el déficit de ADAMTS13 se debe a mutaciones homocigotas o doble heterocigotas del gen ADAMTS13, que conllevan alteraciones del procesamiento intracelular o su secreción.

Sin embargo, el déficit grave de ADAMTS13 es causa necesaria, pero no suficiente, para producir un cuadro de PTT y, tanto si hay inhibidor como si no, es preciso que concurren factores desencadenantes, como una cirugía o una infección. Prueba de ello es que algunos pacientes con déficit congénito no presentan nunca un episodio agudo de PTT y que hay pacientes con PTT

adquirida en remisión con inhibidores persistentes en el plasma. De forma similar, ratones transgénicos con ausencia del gen de ADAMTS13 pueden desarrollar un estado protrombótico pero insuficiente para desarrollar el cuadro de PTT. Asimismo, existe un porcentaje considerable de casos (25–40%) con diagnóstico clínico de PTT idiopática adquirida sin déficit grave de ADAMTS13. Este hecho podría explicarse tanto por los distintos criterios de selección de pacientes en los diferentes estudios como por el hecho de que las técnicas actuales no detecten en todos los casos la gravedad del déficit, porque existan alteraciones por ahora desconocidas o porque se trate de anticuerpos que producen un mayor aclaramiento de la molécula en la circulación.⁴⁻⁴⁷

- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) o MAT mediada por complemento.

En el SHUa, la lesión endotelial está mediada por trastornos en el sistema del complemento, generalmente debido a alguna alteración heredada o adquirida en sus funciones. Específicamente, la activación de la vía alternativa del sistema del complemento, ya sea debido a defectos hereditarios o autoanticuerpos adquiridos dirigidos contra los reguladores de esta vía, se ha encontrado que subyace a la propagación de la lesión endotelial.⁴³

Epidemiología.

El SHUa es una enfermedad ultrarrara, con una incidencia aproximada de 0.4 casos/millón de personas.⁴⁸ Afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer en cualquier edad de la vida. El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años, siendo la distribución por sexos similar (con cierta preponderancia en mujeres cuando la enfermedad aparece en la edad adulta).¹⁰

Fisiopatología.

El SHUa es la consecuencia de la desregulación de la vía alternativa del complemento sobre las superficies celulares. Esta alteración, en la que se identifican factores genéticos o autoanticuerpos, impide que cuando el complemento se activa (por diversos factores desencadenantes) se controle adecuadamente la actividad sobre células propias, provocando daño endotelial, inflamación y trombosis secundaria.

El sistema del complemento, es la base fundamental de la inmunidad innata y es esencial en la defensa contra las infecciones, el procesamiento de complejos inmunes, la respuesta de anticuerpos y la eliminación de restos apoptóticos. Su activación por cualquiera de las vías existentes (clásica, lectina y alternativa) conlleva la formación de complejos multiproteicos con actividad C3-convertasa que escinden la proteína C3, generando C3b.¹⁰

A diferencia de otras vías que requieren un paso de iniciación, la vía alternativa, permanece constitutivamente activa, como resultado de la hidrólisis espontánea de C3 a C3(H₂O) en un proceso conocido como "tick-over". La escisión de C3 permite la unión de la proteína plasmática Factor B, que luego puede ser escindido por el Factor D a Ba y Bb. Bb se une al hidrolizado C3(H₂O) y el nuevo complejo se conoce como fase fluida C3-convertasa (C3b(H₂O)Bb). C3-convertasa escinde C3b-adicional y la formación de C3bBb forman un bucle de amplificación que conduce a la producción exponencial de C3-convertasa adicional. La unión de otro fragmento C3b a la C3-convertasa crea la C5-convertasa. Luego, la C5-convertasa escinde C5 en C5a (una potente anafilotoxina) y C5b. C5b se une a los factores del complemento C6, C7, C8 y C9 para ensamblar el complejo de ataque a la membrana (C5b-9) que es capaz de lisar microbios y puede dañar las membranas celulares.⁴⁹

Para evitar que la activación del complemento se consuma totalmente e impedir dañar los tejidos propios, existen numerosas proteínas reguladoras del proceso, como el factor H (CFH), la proteína cofactor de membrana (MCP) y el factor I del complemento (CFI), que disocian las C3-convertasas e inducen la degradación de C3b. En consecuencia, en condiciones normales los niveles de C3b se mantienen bajos y cuando se activa el complemento su depósito se limita a las estructuras responsables de esa activación.¹⁰

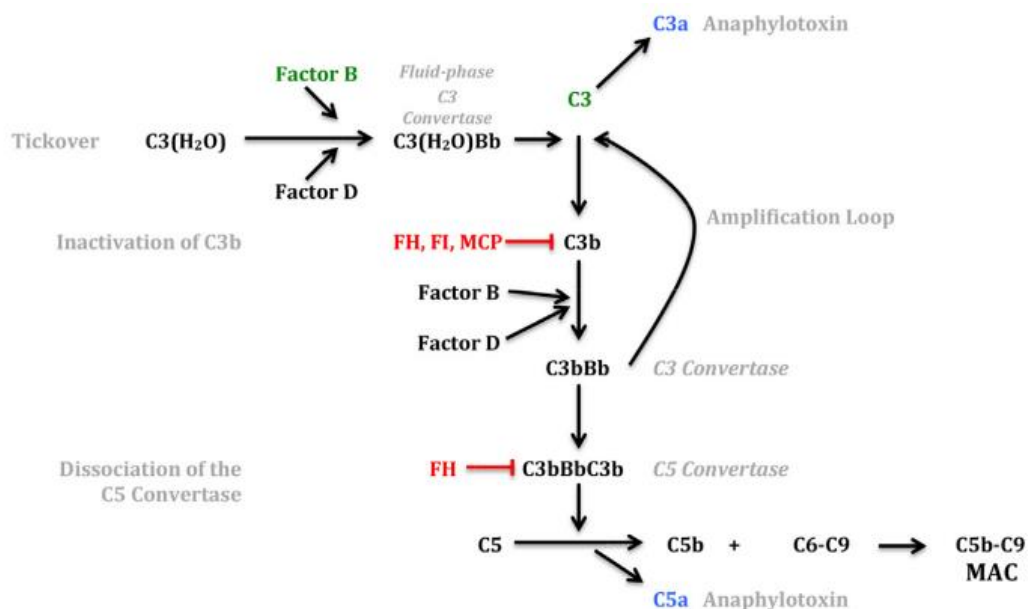


Figura 1: Vía alterna del complemento. Nester, C.M., et al. Atypical aHUS: State of the art. Mol. Immunol. 2015;1-12.

En el SHUa, hay una activación excesiva de la vía alternativa del complemento y su fisiopatología se describe actualmente por una enfermedad que requiere de dos golpes. El primer golpe resulta de mutaciones heredadas en los genes de la vía alterna o de alteraciones adquiridas en la actividad de la vía alterna, como autoanticuerpos contra las proteínas de esta vía (anticuerpos anti-FH). Asociados a desencadenantes del segundo golpe que se consideran cruciales para la manifestación de la enfermedad e incluyen embarazo, inflamación, cirugía o autoinmunidad.⁵⁰

Las mutaciones provocan la pérdida de la función de las proteínas reguladoras del complemento, incluido el (CFH), (CFI), trombomodulina (THBD) o CD46/proteína cofactor de membrana (MCP), o ganancia de función de proteínas activadoras del complemento, incluido el factor del complemento B (CFB) y C3. También se han revelado mutaciones en VTN, que codifica el inhibidor del complemento terminal vitronectina.⁵⁰

Se han identificado mutaciones en aproximadamente el 60% de los pacientes con SHUa.¹⁰

El modo de herencia predominante para la mayoría de los pacientes con SHUa es de dominancia autosómica, con penetrancia incompleta. Un subgrupo de pacientes que tienen mutaciones homocigotas en CFH o MCP suelen tener un inicio más temprano de la enfermedad y fenotipos más severos.

Mutaciones en el Factor H del Complemento.

Existe asociación entre SHUa y niveles bajos de C3 y de CFH en plasma. El factor H es una glicoproteína sérica abundante producida en el hígado, esencial para regular la vía alterna. Actúa a nivel de C3 lo que da como resultado una regulación negativa de la vía alterna.⁵¹

Se sabe que CFI y CFH trabajan juntos para inhibir la función de C3 y que la deficiencia de CFH conduce al consumo de C3.

El gen mutado del Factor H es el que se da con más frecuencia en pacientes con SHUa, lo que representa aproximadamente 20-30% de todos los pacientes. La mayoría se presenta antes de los 4 años de edad o entre los 20 y 40 años. Las mutaciones homocigotas de CFH se observan casi exclusivamente en lactantes, y las mutaciones heterocigotas se encuentran en todos los grupos de edad, generalmente mostrando penetrancia incompleta. Entre todos los pacientes con SHUa, aquellos con SHUa – CFH tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal, por lo general dentro del año del diagnóstico. El trasplante renal para SHUa – CFH se ha asociado con altas tasas de recurrencia y mala supervivencia del aloinjerto, mejorando drásticamente los resultados de estos pacientes con la introducción del eculizumab.

El cromosoma 1 incluye un grupo de genes estrechamente relacionados con CFH, los cinco genes CFHR son el resultado de eventos de duplicación parcial que involucran al CFH. La función principal para los CFHRs es antagonizar las acciones regulatorias de CFH (es decir, son reguladores positivos).

En unos pocos casos de SHUa, se demostró que las mutaciones de CFH pueden deberse a un gen híbrido CFH:CFHR1 que surgió de un evento de conversión de genes. Las deleciones de CFHR1 desarrollan autoanticuerpos anti-CFH.

Autoanticuerpos anti-CFH y SHUa.

Estos autoanticuerpos anti-CFH, se dirigen al carboxiterminal de las proteínas CFH, precisamente el dominio que normalmente interactúa con C3. Cuando se acompleja con este anticuerpo, las propiedades citoprotectoras del CFH se reducen ya que CFH no puede unirse y regular negativamente la actividad de C3. La prevalencia de anticuerpos anti-CFH es entre 10 y 56% describiendo un patrón geográfico, que aún no se explica totalmente. Los polimorfismos y bloques de haplotipos en CFH y MCP aumentan el riesgo de SHUa. Se ha encontrado que la presencia de al menos una copia de ambos haplotipos de riesgo, CFH-H3 y MCPggaac, aumentan significativamente la penetración de la enfermedad en portadores de mutaciones en dos genes, aunque la penetrancia aún permanezca incompleta.⁵²⁻⁵³

Mutaciones en el componente 3 del Complemento.

Existen descritos muchos pacientes con mutaciones heterocigotas de C3. El patrón de herencia suele ser de dominancia autosómica con penetrancia incompleta. Estimada en 2-3% de los pacientes con SHUa. Las proteínas mutantes C3 tienen una capacidad reducida para unirse a sus reguladores negativos, factor H, MCP o receptor del complemento-1. Como resultado, la activación de la vía alternativa conduce a una mayor producción de C3bBb.

Mutaciones en el Factor B del complemento.

Una mutación con ganancia de función sería necesaria para que las proteínas mutantes del factor B causaran SHUa. Se han descrito familias con SHUa autosómico dominante causado por mutaciones en CFB, dando como resultado una C3bBb hiperactiva, que podría darse a través de dos mecanismos distintos: aumento de la formación o disminución de la degradación. Esta anomalía puede explicar por qué muchos pacientes con SHUa que tienen mutaciones CFB exhiben una activación permanente de la vía alternativa, con niveles muy bajos de C3. Se estima que la función CFB aberrante juega un papel en aproximadamente el 1-2% de todos los pacientes con SHUa.

Mutaciones en el Factor I del complemento.

CFI era un gen candidato lógico para SHUa porque juega un papel central en la regulación negativa de la cascada del complemento. Representa aproximadamente 4-8% de todos los pacientes con SHUa. La penetrancia incompleta casi siempre está documentada. Después del primer episodio de SHU, los pacientes con SHUa-CFI exhiben una remisión completa, experimentan recaídas adicionales o rápidamente desarrollan insuficiencia renal. Hasta la introducción de eculizumab, la mayoría de los pacientes que requerían un trasplante de riñón experimentaron recurrencia del SHU postrasplante.

Proteína cofactor de membrana (MCP).

MCP (CD46) también considerado un gen candidato para SHUa ya que es un regulador negativo bien establecido de la vía alternativa. Hay más de 100 mutaciones diferentes en MCP identificadas en pacientes con SHUa. Estas mutaciones representan aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SHUa. La deficiencia de MCP conduce a un control inadecuado de la vía alternativa en la superficie de las células endoteliales. Sobre la base de que MCP se expresa como una proteína transmembrana tipo I en células nucleadas,⁵⁴ se pronosticaría que el riesgo de recurrencia de la enfermedad posterior al trasplante renal sería bajo, pero es más alto de lo esperado. Esta aparente contradicción puede deberse al quimerismo endotelial, por el cual las células endoteliales del receptor pueblan el lecho vascular del aloinjerto.⁵³⁻⁵⁵

El SHUa es una enfermedad compleja en la que normalmente se combinan diferentes factores de riesgo, genéticos y ambientales. No es raro que los pacientes sean portadores de más de una mutación en genes del complemento, o que combinen mutaciones con polimorfismos de riesgo. Además, son necesarios también factores ambientales que contribuyan a poner de manifiesto la predisposición genética que aportan las mutaciones o los polimorfismos. La concurrencia de una mutación con otras mutaciones, con polimorfismos de riesgo, con autoanticuerpos o con factores ambientales desencadenantes, explica la penetrancia incompleta del SHUa, así como las diferencias en su presentación y evolución entre portadores de mutaciones en genes del complemento.¹⁰

El riesgo de recaída tras la primera manifestación de SHUa depende de la alteración genética detectada: 50% en los genes CFH o C3, o hasta el 70-90% si se afecta el gen MCP y, de los pacientes que recaen, el 90% lo hace el primer año y posteriormente a este período el riesgo baja

a un 20- 25%. El riesgo de muerte o de insuficiencia renal crónica terminal a 3-5 años es del 75% en el caso de la mutación en CFH.⁵⁶

	Protein function	Frequency of mutation	End-stage renal disease in native kidney after first presentation or at 1 year				Risk of recurrence in transplant kidney
			French registry	Italian registry*	American registry†	Global registry	
CFH	Inhibits C3b binding, inhibits production and accelerates decay of C3 convertase; cofactor for FI	20-30%	Children: 47%; adults: 58%	31%	41% (41% unknown)	Children: 42%; adults: 42%	80-90%
MCP	Cofactor for FI to cleave C3b and C4b on surface of host cells	10-15%	Children: 0%; adults: 63%	6%	14% (57% unknown)	Children: 0%; adults: 0%	15-20%
C3	Generates C3a and C3b, constituents of C3 convertase and C5 convertase	5-10%	Children: 43%; adults: 63%	58%	Unknown	Children: 25%; adults: 11%	40-50%
CFB	Binds to C3 and forms C3 convertase	1-4%	NA	NA	33% (14% unknown)	NA	100%
CFI	Cleaves and inactivates C3b and C4b in the presence of cofactors FH, MCP, and THBD	4-10%	Children: 17%; adults: 42%	60%	33% (33% unknown)	Children: 0%; adults: 33%	70-80%
THBD	Regulate FI-induced C3b inactivation	3-5%	NA	15%	25% (25% unknown)	NA	Not reported
Combined mutation	Depends on the combination of proteins affected	2-12%	NA	NA	71% (29% unknown)	NA	Combined CFH and MCP risk haplotype: 30%
FHAA	Affects FH function	4-6%	NA	37%	NA	Children: 28%; adults: 10%	High, if antibody titre is high

FH-factor H. FHAA-factor H autoantibody. FI-factor I. MCP-membrane cofactor protein. NA-not available. THBD-thrombomodulin. *Overall outcome and was not reported separately in children and adults. †Overall outcome; in many patients the outcome was unknown.

Tabla 1: Papel de las proteínas reguladoras del complemento y su mutación en el SHU atípico. Michael M et al. Haemolytic uraemic síndrome. The Lancet. 2022.

- MAT por defectos en el metabolismo de la Cobalamina.

La deficiencia grave de vitamina B12 (cobalamina - Cbl) o el metabolismo defectuoso de la cobalamina puede ser un riesgo para el desarrollo de MAT, llamado también MAT mediada por el metabolismo.

Al menos 21 genes pueden afectar la absorción, transporte, almacenamiento y procesamiento intracelular de Cbl. Por lo tanto, la deficiencia de Cbl y/o sus metabolitos pueden resultar de mutaciones genéticas u otras condiciones.

La enfermedad de la cobalamina C es un defecto hereditario del metabolismo de Cbl y una causa rara de MAT. Es un trastorno autosómico recesivo típicamente visto en niños menores de 1 año. Resulta de mutaciones homocigotas o heterocigotas del gen de aciduria metilmalónica y de la proteína homocistinuria tipo C (MMACHC), ubicado en el cromosoma 1 P 34, lo que conduce a una deficiencia de metilcobalamina. La aciduria metilmalónica puede estar asociada con cambios patológicos renales parecidos a los observados con otras MAT.⁵⁷

La cobalamina es una vitamina soluble en agua, crucial para la síntesis de ADN, el desarrollo de eritrocitos normales y la función neurológica en su papel como cofactor tanto para la metionina sintasa como para la metilmalonil-coenzima A mutasa en la ruta de síntesis de ADN.

Es esencial para tres procesos enzimáticos: la conversión de homocisteína en metionina, ácido metilmalónico en succinilo coenzima A y 5-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato. Por lo tanto, la deficiencia o un defecto en su metabolismo, puede resultar en disminución de los niveles de metionina en plasma, acumulación de niveles de ácido metilmalónico (MMA) y homocisteína (HC), cuyos niveles elevados ayudan en el diagnóstico de deficiencia de cobalamina.⁵⁸

La acumulación de ácido metilmalónico y homocisteína en las células endoteliales promueven el aumento de la agregación plaquetaria, el aumento de los radicales libres, el aumento de la expresión de factores procoagulantes locales e inducen la unión del activador tisular del plasminógeno al endotelio. Todos estos factores dan como resultado daño endotelial y desencadenan trombosis intravascular con anemia microangiopática, trombocitopenia e isquemia en órganos.⁵⁹

- Deficiencia adquirida de Vitamina B 12 y Pseudo MAT.

La deficiencia de cobalamina que resulta en pseudo MAT es muy rara y se observa aproximadamente en el 2,5% de los casos. La deficiencia de vitamina B12 es un hallazgo muy común en la población de edad avanzada.

Pacientes con deficiencia de vitamina B12 pueden presentarse con un cuadro que enmascara una PTT. En la presentación clínica de estos pacientes se puede observar una plaquetopenia no tan marcada como en la PTT, neutrófilos hipersegmentados, poiquilocitosis marcada que simula esquistocitosis y el VCM ≥ 100 fL es característico. La reticulocitopenia en la deficiencia de cobalamina refleja una eritropoyesis ineficaz y una destrucción intramedular mayor de lo

observado en la anemia hemolítica microangiopática periférica que se observa con la PTT. La lisis de glóbulos rojos nucleados inmaduros en la médula ósea contribuye a los niveles más altos de LDH en comparación con la hemólisis periférica. Se considera que esta es la causa de la discrepancia general observada entre elevaciones profundas en LDH frente a aumentos relativamente modestos en la bilirrubina no conjugada. También se puede observar un amplio espectro de trastornos cognitivos y neurológicos.⁵⁷⁻⁵⁸

Aunque un bajo nivel de vitamina B12 se informa en la mayoría de los casos, un nivel elevado de ácido metil malónico o de homocisteinemia puede ayudar a diagnosticar la deficiencia de cobalamina incluso con niveles normales de vitamina B12. La deficiencia de cobalamina que se presenta con características de MAT, no responde a la infusión o el intercambio de plasma, debe reponerse la vitamina B12 en forma intramuscular.⁶⁰

- MAT asociado a DGKE

En raras ocasiones, el SHU se relaciona con mutaciones en genes que no están relacionados con la regulación del complemento, como los que codifican la diacilglicerol cinasa épsilon (DGKE), la forma invertida-2 y el plasminógeno.

Los defectos en la DGKE afectan al 2-3% de los pacientes con SHUa y principalmente se presentan en la infancia. La DGKE es una proteína que se encuentra en las células endoteliales, podocitos y plaquetas que regula la formación de diacilglicerol (DAG) metabolizándolo a ácido fosfatídico. DAG activa la proteína quinasa C, que aumenta la producción de factores protrombóticos como plasminógeno y el inhibidor de la vía del factor tisular e impulsa la activación plaquetaria inducida por trombina. Dado que la fosforilación de DAG a ácido fosfatídico por DGKE finaliza esta señalización, la pérdida de la función de DGKE da como resultado un estado protrombótico. Dado que DAG también induce endocitosis de nefrina en el diafragma de hendidura, la persistencia de DAG provoca proteinuria e insuficiencia renal.⁶¹

La mayoría de los pacientes se presentan con SHUa, mientras que 6 a 20 % presentan síndrome nefrótico de aparición temprana y características similares a la glomerulonefritis membrano proliferativa en la biopsia renal. Tienen una tasa de recaída de 64 a 70 % después de la remisión inicial y, por lo general, tienen proteinuria persistente y hematuria microscópica entre las recaídas.

Aunque el SHUa asociado a la mutación de DGKE no se considera mediado por el complemento, entre el 19% y el 29 % de los pacientes muestran evidencia de activación de la vía alternativa, con niveles bajos de C3 o niveles elevados de C5b-9 durante el diagnóstico y/o las recaídas. Esto plantea la cuestión de si todos los casos de SHUa asociado a la mutación DGKE son verdaderamente independientes del complemento. Los informes iniciales en SHUa debido a la mutación DGKE sugirieron un beneficio de la infusión de plasma y la terapia con eculizumab, pero los resultados aún son limitados dada la rareza de la entidad.⁶²

- MAT Forma invertida 2

Se han identificado en familias con MAT que no respondían al eculizumab, mutaciones en la forma invertida 2 (INF2) y variabilidad fenotípica. La INF2 es una forma ubicua de proteína que acelera la polimerización y despolimerización de la actina, regulando así una variedad de funciones celulares dependientes del citoesqueleto, incluida la vía secretora. INF2 comprende dominios de homología de forma 1 y 2. El análisis funcional de las mutaciones de INF2 ha demostrado funciones citoesqueléticas desorganizadas aunque el mecanismo preciso de la enfermedad sigue siendo difícil. Al igual que con DGKE, también se observa pleiotropismo genético en la mayoría de los individuos con mutaciones en INF2 que presentan glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) y síndrome nefrótico.⁴⁸

Con mayor frecuencia, los individuos presentan la enfermedad en la adolescencia con proteinuria leve y desarrollan ERC en la tercera o cuarta década, aunque se ha informado que los individuos no están afectados hasta la sexta o séptima década. El pleiotropismo clínico y patológico de la enfermedad que presenta mutaciones en INF2 también se observa en personas con mutaciones recesivas en DGKE, donde algunas personas presentan proteinuria e insuficiencia renal progresiva, mientras que otras presentan SHUa. Asimismo, los hallazgos de biopsia en la enfermedad asociada a DGKE también son heterogéneos y van desde un patrón membranoproliferativo hasta una MAT.

Actualmente, hay poca información disponible sobre la recurrencia de la GEFS después del trasplante en personas que portan mutaciones en INF2. Sin embargo, en un estudio pequeño se observó recurrencia en uno de tres individuos. INF2 se expresa de manera ubicua y la recurrencia de GEFS en un aloinjerto sugiere que un factor circulante o un tipo de célula predisponen a la enfermedad recurrente. Tal factor puede explicar la MAT posterior al trasplante.⁶³

- MAT por mutaciones en Trombomodulina (THBD).

La trombomodulina es un receptor de las células endoteliales que inhibe la actividad de la vía de la coagulación. La trombina se une al receptor para activar la proteína C, cuya acción es la degradación de los factores de la coagulación V y VIII activados, reduciendo de este modo la generación de trombina. Se han descrito varias mutaciones en el gen THBD y se ha demostrado que la trombomodulina tiene un rol en la inactivación de las anafilatoxinas C3a y C5a y puede acelerar la inactivación de C3b actuando como un cofactor de CFI, en presencia de otros cofactores como CFH y CR1, por lo que su mutación podría ser causa de MAT.⁶⁴

Microangiopatías Trombóticas Secundarias.

- MAT e Infecciones.

Muchas infecciones sistémicas han sido identificadas como agentes causantes o como factores desencadenantes de MAT.

Entre ellas, las más importantes son: infecciones bacterianas como *Escherichia coli*, *Shigella dysenteriae*, endocarditis bacteriana, rickettsias, *Streptococcus pneumoniae*; infecciones virales como VIH, VHC, VHB, Herpes virus, Virus BK, Citomegalovirus (CMV), H1N1 y recientemente el virus SARS Cov 2, entre otros, y también infecciones parasitarias como *Plasmodium falciparum*.^{1-65-66.}

- ✓ Síndrome hemolítico urémico (SHU) por STEC.

Epidemiología

Esta forma es la causa más frecuente de SHU en niños (90%) y ocurre con un episodio previo de diarrea habitualmente sanguinolenta, relacionado con la infección por *Escherichia coli* (E. coli) productora de toxina Shiga (Stx) (STEC).⁶⁷

La incidencia del SHU por STEC es de 10-12 casos cada 100.000 niños menores de 5 años (constituyen el 80% de la población comprometida) en Argentina, siendo la más alta del mundo, con 300 a 500 casos nuevos por año. El SHU asociado a procesos infecciosos es la primera causa de insuficiencia renal aguda en niños y la segunda causa de trasplante renal. Es una enfermedad endémica en nuestro país, con un aumento estacional de casos en primavera y verano, y se la relaciona con alta contaminación con E. Coli entero-hemorrágica encontrada en el intestino del ganado argentino.

Los brotes de enfermedad resultan de beber agua contaminada y/o vegetales o carnes sin el adecuado lavado/cocción para la eliminación del factor causal. También se ha descrito la transmisión persona a persona. En diferentes países, incluyendo a la Argentina, se ha confirmado el rol del ganado vacuno como principal reservorio de STEC.

La E. coli entero-hemorrágica productora de toxina Shiga, cepa O157:H7 es el patógeno más común asociado en Europa y América. Siendo más frecuente y con menos mortalidad en niños, aunque en adultos el curso es más severo y con mayor mortalidad.

Fisiopatología

En el SHU típico por STEC, la infección se adquiere por la ingestión de bacterias productoras de toxinas Shiga (exotoxinas), como E. coli y otras bacterias, incluidas *Shigella dysenteriae* y *Campylobacter jejuni*. Estas bacterias una vez que llegan al intestino, proliferan en la luz del colon del huésped, no invaden la mucosa, pero expresan adhesinas que se adhieren al epitelio intestinal, y debido a lisis bacteriana secretan la toxina.⁶⁸⁻⁶⁹

El daño celular se origina cuando la subunidad β de la toxina se adhiere al receptor de globotriaosilceramida (Gb3), el cual es un glicoesfingolípido presente en las superficies de las células endoteliales, y forman un complejo que es endocitado, dando lugar a vías apoptóticas que causan la inactivación de ribosomas y la muerte celular, e inician cascadas citotóxicas que activan la respuesta inflamatoria. Se ha evidenciado que los riñones son los más susceptibles a estas lesiones, ya que expresan mayores niveles de Gb3, principalmente en las células del endotelio glomerular en mesangio, podocitos y células tubulares; igualmente, la expresión de Gb3 en otros órganos, por ejemplo en el sistema nervioso central, explica la sintomatología neurológica que se presenta en algunos pacientes con SHU; de manera alterna, se ha visto que aquellos órganos que no expresan el receptor Gb3 son resistentes a los efectos tóxicos de la bacteria.⁴³⁻⁶⁸⁻⁷⁰

En la última década, ha aumentado la evidencia del papel de la activación del complemento en el SHU relacionado con la toxina Shiga. Se ha informado que estos pacientes tienen niveles bajos de C3 circulante y de niveles elevados de C3 convertasa y factor B.

El SHU por STEC puede desencadenar inicialmente la activación de la vía de las lectinas de unión a manosa (MBL), que luego conduce a la activación y amplificación de la vía alternativa. Cada vez hay más pruebas de que los componentes de la vía MBL pueden ser capaces de activar la vía alternativa directamente a través de un mecanismo de bypass C2. De hecho, dada la afinidad de unión de MBL a la membrana de lipopolisacárido de E. coli, es factible que la respuesta inmunitaria innata inicial a la infección por STEC en el intestino pueda ser impulsada predominantemente por la vía de MBL. Además, los MASP (MBL serino proteasa asociado) activados en la respuesta inmune (específicamente MASP2) escinde la protrombina para trombina, lo que resulta en un estado procoagulable, que puede contribuir a la MAT glomerular que se observa en el SHU. Esta interacción entre la MBL y la vía alternativa del complemento puede incluso explicar la baja penetración genética del SHU atípico donde generalmente se requiere un disparador ambiental junto con una predisposición genética.⁶⁹

✓ Síndrome hemolítico urémico por Streptococcus pneumoniae.

La MAT puede ocurrir tanto en adultos como en niños y generalmente se da en el contexto de una infección invasiva por Streptococcus pneumoniae.³ Este produce neuraminidasa, una enzima que se une al ácido N-acetilneuramínico de la superficie de las membranas celulares de los eritrocitos, plaquetas y capilares glomerulares, exponiendo el antígeno de Thomsen-Freidenreich (antígeno T). En el plasma humano circulan normalmente anticuerpos (IgM) frente al antígeno T, produciéndose una reacción antígeno-anticuerpo (T-activación). Esta reacción produce daño en el hematíe y en el riñón. Ésta da lugar a anemia hemolítica por el paso de hematíes por la pared vascular alterada, trombocitopenia por adhesión plaquetaria al endotelio lesionado y lesión renal por microangiopatía. Esto explicaría la positividad del test de Coombs directo, a diferencia de otras formas de SHU.

El riesgo de SHU por Streptococcus Pneumoniae es muy bajo (<1%), y generalmente se da asociada a procesos neumónicos y en el 51% con empiema. Los serotipos identificados con mayor frecuencia son el 14, seguido del 6B y 23F.⁶⁷⁻⁷¹

✓ MAT asociada al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Esta asociación ha sido reportada más comúnmente en la era de pre terapia antirretroviral y con recuento de células CD4 bajos.³

La MAT es la lesión microvascular más común asociada con la infección por VIH. El espectro clínico varía desde una trombocitopenia asintomática con insuficiencia renal leve hasta una enfermedad grave con déficit neurológico e insuficiencia renal que requiere diálisis. La mayoría de estos pacientes tienen enfermedades definitorias de SIDA coexistentes. La incidencia de MAT en pacientes con VIH está disminuyendo después de la introducción de la terapia antirretroviral.

El daño endotelial es la característica clave de la patogenia de la MAT. Puede ser causado directamente por la invasión viral como lo demuestra la expresión del antígeno P24 del VIH/receptores de quimiocinas CXCR4 en las células endoteliales o indirectamente por la acción de las citocinas/proteínas asociadas al VIH como TaT y gp 120 en las células endoteliales. También se han notificado deficiencia completa de ADAMTS13 debido al desarrollo de autoanticuerpos IgG. Otros factores asociados al desarrollo de MAT en VIH, incluyen fármacos, neoplasias malignas y lesión vascular directa por agentes infecciosos.⁷²

✓ MAT por infección por SARS Cov 2 (COVID-19)

En el 2020, el mundo ha sido desafiado por la pandemia de Covid-19, causada por el virus SARS-CoV -2. Este virus juega un papel fundamental en la lesión endotelial en los pacientes infectados con Covid-19.

El SARS-CoV-2 provoca MAT a través de un mecanismo de lesión que incluye: la lesión directa del virus y la activación del complemento (vía alternativa y vía de las lectinas). La lectina de unión a manosa se une al pico de la envoltura del SARS-CoV-2 ubicado en la superficie, lo que conduce a una activación prolongada de la vía alternativa. Esto fue confirmado por los depósitos del complejo terminal del complemento C5b-9, C4d y detección de MASP2 en los capilares pulmonares y cutáneos en los pacientes con Covid-19 grave.

La MAT es una de las principales razones del desarrollo de lesión renal aguda en pacientes con Covid-19. También puede ser responsable de la progresión de Covid-19 debido tanto al daño directo del endotelio por el virus como al síndrome inflamatorio severo y la activación de la cascada de coagulación que representan una activación marcada y prolongada del complemento.

Se han publicado casos de pacientes con diagnóstico previo de SHUa, siendo la infección por Covid-19 el gatillante de una recaída, este fenómeno se da particularmente en los pacientes que tienen un defecto constitucional en la regulación del complemento.⁷³⁻⁷⁴

- MAT inducida por drogas

Es importante excluir cualquier otro diagnóstico antes de atribuir la MAT a un fármaco.⁷⁵

Drugs with evidence supporting a causal association with thrombotic microangiopathy ^a		
Immune-Mediated TMA	Direct Drug-Induced Toxicity	Other
Quinine: Drug-dependent antibodies	Immunosuppressive agents, e.g., calcineurin inhibitors: ciclosporin and tacrolimus Sirolimus IFN- α , IFN- β VEGF inhibitors, e.g., bevacizumab, sunitinib Chemotherapeutic agents, e.g., gemcitabine, mitomycin Recreational drugs, e.g., cocaine	Ticlopidine: ADAMTS13 autoantibody ^b

Tabla 2: Medicamentos con evidencia que apoyan asociación causal con MAT. Brocklebank V et al. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13: 300–317.

Los fármacos pueden desencadenar microangiopatía trombótica en dos formas:

- 1) Formación de anticuerpos independientemente de la dosis, por ejemplo: Contra plaquetas y células endoteliales con el uso de Quinina, contra trombocitos por Oxaliplatino, y contra ADAMTS 13 por Ticlopidina resultando en PTT.
- 2) Asociado con un daño endotelial tóxico dependiente de la dosis, por ejemplo: después del uso de gemcitabina, bevacizumab, mitomicina C, interferón, ciclosporina A o tacrolimus. La gemcitabina es el único fármaco para el que ambos mecanismos son descriptos.

El tratamiento de la MAT inducida por drogas es evitar la continuidad de la exposición al fármaco. Si se detectan anticuerpos contra ADAMTS 13, la terapia en cuanto a PTT está indicado.⁷⁶⁻⁷⁷

Para reconocer la MAT inducida por fármacos debemos tener en cuenta, el momento del inicio de la administración del fármaco y el síndrome clínico subsiguiente (por ejemplo, aparición de empeoramiento de la hipertensión arterial y/o proteinuria), recuperación completa o parcial luego de la abstinencia del fármaco, e informes precedentes de una clase de fármaco similar asociada con MAT.⁷⁸

También debe sospecharse cuando hay un inicio repentino de síntomas sistémicos graves, por lo general lesión renal aguda con anuria, generalmente dentro de los primeros 21 días en la MAT mediada por anticuerpos u horas después de la exposición a la droga, en casos de toxicidad directa, aunque algunos de los casos pueden ocurrir mucho tiempo después de la exposición al fármaco. La detección de reacción dependiente de anticuerpos al fármaco apoya al diagnóstico clínico sin embargo, una prueba negativa no excluye MAT inducida por fármacos.³⁶

- MAT asociada a enfermedades autoinmunes.

Las enfermedades autoinmunes asociadas a MAT tienen presentaciones heterogéneas, siendo el lupus eritematoso sistémico (LES) asociada a MAT la etiología más frecuente. Otras de las patologías asociadas a MAT son; el síndrome antifosfolípido y la esclerodermia. En algunos casos, la MAT es puramente renal y, en última instancia, el diagnóstico es histopatológico.

Se debe sospechar MAT en pacientes con LES en aquellos que se presentan con enfermedad renal rápidamente progresiva, y siendo la evidencia patológica la clave para identificar a los pacientes con nefritis lúpica insuficientemente controlada. Esto implica que aún debe sospecharse MAT en pacientes con terapia inmunosupresora.

La MAT representa alrededor del 10% de los casos de nefritis lúpica. Es conocida como una de las formas más graves de enfermedad vascular renal en el LES con una alta tasa de mortalidad y es un factor de riesgo independiente para el pronóstico renal en la nefritis lúpica.

Generalmente, estos pacientes presentan solo evidencia patológica de MAT, pero también se ha encontrado que tienen enfermedades bastante más activas con puntajes SLEDAI elevados.⁷⁹

La activación del complemento es esencial en la patogenia de la MAT y del LES. Los componentes de la vía clásica (C1q, C2, C4) tienen un papel protector, facilitando la apoptosis de los inmunocomplejos del LES, mientras que factores finales (C5 a C9) promueven inflamación y daño tisular a través de la generación de anafilotoxinas (C5a) y la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9). Un estudio experimental reveló el papel del déficit del factor H como potenciador del desarrollo de la nefritis lúpica con una presentación clínica e histológica más agresiva.

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una variante del síndrome antifosfolípido (<1%) caracterizada por trombosis sistémica y desarrollo de un fracaso multiorgánico con elevada morbimortalidad y difícil tratamiento. La activación incontrolada del complemento puede iniciar y amplificar los fenómenos característicos del SAFC, como la activación del endotelio, el factor de expresión de los monocitos y la agregación plaquetaria, unido a los hallazgos histológicos propios de la MAT. El tratamiento abarca desde la anticoagulación hasta la terapia inmunosupresora (esteroides o ciclofosfamida), inmunoglobulinas y plasmaféresis. El uso de terapias que bloqueen el complemento puede ser una opción terapéutica, especialmente en pacientes refractarios al tratamiento habitual.⁸⁰

La crisis renal esclerodérmica (CRE), se caracteriza por la triada de hipertensión arterial, falla renal progresiva y microangiopatía trombótica. Se presenta en el 5% de los pacientes que padecen Esclerosis sistémica. Los factores de riesgo de padecerla son: el inicio de la esclerosis sistémica menor a 5 años, el compromiso acelerado de la piel, y el tratamiento prolongado con corticoides. El diagnóstico se basa en la clínica y la confirmación se realiza mediante una biopsia renal, la cual puede mostrar el compromiso microangiopático, llegando al estadio final de lesiones en catáfilas de cebolla. La presencia de anticuerpos anti-ARN polimerasa III, se asocia con un mayor riesgo de padecer CRE. En la fisiopatología de la CRE, hay fenómenos tisulares y bioquímicos paralelos para el desarrollo de los cambios microscópicos conocidos. El primero es la proliferación endotelial,

seguido por la disminución de sustancias vasodilatadoras y mediadores antiagregantes, y simultáneamente aumento de mediadores de vasoconstricción y proteínas del factor VIII, los cuales conllevan a la isquemia y a su vez a la liberación por parte del aparato yuxtaglomerular de renina y angiotensina II. Por lo que los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) son los indicados para el tratamiento.⁸¹

- MAT asociadas a enfermedades malignas.

A veces puede ser difícil establecer una relación causal entre un agente quimioterapéutico específico y MAT, dado que la enfermedad maligna en sí misma puede inducir MAT.⁷⁸

En el cáncer avanzado, puede ocurrir microangiopatía trombótica inducida por fármacos, como después del uso de bevacizumab, mitomicina C o gemcitabina. En caso de metástasis a la médula ósea y/o drenaje de células tumorales en la vasculatura, se puede desarrollar microangiopatía trombótica a veces acompañado de hiperfibrinólisis. Por lo que puede ser difícil distinguir entre MAT causada por quimioterapia y MAT causada por malignidad.

El pronóstico es desfavorable, con una mediana supervivencia global de sólo 4 a 5 meses. No hay evidencia para apoyar cualquier estrategia de tratamiento que no sea retirada de los agentes quimioterápicos causales.³⁻⁷⁶

- MAT asociado a trasplante renal.

La MAT postrasplante (MAT-PT) es una condición rara pero devastadora que puede llevar a tener pobres resultados en el injerto renal. Puede ocurrir como una enfermedad de novo o como una recurrencia de un SHUa previo (a veces no diagnosticado) antes del trasplante renal. La MAT-PT de novo es causada por diversos mecanismos patogénicos, mientras que la recurrencia del SHUa es una consecuencia de la disregulación del sistema del complemento desencadenada por varias condiciones activadoras. El SHUa primario normalmente requiere un segundo golpe para que se desarrolle la enfermedad. Los desencadenantes del SHUa coinciden con varias situaciones que pueden producir MAT secundaria, haciendo la distinción entre las dos entidades difícil.⁸²

-
1. Caused by complement protein mutations: atypical hemolytic uremic syndrome
 2. De novo post-transplant associated TMA or secondary aHUS
 - a. Related to the type of donor and the organ procurement
 - Complement activation associated to DBD and CDC
 - Ischemia reperfusion injury
 - b. Associated to post-transplant events
 - Drugs
 - Calcineurin inhibitors
 - mTOR inhibitors
 - ABMR
 - Infection
 - Viral: CMV, parvovirus, Nile fever
 - Funghi
 - Antiphospholipid syndrome
 - c. Other causes of TMA not related to the kidney transplant: malignancies, pregnancy, other drugs (anti VEGF, gemcitabine,...)

DBD, donor after brain death; CDC, donor after cardiocirculatory death; ABMR, antibody mediated rejection; CMV, cytomegalovirus.

Figura 2: Causas de microangiopatía trombótica post trasplante. Ávila A, et al. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front. Med.* 2021;8:642864.

La MAT-PT se observa entre un 0,8 y un 15% de los trasplantes renales. Suele aparecer en los primeros 3 meses en 2/3 de los pacientes y conlleva pérdida del injerto hasta en 1/3 de ellos.

En MAT-PT intervienen múltiples factores de daño endotelial y activación de complemento: como donantes con criterios expandidos, fenómenos asociados a muerte cerebral, isquemia/reperfusión, infecciones virales, rechazo humoral, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticardiolipina e inmunosupresores, sobre todo inhibidores de la calcineurina (ICN) e inhibidores de mTOR (imTOR). También se observan variantes genéticas de proteínas del complemento hasta en el 30% de los pacientes con MAT-PT.

En la muerte cerebral y en la isquemia/reperfusión, aumenta la liberación de C5a y C5b-9 y disminuye la capacidad de unión de Factor H al endotelio, lo que favorece la lesión endotelial más marcada observada en órganos de donantes en parada cardiorrespiratoria.

Las infecciones virales pueden desencadenar MAT-PT y recurrencia de SHUa. Aunque la patogenia es desconocida, está relacionada con el trofismo endotelial del virus que induce expresión de moléculas de adhesión y liberación del factor von Willebrand, que causa adhesión plaquetaria y trombosis microvascular.⁸⁰⁻⁸³ Las infecciones incluyen aspergillus, citomegalovirus, adenovirus, parvovirus B19, herpes virus-6 y virus BK. Se han observado elevados niveles de trombomodulina, inhibidor del activador del plasminógeno tipo-1, IL-8 e interferón gamma en pacientes con viremia, probablemente jugando un papel en la patogénesis.⁸⁴

ICN y imTOR utilizados para la profilaxis del rechazo, contribuyen a lesión endotelial a través de daño citotóxico directo, agregación plaquetaria, aumento del factor von Willebrand y trombomodulina, alteraciones en la regulación del complemento y disminución de la producción de prostaciclina y óxido nítrico.⁸⁴

Una hipótesis planteada es la de los tres golpes: una predisposición subyacente a la activación del complemento o de lesión endotelial preexistente (1er golpe), un tóxico acondicionamiento que causa lesión endotelial (2do golpe), seguido de insultos adicionales que incluyen medicamentos, alorreactividad y/o infecciones (3er golpe). La acumulación de los tres golpes cruza un umbral que desencadena la activación de la cascada del complemento y la formación de microtrombos. La lesión endotelial conduce a un aumento de citocinas proinflamatorias, factores procoagulantes y moléculas solubles de adhesión, que promueven más la lesión endotelial e inician y propagan la cascada del complemento.⁸⁴

- MAT e Hipertensión maligna.

La hipertensión maligna es un síndrome clínico asociado con elevaciones severas en la presión arterial y retinopatía hipertensiva, que incluye hemorragia bilateral en llama y papiledema.⁸⁵

La hipertensión grave puede inducir una microangiopatía trombótica en la vasculatura renal, cuya aparición se ha relacionado con la tensión mecánica del endotelio. Los defectos del complemento pueden ser los culpables de la enfermedad en pacientes que presentan enfermedad renal grave y que a menudo progresan a enfermedad renal crónica terminal, a pesar del control de la presión arterial.⁸⁶

Se ha demostrado que las anomalías del complemento están presentes en un número significativo de pacientes que desarrollan MAT en el contexto de hipertensión maligna. Se evidenció que el 35% de los pacientes tenían variantes en los genes del complemento. Además, se han identificado depósitos solubles y glomerulares de C5b-9 en los pacientes con hipertensión maligna que desarrollan MAT. Los pacientes que tenían depósitos masivos de C5b-9 progresan más a enfermedad renal crónica terminal. Dada la gravedad de la enfermedad renal que se presenta con MAT en el contexto de la hipertensión maligna, la detección de la participación del complemento puede ayudar a identificar un subconjunto de pacientes que se beneficiarían de la inhibición del complemento, especialmente cuando la reducción de la presión arterial no mejora la MAT.³⁶⁻⁸⁷

- MAT asociada al embarazo.

El embarazo y el posparto han sido reconocidos durante mucho tiempo como períodos de alto riesgo para diferentes formas de microangiopatía trombótica.⁸⁸

La MAT asociada al embarazo es un trastorno raro con una incidencia estimada de aproximadamente 1 en 25.000 embarazos, sin embargo, se asocia con una importante morbilidad y mortalidad materna y fetal.

Se define por la aparición de trombos de fibrina y/o plaquetas en la microvasculatura, lo que resulta en anemia hemolítica y trombocitopenia durante el período de preparto o posparto.

El embarazo puede desencadenar la aparición o recaídas posteriores de PTT relacionado con la deficiencia de ADAMTS 13, así como desregulación del complemento asociada al SHUa. También se ha relacionado la desregulación del complemento con otro trastorno del embarazo, como es el síndrome HELLP (anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia) que comparte varias características con MAT y embarazo.⁸⁹

El embarazo es una condición que en sí misma amplifica la actividad del complemento y puede desenmascarar la MAT. Deben sospecharse MAT diferentes al síndrome HELLP siempre que la recuperación de las condiciones clínicas y serológicas después del parto no se produzcan. El empeoramiento de la trombocitopenia 72 horas después del parto es sugestivo de PTT, mientras que el aumento de la creatinina sérica es más específico para SHUa. La sospecha de PTT o SHUa es fundamental para evitar el retraso en el tratamiento que puede conducir a insuficiencia renal irreversible o muerte súbita.⁹⁰

En una cohorte francesa de pacientes con SHUa, el SHUa relacionado con el embarazo representa aproximadamente el 20% de todos los pacientes. Se ha visto en esta cohorte que el daño renal puede ser severo, y en más de dos tercios de los pacientes se requirió de hemodiálisis en la fase aguda de la enfermedad. En las biopsias renales se pueden ver características típicas de MAT (trombos arteriolares y capilares, aspectos de "doble contorno," mesangiolisis). El SHUa relacionado al embarazo, comparte con el SHUa no relacionado, una alta incidencia de mutaciones en genes del complemento (86% y 76%, respectivamente), siendo las mutaciones de CFH las más frecuentes.⁸⁹

El hallazgo más llamativo en esta cohorte francesa es la ocurrencia del 75% de los casos en el periodo postparto. Este hallazgo puede parecer paradójico, porque el embarazo per se desencadena la activación del complemento.⁸⁹

La MAT asociada al embarazo todavía plantea cuestiones diagnósticas y terapéuticas desafiantes. Por un lado, la preeclampsia/eclampsia y síndrome HELLP, que son más frecuentes que la PTT y el SHUa, pueden presentarse con características de laboratorio de MAT que se resuelven espontáneamente después del parto en la gran mayoría de los casos. Pero por otro lado, las pacientes con SHUa asociado al embarazo (y en menor grado aquellos con PTT) frecuentemente presentan hipertensión arterial, proteinuria e insuficiencia renal como primeros síntomas, y puede imitar Preeclampsia/eclampsia o síndrome HELLP. Además, el embarazo en las pacientes con SHUa o PTT puede complicarse con preeclampsia/eclampsia o síndrome HELLP.⁸⁸

Anatomía Patológica.

Las lesiones histopatológicas a nivel renal son compartidas por las distintas etiologías de MAT.

A través de una biopsia renal se pueden dividir las lesiones de MAT en: lesiones en fases agudas o activas, y lesiones en fase crónica.³³

Active lesions	Chronic lesions
Glomeruli <ul style="list-style-type: none"> • Thrombi • Endothelial swelling or denudation • Fragmented red blood cells • Subendothelial flocculent material by EM • Mesangiolytic • Microaneurysms 	Glomeruli <ul style="list-style-type: none"> • Double contours of peripheral capillary walls by LM, with variable mesangial interposition • New subendothelial basement membrane by EM • Widening of the subendothelial zone by EM
Arterioles <ul style="list-style-type: none"> • Thrombi • Endothelial swelling or denudation • Intramural fibrin • Fragmented red blood cells • Intimal swelling • Myocyte necrosis 	Arterioles <ul style="list-style-type: none"> • Hyaline deposits
Arteries <ul style="list-style-type: none"> • Thrombi • Myxoid intimal swelling • Intramural fibrin • Fragmented red blood cells 	Arteries <ul style="list-style-type: none"> • Fibrous intimal thickening with concentric lamination (onion skin)

Cuadro 7: Características morfológicas en la microangiopatía. Goodship T et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2016.

En la fase aguda, lo más común es encontrar en la microscopia de luz, trombos de fibrina (a menudo con glóbulos rojos fragmentados) en los capilares glomerulares, en las áreas subendoteliales y en el mesangio. Estos trombos distienden la luz vascular. Se pueden distinguir mejor con la tinción de hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson o Metenamina de plata. También se tiñen fuertemente para fibrinógeno mediante la inmunofluorescencia.

Los glomérulos pueden presentar cambios isquémicos e incluso diferentes variantes de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, como la glomerulopatía colapsante.⁹¹

Las lesiones no trombóticas se presentan como mesangiolisis, edema endotelial, y ondulación de la membrana basal glomerular (MBG).

Las arteriolas y arterias pueden estar involucradas, presentando engrosamiento mixoide de la íntima, y glóbulos rojos fragmentados atrapados o necrosis franca y/o trombos de fibrina. La necrosis cortical se puede ver en casos muy severos.

También en la fase aguda, se puede observar por microscopia electrónica, desprendimiento de las células endoteliales de la MBG.⁹²

Cuando la lesión de las células endoteliales se vuelve crónica, se puede encontrar duplicación de la MBG, dando como resultado un patrón de tipo membranoproliferativo, y glomeruloesclerosis focal y segmentaria con fibrosis tubulointerstitial proporcional.

La duplicación de la MBG se da porque las células endoteliales y las células epiteliales viscerales (podocitos) producen material que contribuye a la formación de nueva MBG. Con la persistencia de la MAT, la célula endotelial continúa produciendo material de la membrana basal después de que se separa de la MBG, lo que da como resultado una segunda capa (o MBG duplicada).⁹²

La lesión tubular es secundaria a la lesión vascular e incluso puede haber necrosis tubular, lo que puede ser predictivo de peor pronóstico.

En las arterias se puede ver proliferación concéntrica de la mioíntima (capas de cebolla).⁹⁻⁹³⁻⁹⁴

Los trombos, en esta fase, pueden estar ausentes, y esto puede conducir a una reclasificación sugerida por KDIGO de MAT con o sin trombosis.³³

En la inmunofluorescencia se puede encontrar atrapamiento de IgM, C3 o C1q dentro de los vasos que están afectados por MAT. Y si están presentes los trombos, el fibrinógeno se teñirá fuertemente.⁹²

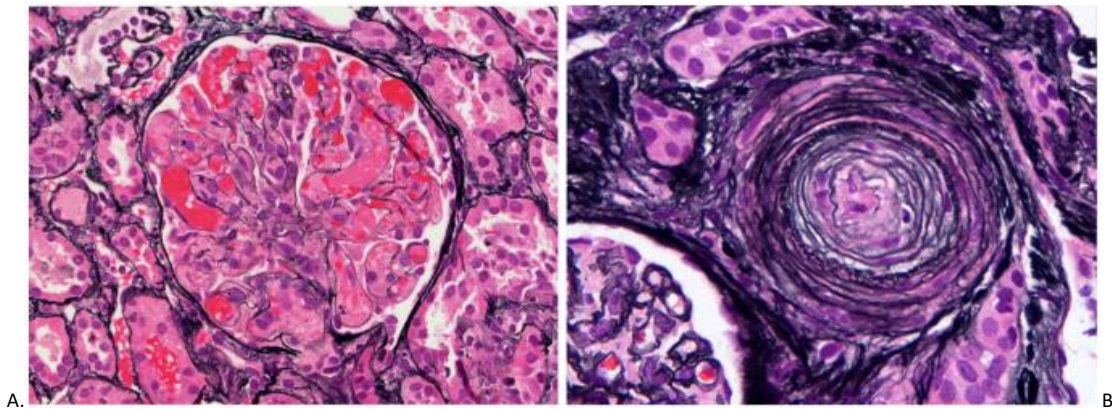


Figura 2. A. Oclusión y distensión de los capilares glomerulares por trombos. También hay fragmentos de glóbulos rojos (esquistocitos). B. Pequeña arteria mostrando características crónicas de MAT, incluido el engrosamiento de la pared del vaso con laminación de la íntima y estrechamiento luminal ("piel de cebolla"). Gallan A, Chang A. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2020.

No es posible establecer la causa de la microangiopatía trombótica a partir de la morfología histopatológica.³³ Pero se observa con mayor frecuencia compromiso glomerular con trombos capilares, asas capilares con doble contorno y mesangiólisis con microhemorragia en el síndrome urémico hemolítico y afectación arteriolar predominante con trombos y necrosis fibrinoide, particularmente en la púrpura trombótica trombocitopénica y la hipertensión maligna.⁹⁵

Manifestaciones clínicas.

Las microangiopatías trombóticas son un grupo de trastornos caracterizados por hemólisis intravascular no inmune y disfunción orgánica isquémica. Presentando cada entidad alguna diferencia que las caracteriza.

- **Manifestación Hematológica**

Los hallazgos en el laboratorio incluyen anemia hemolítica microangiopática, (hemoglobina menor a 10g/dl) con eritrocitos fragmentados (esquistocitos o helmet cells), trombocitopenia inexplicada (menor de 150000/mm³ o caída de más del 25% desde el valor inicial, con aumento del número de megacariocitos en médula ósea). Dichos hallazgos se consideran suficiente para MAT. La trombocitopenia es resultado de la agregación y el consumo plaquetario. Tener en cuenta que hasta en el 20% de los pacientes se pueden encontrar recuentos de plaquetas normales, presentación frecuente en el SHUa. En la PTT la trombocitopenia puede ser grave con recuentos menores de 30000/mm³.

La anemia hemolítica es no inmune con test de Coombs negativo, excepto en el SHU por *Streptococco pneumoniae*, que es positivo. La elevación de LDH es secundaria a lisis celular e isquemia tisular, también hay disminución de los valores de haptoglobina y valores de bilirrubina aumentados moderadamente.⁶⁵⁻⁹⁶⁻⁹⁷

La presencia de esquistocitos, es el sello característico de las MAT, no es exclusivo de ellas, ya que se pueden encontrar hasta en un 80% de los pacientes con prótesis valvular o enfermedades renales, pero en cantidades inferiores a 0,5 por cada 100 hematíes. Sin embargo, la presencia de más de un esquistocito por cada 100 hematíes en el frotis de sangre periférica es altamente indicativa de MAT.⁴ La ausencia de esquistocitos puede ignorarse como criterio de anemia hemolítica microangiopática, ante la evidencia clínica o patológica evidente de MAT.⁶⁵ También se debería tener en cuenta, sobre todo en el Shua, de que no todos los hallazgos de una anemia microangiopática deben observarse en la presentación o durante toda la presentación clínica (p. ej., sin esquistocitos), complicando más el diagnóstico. Y apreciar que puede ocurrir solo una forma renal limitada de SHUa.⁹⁸

- **Manifestación Renal**

El riñón suele ser el sitio primario de afectación por MAT, causando proteinuria, lesión renal aguda, hipertensión arterial, desarrollo de enfermedad renal crónica, o enfermedad renal en etapa terminal. La afectación renal es un factor pronóstico importante asociado con mala supervivencia por lo que es necesario su reconocimiento temprano.⁸⁴

En la PTT la disfunción renal se puede manifestar con oliguria o insuficiencia renal anúrica pero la necesidad de terapia de reemplazo renal no suele ser una característica. Si es muy frecuente de presentación en el SHUa y también de más gravedad.⁹⁹

Xiao-Juan Yu et al, encontraron en un estudio basado en los hallazgos de biopsias renales de pacientes con MAT, que la mayoría presentaban daño renal grave, en todos se observó proteinuria y el 64,2% de los pacientes tenían hematuria asociada.¹⁰⁰ La proteinuria en rango nefrótico no es infrecuente.⁹⁸

- Manifestación Gastrointestinal

El SHUa tiene afectación gastrointestinal que con mayor frecuencia se manifiesta con diarrea, que puede ser sanguinolenta, ocurriendo en hasta el 30% de los individuos. Hallazgos adicionales incluyen náuseas y vómitos, pancreatitis y afectación hepática y colónica.

El SHU por STEC, suele ir precedido por una diarrea sanguinolenta, a menudo muy dolorosa y entre una y 2 semanas después aparece el cuadro de MAT asociado a insuficiencia renal aguda.⁴

- Manifestación de Sistema nervioso central (SNC)

La afectación del SNC, puede ocurrir tanto en PTT como en SHUa. En la PTT, las manifestaciones neurológicas son típicamente focales, fluctuantes y recurrentes. Puede existir confusión, cefalea, parestesias, disartria, afasia, alteración de la personalidad, deterioro cognitivo, accidentes isquémicos transitorios o cambios del nivel de conciencia, incluyendo el coma, que es un signo de mal pronóstico.⁴

- Manifestación de Tracto respiratorio

La infección del tracto respiratorio superior es la afección más común en la presentación del SHUa. También puede haber compromiso del tracto respiratorio inferior, incluida la hipertensión pulmonar. A diferencia de la PTT, en el SHUa se puede producir hemorragia pulmonar.

- Manifestación Cardiovascular

Ocurre en 3 a 10% de los pacientes y se manifiesta con infarto de miocardio, miocarditis y miocardiopatía dilatada o isquémica. Gangrena periférica y enfermedad de los grandes vasos que afecta a las arterias carótida, cerebral, subclavia y pulmonar. La hipertensión arterial se observa con frecuencia en pacientes con SHUa.

- Manifestación cutánea

La afectación dermatológica en SHUa es rara, pero sí se han notificado lesiones cutáneas purpúricas, ulcerativas o necróticas.

- Manifestación Ocular

La afectación oftalmológica es otra manifestación rara del SHUa. Se han notificado casos de oclusión de la arteria retiniana y desprendimiento de retina.⁶⁵⁻⁹⁸⁻¹⁰¹⁻¹⁰²

Diagnóstico.

- Identificar la MAT.

Ante la presencia de trombocitopenia inexplicable (plaquetas <150000/mm³ o >25 % de caída desde el valor inicial) y anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina <10g/dl con fragmentos de glóbulos rojos (esquistocitos) en un frotis de sangre) se consideran suficientes para MAT. Como los esquistocitos a veces son raros o están ausentes en la MAT temprana, aún debe ser sospechada con una LDH u otros marcadores de hemólisis intravascular, como aumento de reticulocitos, haptoglobina baja e hiperbilirrubinemia. El Test de Coombs es negativo (con la excepción del SHU por Streptococco pneumoniae y en las enfermedades autoinmunes, como antes se mencionó). El perfil de coagulación es normal en la MAT. También debe buscarse evidencia de disfunción de órgano diana.⁹⁷

Infection	Organ dysfunction	Immune abnormality
<ul style="list-style-type: none"> • Stool or rectal swab: culture for STEC; PCR for Stx serum: Antibody testing • HIV serology • Influenza assay • Blood cultures • Pulmonary cultures • Tick born viral studies 	<ul style="list-style-type: none"> • Liver function studies • Pancreatic enzyme assessment • Blood pressure/history • Chest X-ray • Renal Ultrasound 	<ul style="list-style-type: none"> • ANA, ANCA, ENA, lupus • anticoagulant, anti-phospholipid antibodies • Rheumatoid factor
<p>Plasma ADAMTS13 activity ± inhibitor</p>	<p>Pregnancy testing</p>	<p>Cobalamin deficiency</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasma homocysteine and methionine • Urine methylmalonic acid

Cuadro 8: Evaluación de pacientes con microangiopatía trombótica. Nester, C.M., et al. Atypical aHUS: State of the art. Mol. Immunol. 2015;1-12.

- Dosaje de ADAMTS 13

Los laboratorios especializados pueden determinar tres características relacionadas con ADAMTS 13: la actividad (principal parámetro a evaluar), el antígeno y la presencia de anticuerpos.

Determinación de la actividad de ADAMTS 13: Actualmente, se utilizan métodos de segunda generación, que utilizan fragmentos específicos de la molécula de FVW (péptidos sintéticos) y no requieren un tratamiento previo de la muestra para facilitar la acción enzimática de ADAMTS 13. De ellos los más difundidos son los enzimoimmunoanálisis comerciales (ELISA) con detección por sustratos cromogénicos. Este método utiliza como sustrato un péptido recombinante de fusión GST-VWF73, que contiene el sitio de corte específico de la ADAMTS 13, inmovilizado en una placa sobre las que se añade la muestra de plasma en la que se quiere determinar la actividad de la enzima. En presencia de ADAMTS 13, este sustrato es clivado, exponiendo una secuencia de aminoácidos específica que se detecta posteriormente con el agregado de un anticuerpo conjugado con enzima peroxidasa y posterior revelado con un sustrato cromogénico. La intensidad de color resulta directamente proporcional a la actividad de ADAMTS 13.

Determinación de ADAMTS 13 antigénica: Se mide la concentración antigénica de ADAMTS 13, mediante la técnica de ELISA. Esto resulta útil para comprobar si las alteraciones congénitas afectan la expresión de la proteína o su actividad funcional.

Para complementar los estudios se pueden determinar: 1. Anticuerpos anti-ADAMTS 13 totales: pueden medirse por ELISA, western blotting o inmunoprecipitación. Estos anticuerpos son principalmente de isotipo IgG, pero también se han descritos de isotipo IgM e IgA. 2. Anticuerpos con acción inhibitoria de la actividad de ADAMTS 13: estos cobran importancia en el diagnóstico de la PTT autoinmune o adquirida. Para detectarlos se realiza una mezcla de plasma de paciente con plasma control (1:1) y posteriormente se determina la actividad de ADAMTS 13 por alguno de los métodos previamente descritos.

Estudios genéticos de ADAMTS 13: Son útiles para la confirmación del diagnóstico de PTT hereditaria. Existen más de 100 mutaciones descritas en el gen de ADAMTS 13, algunas en estado homocigota y otras en estado heterocigota, que están involucradas en la fisiopatología de la PTT.¹⁰³

Las muestras de ADAMTS 13 deben recolectarse antes del inicio de la terapia con plasmaféresis, ya que el plasma de donante puede aumentar la actividad de ADAMTS 13 y/o neutralizar su inhibidor. Sin embargo, hay algunos estudios que demuestran que las muestras de pacientes analizadas después de cada recambio plasmático diario evidencian actividad de ADAMTS 13 todavía deficiente (<10 %) en el 89 % de los pacientes, después del primer procedimiento y hasta el tercer día luego del recambio plasmático. Por lo tanto, si una muestra no se extrae antes de la plasmaféresis, aún puede valer la pena el resultado. Más importante aún, la plasmaféresis no debe retrasarse mientras se esperan los resultados de la prueba, ya que un retraso en el tratamiento puede ser mortal si el paciente tiene PTT.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁻¹⁰⁶

Para la muestra de ADAMTS 13 se utiliza plasma pobre en plaquetas, obtenido con citrato de sodio 3.2% (1:9). No puede utilizarse EDTA como anticoagulante, ya que es un inhibidor irreversible de la actividad de ADAMTS 13. Las muestras pueden ser conservadas 2-4 horas a temperatura ambiente o bien guardadas congeladas, preferentemente a una temperatura ≤ -70 °C. Deben descongelarse a 37 °C en el momento de realizar las determinaciones.

Interferencias: hemólisis o lipemia severa o una marcada hiperbilirrubinemia interfieren en las determinaciones pudiendo arrojar falsos valores disminuidos de actividad de ADAMTS13. La hemoglobina libre en el plasma de pacientes con hemólisis intravascular puede también inhibir la ADAMTS 13.¹⁰³

- Score Plasmic.

El diagnóstico de PTT se confirma por una deficiencia de ADAMTS13. Sin embargo, dada la urgencia de un diagnóstico rápido y el retraso en el tiempo de análisis de ADAMTS13 en la mayoría de los laboratorios, el diagnóstico inicial se basa en la sospecha clínica.

Bendapudi et al, desarrolló un score llamado PLASMIC con siete componentes: recuento de plaquetas, variables combinadas de hemólisis, ausencia de cáncer activo, ausencia de historia de trasplante de médula ósea o de trasplante de órgano sólido, VCM, RIN y creatinina, desarrollado para predecir a través de signos clínicos qué pacientes tenían una puntuación de ADAMTS13 < 10% y, por lo tanto, PTT, y que requieren de plasmaféresis. Los estudios de validación de este puntaje han mostrado una sensibilidad muy alta (90-98%) y una especificidad alta (46-92 %).¹⁰⁷⁻¹⁰⁸

Este es un método beneficioso cuando realizar las pruebas de actividad de ADAMTS13 no están disponibles inmediatamente.¹⁰⁸ La puntuación fue más útil en las categorías de bajo y alto riesgo, prediciendo correctamente en el 95% al 96% de los casos. El puntaje intermedio, solo predijo una deficiencia severa de ADAMTS13, en el 56% de los pacientes. Tener en cuenta que la insuficiencia hepática o la enfermedad renal puede disminuir falsamente la puntuación PLASMIC.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

Parameter	Points ^a
Platelet count <30 × 10 ⁹ /L	1
Combined hemolysis parameter Indirect bilirubin >2 mg/dL, OR Reticulocyte count >2.5%, OR Haptoglobin undetectable	1
No active cancer	1
No history of solid-organ or stem cell transplant	1
MCV <90 fL	1
INR <1.5	1
Creatinine <2.0 mg/dL	1

Puntuación menor a 5: Bajo riesgo de deficiencia severa de ADAMTS 13. Puntuación de 5: Riesgo intermedio. Puntuación mayor de 5: Alto riesgo de deficiencia severa de ADAMTS 13.

Tabla 3: Puntuación diagnóstica - Plasmic. Bendapudi et al. Clinical Scoring Systems in Thrombotic Microangiopathies. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2017;43,540–548.

- Toxina Shiga

La *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC) abarca un grupo heterogéneo de patógenos entéricos responsables de numerosas enfermedades infecciosas entéricas esporádicas y grandes brotes en todo el mundo.¹¹⁰

Las toxinas producidas por STEC se nombraron en función de su similitud en estructura y función con las toxinas Shiga producidas por *Shigella dysenteriae* tipo 1. STEC también se conoce como *E. coli* verocitotóxica y aquellas que causan enfermedades humanas también se conocen como *E. coli* enterohemorrágica. Los serotipos STEC se nombran de acuerdo con sus antígenos somáticos (O) y flagelares (H). Las STEC con el antígeno O 157 se denominan STEC O157, independientemente de si se ha identificado el antígeno H7 o si se ha confirmado la producción de toxina Shiga. Las STEC con otros antígenos O se denominan STEC no O157 o por su antígeno O específico.

El diagnóstico temprano de la infección por STEC es importante para determinar el tratamiento adecuado con prontitud. Además también podría evitar procedimientos o tratamientos innecesarios.

Todas las muestras de heces de pacientes con inicio agudo de diarrea adquirida en la comunidad y de pacientes con posible SHU deben someterse a pruebas para STEC. Algunos pacientes con infección por STEC no tienen heces con sangre visible. Las heces deben analizarse lo antes posible en el curso de la enfermedad ya que las bacterias pueden ser difíciles o imposibles de detectar en las heces después de 1 semana de enfermedad, y las bacterias pueden perder los genes de la toxina Shiga.

El mayor uso del inmunoensayo enzimático (EIA) o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la toxina Shiga o los genes que codifican las toxinas (*stx1* y *stx2*) ha facilitado el diagnóstico de infecciones por STEC tanto O157 como no O157. Aunque la EIA y otras pruebas sin cultivo son herramientas útiles para diagnosticar la infección por STEC, no deben reemplazar el cultivo. Se necesita un cultivo puro del patógeno para la serotipificación y la caracterización molecular.¹¹¹

Para la detección de todos los serotipos de STEC se incluyen agares cromogénicos, inmunoensayos enzimáticos, análisis cuantitativos, reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) y, más recientemente, métodos de análisis del genoma completo.¹¹⁰

Como consecuencia, el cultivo de heces combinado con un ensayo que detecta la toxina Shiga es obligatorio cuando se enfrenta a un paciente con MAT, independientemente de la ausencia de diarrea sanguinolenta o la presencia de síntomas neurológicos y la terapia de intercambio de plasma debe iniciarse antes de que se hagan pruebas biológicas específicas.¹¹²

- Análisis serológico del complemento.

La investigación de la vía del complemento en la mayoría de las formas de MAT debería considerarse probablemente esencial. Sin embargo, está bien establecido que los marcadores tradicionales de activación del complemento, como C3, CH50 y AH50, no son sensibles en el SHUa. Por esta razón, ahora se usan marcadores séricos más refinados y ensayos in vitro (como la deposición de C5b-9), incluso si la utilidad de estos otros enfoques de investigación aún no se han validado. Para asegurarse de que un evento desencadenante o condiciones amplificadoras del complemento no se confunda con una causa real, también se investigan muchas formas de MAT a través de pruebas genéticas.³²

La medición de la actividad funcional de la vía clásica a través del CH50 (complemento hemolítico total) y de la vía alternativa (AH50) pueden revelar si la activación reciente del complemento ha consumido los factores implicados (CH50 y/o AH50 bajos).¹¹³

Los niveles bajos de CH50 pueden ocurrir debido a deficiencias congénitas del complemento, aumento del consumo de componentes del complemento o síntesis insuficiente de los factores del complemento, y durante las infecciones, la exacerbación de la enfermedad en pacientes con LES y en pacientes con enfermedades por inmunocomplejos como la glomerulonefritis.¹

La mayoría de los pacientes con MAT mediada por el complemento tendrán baja actividad AH50. Un resultado AH50 bajo se asocia con deficiencias en CFB, CFD, CFH y properdina, glomerulonefritis, SHUa, SHU-STEAC y consumo de proteínas del complemento.¹

La cuantificación de los componentes individuales del complemento, así como sus productos y sus reguladores permite determinar el estado de activación de las vías y si un factor del complemento se reduce debido a aumento del consumo o reducción de la producción. Una combinación de niveles bajos de AH50, CFH y CFB en presencia de un nivel normal de C4 y niveles elevados del factor Bb del complemento es un muy fuerte indicador de disfunción de vía alternativa. La reducción en el nivel de C3 es típicamente asociado con mutaciones en C3, CFI, y CFH, pero no con mutaciones en CFB.¹¹³

En el SHUa puede haber consumo de C3 solo, sin consumo de C4, en 30-50% de los pacientes. Los productos de desintegración de C3, C4, C5 y Factor B pueden cuantificarse en laboratorios especializados y ofrecen información sobre el estado de activación del sistema del complemento. El principal inconveniente es que tienen una vida media muy corta.

La medición del complejo C5b-9 soluble (C5b-9s) puede reflejar la activación general del complemento ya que la activación de cualquiera de las tres vías del complemento finalmente conduce a la generación del complejo de ataque de membrana. Sin embargo, hay conclusiones discrepantes con respecto al valor de este ensayo, especialmente en SHUa. Blasco et al, recomiendan la cuantificación de niveles de C5b-9s como marcadores útiles de la sobreactivación de la vía terminal del complemento. Otros trabajos apoyan esta recomendación ya que se ha visto que pacientes en fase aguda presentaban niveles elevados de C5b-9s y todos los pacientes en

remisión disminuyen sus niveles. La discrepancia esta en otros estudios en donde el tratamiento con eculizumab no disminuyó los valores de C5b9s y algunos pacientes en remisión persistían con niveles altos.¹

- Anticuerpos anti-CFH

Todos los pacientes con sospecha de SHUa deben someterse a pruebas de presencia de anticuerpos anti-CFH. Se utiliza la técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas. Los resultados del ensayo pueden estar disponibles en unos pocos días y guiar las decisiones de tratamiento. Títulos de anticuerpos anti-CFH en la fase aguda (1,000–50,000 unidades arbitrarias (AU)/ml) (umbral positivo 100-150 AU/ml. Se correlacionan inversamente con los niveles de C3.¹¹⁴

- Ensayos celulares para medir el depósito de C3 o C5b-9

A través de estos ensayos es posible determinar la activación del complemento, midiendo el depósito de C3 o C5b-9 directamente sobre células endoteliales, en lugar de evaluar los niveles en fase fluida. En esta técnica se exponen linajes de células endoteliales, con sensibilidad diferente a la acción del complemento, al suero de pacientes con SHUa. C3 o C5b-9 son detectados con un anticuerpo marcado y cuantificado a través de microscopía fluorescente y citometría de flujo. El suero de pacientes con SHUa incrementa el depósito de C5b-9 sobre las células endoteliales comparado con el suero de pacientes normales u otras patologías. Otra utilidad de estos ensayos es la posibilidad de evaluar la efectividad clínica de eculizumab, que podría guiar la dosificación y los intervalos de tiempo o el tiempo total de administración del fármaco. En estos ensayos se exponen células endoteliales al suero de pacientes con SHUa simulando un endotelio activado. Se demostró que los pacientes con SHUa, con o sin variantes identificadas en los genes del complemento o anticuerpos anti-CFH, activan de manera constante y crónica el complemento en el endotelio. Además, los portadores de mutaciones no afectados mostraron una activación del complemento desregulada a nivel endotelial. Adicionalmente se demostró el nivel de bloqueo de C5 sobre el endotelio en pacientes que recibían tratamiento con eculizumab.¹¹⁵

- Análisis genético

El estudio molecular y genético del complemento es obligatorio en pacientes con sospecha clínica de SHUa, ya que se refuerza el diagnóstico si se identifican variantes patogénicas o anticuerpos CFH (50-60% de los pacientes con SHUa), y permite el asesoramiento genético ofreciendo correlaciones genotipo-fenotipo que predicen el pronóstico, la respuesta al tratamiento y el riesgo de recurrencia posterior al trasplante.¹

Los enfoques de pruebas moleculares pueden incluir pruebas seriadas de un solo gen, el uso de un panel de múltiples genes y pruebas genómicas más completas:

-Se debe considerar la prueba de un solo gen en personas con SHUa que se presenten antes del año de edad, en particular si los antecedentes familiares revelan consanguinidad o evidencia de herencia autosómica recesiva; considere primero el análisis de secuencia de DGKE. Si el análisis de secuencia de DGKE no identifica variantes patógenas bialélicas, está indicado un panel multigénico.

-Se debe considerar un panel multigénico que incluya C3, CD46, CFB, CFH, CFHR5, CFI, DGKE, THBD y VTN en personas con SHUa que se presenten después de un año de edad. También se deben considerar pruebas diseñadas específicamente para detectar alelos híbridos CFH/CFHR1 y CFHR1/CFH y deleciones de CFHR1/CFHR4.

Las pruebas moleculares deben incluir el análisis de modificadores genéticos, incluido el análisis de eliminación de CFHR3/CFHR1 y los haplotipos CFH-H3 y CD46 (MCP)-ggaac. La deleción homocigota de CFHR3/CFHR1 y los haplotipos del gen del complemento, principalmente CFH-H3 homocigoto y CD46 (MCP)-ggaac junto con desencadenantes (p. ej., infección, embarazo), pueden aumentar la penetración del SHUa.¹¹⁶

El estudio genético debería realizarse en todos los pacientes con sospecha de SHUa sin evidencia de infección por STEC, deficiencia grave de ADAMTS13 o hiperhomocisteinemia/aciduria metilmalónica. La ausencia de variantes de un conjunto dado de genes no excluye el diagnóstico de SHUa debido a la posibilidad de: 1- variantes en genes distintos de los genes SHUa clásicos y 2- variantes que pueden pasar desapercibidas por secuenciación de alto rendimiento (p. ej., grandes reordenamientos genómicos o variantes no cubiertas por las pruebas de panel convencionales). Por lo tanto, el diagnóstico de SHUa depende principalmente de la clínica, junto con pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial, como las pruebas de actividad de STEC y ADAMTS13. Por último, el genotipado dirigido está indicado para los familiares de pacientes con SHUa con variantes genéticas para evaluar las asociaciones de variante(s) de interés con la enfermedad, para orientar las decisiones de tratamiento y determinar sus perfiles genéticos. Se justifica un asesoramiento genético cuidadoso debido a la penetrancia incompleta de la enfermedad, especialmente cuando múltiples variantes están presentes en la familia.⁶⁵

Blood
C3, C4, Ba, or Bb
CH50, AH50
CFH, CFI
Anti-CFH and anti-CFI
C3NEF
sC5b-9
Genetic tests
Tissues
C5b-9 deposition ^a
C3b deposition assay ^b

Cuadro 9: Investigación recomendada en casos de anemia hemolítica microangiopática con ADAMTS 13 negativa o MAT comprobada por biopsia. Patriquin C et al. Complement-Amplifying Conditions in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Canadian Case Series. Canadian Journal of Kidney Health and Disease. 2022;9:1-9.

Tratamiento.

Un paciente que presenta evidencia clínica y de laboratorio de una MAT debe comenzar inmediatamente el tratamiento con terapia de recambio plasmático (TRP) mientras se esperan los resultados de las pruebas diagnósticas que diferencian cada MAT.¹⁰

Microangiopatías trombóticas primarias.

- **PTT.**

Respuesta clínica: normalización sostenida de los recuentos de plaquetas por encima del mínimo límite del rango de referencia establecido (ej. $>150000/\text{mm}^3$) y LDH (<1.5 veces el límite superior de lo normal) después de la cesación del recambio plasmático.

Remisión clínica: respuesta clínica después del cese del recambio plasmático y mantenida por más de 30 días.

Exacerbación: reducción del recuento de plaquetas por debajo del límite inferior del rango de referencia establecido ($<150000/\text{mm}^3$), aumento de la LDH y necesidad de reinicio del intercambio de plasma dentro de los 30 días del último intercambio de plasma después de una respuesta clínica.

Recaída: descenso del recuento de plaquetas por debajo del límite inferior del establecido ($<150000/\text{mm}^3$), +/- síntomas clínicos después de los 30 días de haber detenido el intercambio de plasma, requiriendo el reinicio de terapia. Esto suele estar asociado con un nuevo aumento de LDH.

PTT refractaria: trombocitopenia persistente, falta de incremento de recuento de plaquetas sostenido o recuento de plaquetas $<50000/\text{mm}^3$ y LDH persistentemente elevada a pesar de 5 plasmaféresis y tratamiento con esteroides. Esto sería definido como grave si el recuento de plaquetas se mantiene en $<30000/\text{mm}^3$.⁹⁹

- ✓ **Recambio Plasmático**

El tratamiento principal para la PTT hereditaria es la infusión de plasma para aumentar la actividad de ADAMTS13. En cuanto a la PTT adquirida, el manejo actual consiste en TRP (plasmaféresis). Esto implica la extracción del plasma del paciente mediante aféresis y reemplazo con plasma de donante, eliminando así autoanticuerpos anti ADAMTS13 y reemplazo de plasma con actividad normal de ADAMTS13.¹

El inicio rápido de la TRP es fundamental en la evolución y el pronóstico del paciente. Debe iniciarse tan pronto como se establezca el diagnóstico o incluso si se sospecha el diagnóstico de PTT.⁴⁵ Se aconseja realizar la TRP en las primeras 4-8 horas tras la llegada del paciente a urgencias. La TRP debe realizarse utilizando plasma fresco congelado como solución de reposición e intercambiando 1-1,5 volúmenes plasmáticos en cada sesión. Se efectuará una sesión diaria hasta

la normalización de los parámetros de hemólisis y hasta alcanzar un recuento de plaquetas $>150000/\text{mm}^3$ durante dos días consecutivos.¹¹⁷

Asociado a la terapia estándar, se incluyen los glucocorticoides, ya que se cree que aceleran la recuperación porque reducen la producción tanto del inhibidor de ADAMTS 13 (autoanticuerpos) y la producción de citocinas. La dosis de glucocorticoides varía según la gravedad de la PTT, para casos severos, se administra dosis altas de glucocorticoides, comenzando con pulsos de metilprednisolona intravenosa y luego se disminuye la dosis a prednisona oral. Típicamente, el régimen es prednisona 1 mg/kg/día por vía oral seguido de una disminución rápida durante 3 a 4 semanas una vez que se ha alcanzado un recuento normal de plaquetas.¹

✓ Rituximab.

La indicación de rituximab (anticuerpo monoclonal anti CD20 humanizado) en la PTT adquirida, asociado a TRP diario, es en pacientes con respuesta subóptima al tratamiento estándar (pacientes refractarios o pacientes que experimentan una exacerbación de la enfermedad). Pero también se ha visto, que utilizar el rituximab como tratamiento de primera línea puede ser una opción razonable, ya que resulta en hospitalizaciones más cortas y menos recaídas posteriores. La dosis utilizada es de 375 mg/m² en 4 dosis semanales.

El rituximab reduce notablemente la incidencia de recaídas de PTT al disminuir la producción de anticuerpos anti-ADAMTS13 y restaurar la actividad de ADAMTS13, lo que es paralelo al agotamiento de las células B periféricas. Sin embargo, en el 30 % de estos pacientes, la recuperación de ADAMTS13 no es sostenida y se requirieron más ciclos de rituximab para mantener una actividad detectable de ADAMTS13. Aunque las infusiones múltiples de rituximab pueden exponer a los pacientes a infecciones u otras complicaciones a largo plazo, los efectos adversos informados de rituximab hasta el momento son mínimos.⁴⁵

✓ Caplacizumab.

El caplacizumab, es un fragmento de inmunoglobulina humanizada, bivalente y de dominio variable que únicamente se dirige al dominio A1 del factor de von Willebrand, evitando la interacción con el receptor de la glucoproteína plaquetaria Ib-IX-V y la trombosis microvascular resultante.

En un estudio realizado por Scully et al, demostraron que los pacientes con PTT que recibieron tratamiento con caplacizumab se asociaron con una normalización más rápida del recuento de plaquetas; una menor incidencia de muerte relacionada con la PTT y una menor tasa de recurrencia. También se reflejó en el menor número de días de plasmaféresis y las estancias más cortas en el hospital comparado con placebo. El Caplacizumab está reservado para formas severas de la enfermedad.

El Caplacizumab interfiere con el factor von Willebrand, una proteína clave en la hemostasia, por lo que en consecuencia, se asocia con sangrado mucocutáneo similar al observado en pacientes con la enfermedad de von Willebrand, pero fueron sangrados leves.⁴⁵⁻¹¹⁸

- **SHUa.**

El tratamiento del SHUa debe contemplar 2 estrategias distintas: por una parte medidas terapéuticas de soporte encaminadas a controlar las consecuencias del SHUa (fracaso renal agudo, hipertensión arterial, anemia, trombocitopenia, etc.), y el tratamiento específico para frenar y revertir la situación de MAT.¹⁰

La plasmaféresis es el tratamiento estándar inicial para una MAT hasta el momento indiferenciada. Si una unidad de aféresis no está disponible de inmediato, se pueden iniciar infusiones de plasma fresco congelado (PFC), 40-60 ml/kg de peso corporal al día, mientras se espera la plasmaféresis.

La mortalidad por PTT disminuyó de más del 90 % a menos del 10 % con la incorporación de plasmaféresis, pero el resultado es desfavorable en pacientes con SHUa tratados con plasmaféresis como única terapia. La mayoría de los pacientes experimentarán una lesión tisular continua, demostrado por la activación plaquetaria y la falta de normalización de LDH, y la interrupción de la plasmaféresis se asocia con altas tasas de recaída y progresión a enfermedad renal crónica (ERC). El retraso en la confirmación de un diagnóstico de SHUa y de la instauración del tratamiento adecuado, a menudo provoca ERC o la muerte en el plazo de un año, independientemente de si la plasmaféresis ha inducido una remisión hematológica transitoria. La incidencia de ERC o de muerte dentro de un año varía según la mutación responsable de la susceptibilidad a la enfermedad, pero siempre es alta.¹¹⁹

Las principales complicaciones de la TRP son la obstrucción de la vía venosa (6%), la hipotensión arterial (5%) y la alergia (4%).¹⁰

La indicación de plasmaféresis en el SHUa hasta el acceso de eculizumab, deben ser diarias (al menos 5 días) con intercambio de 1-2 volemias en adultos y 100 ml/kg en niños. La reposición se debe realizar con PFC, ya que es terapéutico en PTT y SHUa. La respuesta se evalúa a la quinta sesión, específicamente en estabilización o mejoría en los recuentos hematológicos y en el grado de daño orgánico. La resistencia a la plasmaféresis se define como la imposibilidad de mejorar los recuentos plaquetarios, o en reducir niveles de LDH, o disminuir la creatinina sérica al menos en 25%; todo esto luego de 5 o más sesiones de plasmaféresis diarias. Cuando existe respuesta (mejoría en los recuentos plaquetarios y ausencia de progresión en el daño orgánico) se debe mantener plasmaféresis diarias hasta la normalización de recuentos plaquetarios y LDH. Si la plasmaféresis no entrega beneficios debe ser suspendida.¹²⁰

- ✓ Eculizumab.

El eculizumab es un anticuerpo IgG2/4 kappa monoclonal humanizado, producido por tecnología de ADN recombinante, que se une a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, bloqueando su escisión a C5a y C5b e impidiendo la generación del complejo C5b-9 del

complemento terminal (complejo de ataque de membrana).¹⁰Esta inhibición detiene la lisis celular y las manifestaciones clínicas observadas en el SHUa.¹²¹

La administración de eculizumab es por vía intravenosa, y se debe infundir durante 35 min en adultos y de 1 a 4 horas en pacientes pediátricos. No se debe administrar en bolo. No se debe exceder una duración máxima de 2 horas de infusión en adultos. En caso de que se produzcan reacciones a la infusión, las velocidades de infusión deben reducirse o suspenderse. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacción adversa durante al menos 1 hora después de completar la infusión.¹²²

Las dosis recomendadas son las esquematizadas en la siguiente tabla.

		Induction dose	Maintenance dose
Dose in patients 18 years or older		900 mg once a week for 4 weeks	1200 mg in week 5 after induction dose is completed. Followed by 1200 mg once every 2 weeks
Dose in patients <18 years	Weight >40 kg	900 mg once a week for 4 weeks	1200 mg in week 5 after induction dose is completed. Followed by 1200 mg every 2 weeks.
	30–40 kg	600 mg once a week for 2 weeks	900 mg in week 3 after induction dose is completed. Followed by 900 mg every 2 weeks.
	20–30 kg	600 mg once a week for 2 weeks	600 mg in week 3 after induction dose is completed. Followed by 600 mg every 2 weeks.
	10–20 kg	600 mg in week 1	300 mg in week 2. 300 mg every 3 weeks.
	5–10 kg	300 mg in week 1	300 mg in week 2. 300 mg every 3 weeks.

Tabla 4: Régimen posológico de eculizumab en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico. Raina R et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. 2019;12:183–204

Se presenta en viales de un solo uso de 300 mg. Los efectos adversos más comunes informados fueron hipertensión arterial, cefalea, anemia, leucopenia, diarrea, vómitos y náuseas.

La reducción en la formación del complejo de ataque de membrana que produce eculizumab elimina los mecanismos de defensa del organismo frente a *Neisseria meningitidis* en condiciones normales. Por lo que a los pacientes previamente a la administración de eculizumab, es necesario vacunarlos frente a *N. meningitidis* (preferentemente con vacunas tetravalentes conjugadas frente a los serotipos A, C, Y y W135, y serotipo B).¹⁰⁻¹²³

La vacunación debe ser al menos 2 semanas antes de administrar eculizumab, a menos que los riesgos de retrasar la terapia superen el riesgo de una infección meningocócica.¹²³ También se recomienda en los niños vacunar contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B. Si no es posible retrasar la administración de eculizumab para la vacunación, se sugiere realizar profilaxis antibiótica con ciproflaxacina o amoxicilina.¹²⁰

Después de un episodio reconocido de SHUa, el 90 % de los adultos recaen en el plazo de 1 año sin el tratamiento adecuado. Más allá del primer año, el riesgo de recaída es de aproximadamente el 25%. Antes de la disponibilidad de eculizumab, la mayoría de los pacientes con SHUa grave progresaban a ERC con su primer episodio. Claramente, eculizumab debe iniciarse lo antes posible después de que se realiza el diagnóstico de SHUa. Esto es de suma importancia cuando se intenta lograr la máxima recuperación de la función renal.

En una revisión de 11 pacientes pediátricos y 13 adultos con SHUa tratados con eculizumab, la recuperación hematológica ocurrió en el 100%. La creatinina disminuyó al menos un 25% en el

90% de los casos pediátricos, pero en sólo el 69,2% de los casos de adultos. Nuevamente, cuanto más corto sea el intervalo entre el inicio de los síntomas clínicos y la terapia con eculizumab, mejor será la respuesta. También se observó cierta recuperación de la función renal en todos los estadios de la ERC. Tener en cuenta el hecho de que la duración más larga durante la cual el eculizumab permitió la interrupción de la hemodiálisis fue de 4 meses por lo que no debe verse como un límite al potencial de recuperación renal completa. En términos de otros parámetros de laboratorio compatibles con una MAT, los recuentos de plaquetas deberían normalizarse, o al menos aumentar significativamente, en las semanas 1 a 2 de tratamiento (después de 1 o 2 dosis de eculizumab), junto con el cese de toda la terapia con plasma y sin necesidad de diálisis. Para la semana 4, debe haber aumentos continuos en los recuentos de plaquetas; normalización de la haptoglobina; y una normalización, o al menos una marcada disminución en LDH. El control de los niveles plasmáticos del fármaco no parece ser útil, al menos en adultos. Se puede obtener una medida de la actividad del fármaco a través de la evaluación de CH50; debe suprimirse por completo dentro de un día de iniciar eculizumab.¹¹⁹

Hasta la mitad de los pacientes con SHUa no tienen mutaciones identificadas, pero tales pacientes han demostrado responder a eculizumab en informes de casos y ensayos prospectivos. Por lo tanto, no hay razón para posponer el inicio de eculizumab en la fase aguda de la enfermedad a la espera de los resultados del estudio del complemento.¹²⁴

Tener en cuenta que las infecciones son condiciones amplificadoras del complemento y gatillantes de SHUa, por lo que se deben prevenir y mantener eculizumab durante estas, incluso es planteable el aumento de dosis y monitorización con niveles plasmáticos de eculizumab o CH50.¹²⁰ Esto puede ser útil para evaluar posible infradosificación cuando se han espaciado los intervalos entre dosis o cuando las características clínicas o histológicas sugieren una respuesta incompleta a eculizumab.¹²⁴

El tratamiento del SHUa por anticuerpos anti-CFH, en el período agudo requiere tratamiento con plasmaféresis e inmunosupresión con corticoides más ciclofosfamida o rituximab. Títulos de anticuerpos ≤ 1.000 AU/ml se asocian a remisión hematológica y resultados favorables. El tratamiento de mantenimiento continuará con corticoides asociados a micofenolato o azatioprina. El objetivo es mantener títulos ≤ 2.000 AU/ml ya que sobre este valor aumenta significativamente la probabilidad de recurrencia.¹²⁰

En cuanto al retiro del eculizumab, Fakhouri et al, llevó a cabo un primer estudio abierto multicéntrico prospectivo para evaluar la suspensión de eculizumab en niños y adultos con SHUa. Cincuenta y cinco pacientes (19 niños) suspendieron el eculizumab. Veintiocho pacientes (51 %) tenían variantes raras en los genes del complemento, principalmente en MCP, CFH y CFI. Al suspender eculizumab, 17 (30 %) y 4 pacientes (7 %) tenían enfermedad renal crónica en estadio 3 y 4, respectivamente. Durante el seguimiento, solo 13 pacientes (23%; 6 niños y 7 adultos) experimentaron una recaída de SHUa. Este estudio lo que demuestra es que el riesgo de recaída de SHUa después de la suspensión de eculizumab está determinado predominantemente por la presencia o ausencia de una variante rara en un gen del complemento e indica claramente que la suspensión de eculizumab es factible y segura en niños y adultos con SHUa y variante de gen del complemento no detectada. En este subgrupo de pacientes, el riesgo de recaída de SHUa después de la interrupción del tratamiento fue $<5\%$. Por el contrario, en los portadores de variantes del gen

del complemento, el riesgo de recaída de SHUa es significativo y se estima en aproximadamente 50% en pacientes con las variantes más frecuentes, en los genes CFH y MCP. Además de la genética del complemento, que pueden ayudar en la toma de decisiones, por un lado las pacientes femeninas parecían tener un mayor riesgo de recaída en comparación con los pacientes masculinos. Por otro lado, el nivel elevado de C5b-9s al suspender eculizumab se asoció de forma independiente con el riesgo de recaída de SHUa. Además, la ERC residual significativa (incluida la proteinuria sin disminución del filtrado glomerular) en un paciente con SHUa tratado con eculizumab debe alentar la precaución en la interrupción del tratamiento. En conclusión, este estudio prospectivo indica que una estrategia de suspensión de eculizumab en pacientes con SHUa basada en la genética del complemento es razonable y segura. Sin duda, esta estrategia mejorará el manejo y la calidad de vida de una proporción considerable de pacientes con SHUa. También permite una reducción significativa de los costos sanitarios (32 millones de euros durante 2 años en el presente estudio) y un uso óptimo de un tratamiento innovador y caro.¹²⁵

Otro estudio que está siendo llevado a cabo por Dunns et al, determinará si es seguro retirar eculizumab utilizando una metodología de ensayo diseñada para detectar un exceso de resultados adversos después de la retirada, estimará la proporción de pacientes con SHUa que se pueden mantener sin eculizumab y probará un sistema de vigilancia para identificar la recaída temprana. El grupo de pacientes estudiados serán cuidadosamente monitoreados permitiendo determinar cómo se puede detectar la recaída subclínica temprana utilizando mediciones bioquímicas y hematológicas estándar y nuevos biomarcadores de activación del complemento o lesión tisular.

Los participantes serán revisados semanalmente (+/- 2 días) durante el primer mes, luego semanas alternas (+/- 2 días) hasta el mes 6, luego mensual (+/- 7 días) a partir de entonces hasta el final del período de prueba (mes 24). En cada visita de estudio, los participantes se someterán a las evaluaciones de seguimiento clínico y de laboratorio. Y además recibirán capacitación para realizar y comprender los resultados de análisis urinario realizado en domicilio, con la intención de detectar tempranamente la presencia de hematuria.¹²⁶

✓ Ravulizumab.

Ravulizumab, es un anticuerpo IgG2/4K monoclonal que se une de forma específica a la proteína C5 del complemento, de forma que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación de C5b-9. Ravulizumab preserva los componentes iniciales de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.⁵⁶

Fue desarrollado a partir de eculizumab, se le hicieron dos sustituciones de aminoácidos logrando que estos cambios produjeran una mayor duración de la inhibición de la activación del complemento terminal y una vida media de eliminación media mayor de 4 veces (51,8 días) en comparación con eculizumab.

Ravulizumab ha sido aprobado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con SHUa, que tengan un peso ≥ 10 kg, que no han recibido tratamiento previo con inhibidores del complemento, o que han recibido eculizumab por al menos 3 meses con evidencia de respuesta al mismo.¹²⁷

En pacientes adultos (≥ 18 años), las dosis de mantenimiento de ravulizumab se deben administrar una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de

carga. En el caso de pacientes que cambian de eculizumab a ravulizumab, la dosis de carga de ravulizumab se debe administrar 2 semanas después de la última perfusión de eculizumab y, a continuación, las dosis de mantenimiento se administran una vez cada 8 semanas, comenzando 2 semanas después de la administración de la dosis de carga.⁵⁶

Intervalo de peso corporal (kg)	Dosis de carga (mg) Día 1	Dosis de mantenimiento (mg)* Días 15, 71 y 127 (c8s)
≥40 a <60 kg	2.400 mg	3.000 mg
≥60 a <100 kg	2.700 mg	3.300 mg
≥100 kg	3.000 mg	3.600 mg

Tabla 5: Pauta posológica de ravulizumab basada en el peso. Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en síndrome hemolítico urémico atípico. 2022;1-13.

En el SHUa, el tratamiento con ravulizumab se debe administrar durante un mínimo de 6 meses, después de este periodo, es necesario analizar la duración del tratamiento caso por caso.⁵⁶

Se ha demostrado también que ravulizumab y eculizumab tienen perfiles similares de eficacia y seguridad en poblaciones con hemoglobinuria paroxística nocturna.¹²⁷

Mientras que ambos ofrecen transformadores beneficios clínicos, las diferentes frecuencias de dosificación de estos tratamientos pueden tener implicaciones financieras importantes al tratar una condición como SHUa que tiene una impredecible duración y curso. En pacientes de Estados Unidos con SHUa, el ravulizumab proporcionó reducciones de costos del 32,4 al 35,5 % frente a eculizumab.¹²⁸

En los pacientes que tienen mutaciones genéticas pero no en los genes del complemento, como DGKE, INF2 y MMACHC se ha demostrado que hay falta de respuesta al eculizumab. Por lo que el tratamiento es de nefroprotección.⁴⁸

Microangiopatías trombóticas secundarias.

En las formas secundarias de MAT, el tratamiento de elección debe tener como objetivo corregir la enfermedad subyacente junto con medidas de soporte adecuadas. En algunas formas secundarias puede ser beneficioso el uso de plasmaféresis e incluso el uso de agentes anticomplemento, ya que cada vez hay más pruebas de que la MAT secundaria podría presentar desregulación del sistema de complemento, dando lugar a daño endotelial.¹

- **SHU por STEC.**

La terapia de apoyo sigue siendo el pilar del tratamiento de SHU por STEC, manejo del equilibrio de líquidos, anomalías electrolíticas e hipertensión arterial si está presente. La insuficiencia renal aguda (IRA) oligoanúrica, la sobrecarga de líquidos, la hiperpotasemia refractaria o el síndrome urémico se manejarán con reemplazo renal, ya sea diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Hay evidencia para apoyar la hidratación de líquidos por vía intravenosa en la fase prodrómica de SHU por STEC. Ya que los hallazgos sugieren que la hemoconcentración puede modificar la trayectoria del proceso de la enfermedad y afectar negativamente la gravedad de la enfermedad (p. ej., desarrollo de IRA oligúrica, necesidad de diálisis y muerte).

En un estudio multicéntrico, se relacionó la expansión de volumen intravenoso con el resultado general y se evidenció reducción de la necesidad de diálisis, reducción del desarrollo de secuelas neurológicas y menos días de hospitalización. Existe la necesidad de una mayor conciencia en la identificación temprana de E. coli e inicio de fluidoterapia intravenosa en atención primaria y secundaria para reducir la carga de morbilidad a nivel mundial.

La microangiopatía trombótica desencadenado por la toxina Shiga en niños infectados con STEC varía en gravedad; algunos niños tienen enfermedad mínima con recuperación completa, otros desarrollan “SHU parcial”, mientras que algunos progresan a insuficiencia renal y muerte.¹²⁹⁻¹³⁰

La plasmaféresis no estaría indicada ya que no otorga grandes beneficios. Algunos centros la han utilizado como terapia de rescate, sobre todo en afectaciones neurológicas grave.⁶⁷

Esta recomendación es apoyada por la American Society for Apheresis, que otorga una recomendación II-3 baja para el uso de plasmaféresis en pacientes con síndrome hemolítico urémico típico. Se cree que la plasmaféresis podría eliminar la toxina shiga circulante o factores que dañan el endotelio. Datos para respaldar tal suposición son, sin embargo, escasas. En primer lugar, la toxina shiga nunca ha sido identificada en la circulación. En segundo lugar, la densidad del organismo infectante y la concentración de la toxina en las heces disminuyen en el colon a medida que se desarrolla el síndrome hemolítico urémico. En tercer lugar, hay amplia evidencia de lesión vascular antes de que se produzca el SHU, y el daño microvascular posiblemente se manifieste antes de la manifestación clínica de la enfermedad.¹³¹

El uso de antibióticos es controvertido. No se recomienda usar antibióticos para tratar la infección por STEC (E. coli O157) debido a la ausencia de beneficios o al aumento potencial del riesgo de desarrollar SHU. Existe evidencia de que el uso de antibióticos conduce a un aumento en la producción de toxinas o su liberación.

Sin embargo, hay datos del brote de SHU ocurrido en Alemania en 2011 con E. coli O104 que respaldan el uso de antibióticos en pacientes con SHU por STEC establecido, con una reducción de las convulsiones, las muertes y la necesidad de cirugía abdominal cuando se usaron antibióticos combinados. Pero los resultados de este brote debido a E. coli O104 no son generalizables a infecciones con otros serotipos, ya que E. coli O104, a diferencia de O157, no libera mayores cantidades de toxina Shiga en respuesta a concentraciones terapéuticas de antibióticos.¹³²

Por lo que el uso de antibióticos debe considerarse de forma individual, tratando de identificar lo más rápido posible el germen y la cepa involucrada.¹²⁹

En cuanto al eculizumab, en ausencia de ensayos controlados aleatorizados es muy difícil concluir si realmente hay un efecto beneficioso de eculizumab en SHU por STEC. Los únicos datos disponibles sobre su eficacia provienen de pequeñas series de casos y datos observacionales no controlados. Como es el caso de un estudio que se publicó en 2011, en donde 3 niños con SHU por STEC, clínicamente grave (deterioro neurológico e IRA con requerimiento de diálisis), fueron tratados con eculizumab luego de recibir el tratamiento convencional. Los tres pacientes mostraron una mejoría dramática en sus síntomas neurológicos dentro de las 24 horas de la primera dosis y la normalización de sus parámetros hematológicos dentro de los 5 días. Estos resultados fueron impresionantes, pero es posible que la recuperación de estos pacientes no estuviera relacionada con el uso de eculizumab, si no con la propia evolución natural, muy variable del SHU por STEC. Por lo tanto, aún debe determinarse con mayores estudios la eficacia del eculizumab en este tipo de SHU.¹³³

La mayoría de los pacientes con SHU por STEC o aquellos con SHU posdiarreico no relacionado con STEC se presentan con niveles elevados de C5b9 en plasma. Aunque >50% de los pacientes presentan enfermedad renal grave, el resultado clínico parece favorable, con una rápida mejoría de la función renal. Del mencionado brote de SHU por STEC en Alemania, el mayor hasta la fecha (SHU desarrollado en 855 de 3842 pacientes infectados con STEC), proporcionó nuevos datos sobre el curso clínico y efectos de diversas estrategias de tratamiento, incluida la inhibición del complemento. El eculizumab se usó en pacientes con enfermedad grave, pero no pareció tener efecto a corto plazo.¹³⁴

- **VIH.**

La plasmaféresis es el pilar del tratamiento en la MAT-VIH y la afectación renal suele ser la última en mejorar. Se debe continuar hasta que los síntomas neurológicos se resuelvan y tanto la LDH sérica como el recuento de plaquetas se hayan mantenido normales durante 3 días. La terapia antirretroviral es un componente importante del manejo. El uso de corticoides debe ser individualizado. La esplenectomía y los anticuerpos monoclonales deben reservarse para aquellos que son refractarios al intercambio de plasma. El pronóstico a largo plazo de la MAT-VIH depende del estadio de la infección por el VIH. Los pacientes con MAT-VIH, que no tienen SIDA, tienen un resultado favorable cuando se tratan con plasmaféresis.⁷²

- **Enfermedades autoinmunes.**

No existe un consenso claro sobre el abordaje terapéutico de la MAT asociada a enfermedades autoinmunes. De acuerdo al trabajo realizado por Martis N et al, en la mayoría de los casos, el tratamiento con fármacos inmunosupresores condujeron al control e incluso a la remisión del síndrome de MAT junto con la enfermedad autoinmune asociada. Sus hallazgos reflejaron lo que se ha descrito previamente en la MAT asociada al cáncer, en el sentido de que el tratamiento de la enfermedad subyacente es crucial para el manejo de MAT asociada a enfermedad autoinmune.⁷⁹

En cuanto al uso de eculizumab en SHUa secundario, en los últimos años, muchos informes han reportado el efecto beneficioso de este fármaco en diferentes tipos de SHUa secundario. En la mayoría de estos pacientes se ha demostrado ausencia de anomalías genéticas, pero esto no excluye la participación del complemento en la patogenia del SHUa secundario. El fenotipo de células endoteliales activadas procoagulantes y proinflamatorias característico de la MAT puede inducir una activación no específica del complemento en forma transitoria, desapareciendo una vez resuelta la condición desencadenante. Esta activación del complemento de "segundo golpe" podría amplificar el daño endotelial causado por la etiología inicial, agravando la MAT y haciendo que no responda al tratamiento de la causa inicial. Para estos pacientes que no responden al tratamiento de la afección subyacente Caravaca-Fontan y Praga proponen un esquema de tratamiento corto con eculizumab de 4-8 semanas.¹³⁵

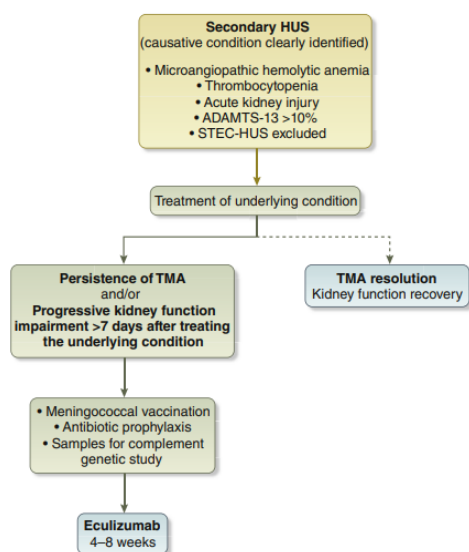


Figura 3: Algoritmo esquemático para el uso del bloqueo del complemento en el SHU secundario. Caravaca-Fontan F. Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney International*. 2019;96(4), 826–829.

- **Trasplante renal.**

La recurrencia de SHUa ocurre en 60-70% de los pacientes. El 43% de las recurrencias ocurren en el primer mes postrasplante y 70% durante el primer año, con un tiempo promedio de pérdida del injerto de 6 meses. El riesgo de pérdida del injerto con una primera recurrencia es 80-90%.¹²⁰

Zuber et al, recomienda la profilaxis con eculizumab en pacientes con SHUa que reciban un trasplante renal y en aquellos para quienes el estudio genético del complemento y un historial médico anterior predigan un riesgo alto y moderado de recurrencia pos trasplante. Justifica esta propuesta basándose en tres observaciones. En primer lugar la recurrencia del SHUa pos trasplante generalmente ocurre de forma muy temprana y es probablemente precipitado por injuria endotelial inducida por isquemia-reperfusión. En segundo lugar, se demostró una mejor supervivencia del injerto en pacientes tratados con terapia profiláctica en comparación con los que recibieron eculizumab después de una recurrencia. En tercer lugar, la presencia de “SHUa críptico”, que se define por la progresión de un proceso de MAT en ausencia de las características hematológicas distintivas.¹³⁶

Tener en cuenta que los anticalcineurínicos pueden producir MAT pos trasplante, y aunque no estén contraindicados, se debe evitar la sobreexposición. Los inhibidores mTOR no se recomiendan. El Belatacept puede ser una alternativa de inmunosupresión sin riesgos de MAT.

Si se considera el trasplante renal con donante vivo, será fundamental el estudio genético del donante. Evitar el trasplante renal sin previo estudio genético del receptor, ya que el pronóstico varía ampliamente según el tipo de mutación. No se recomienda el trasplante con criterios de donante expandido, isquemia prolongada, donante fallecido por paro cardíaco, o con anticuerpos donante-específicos.¹²⁰

- **Embarazo.**

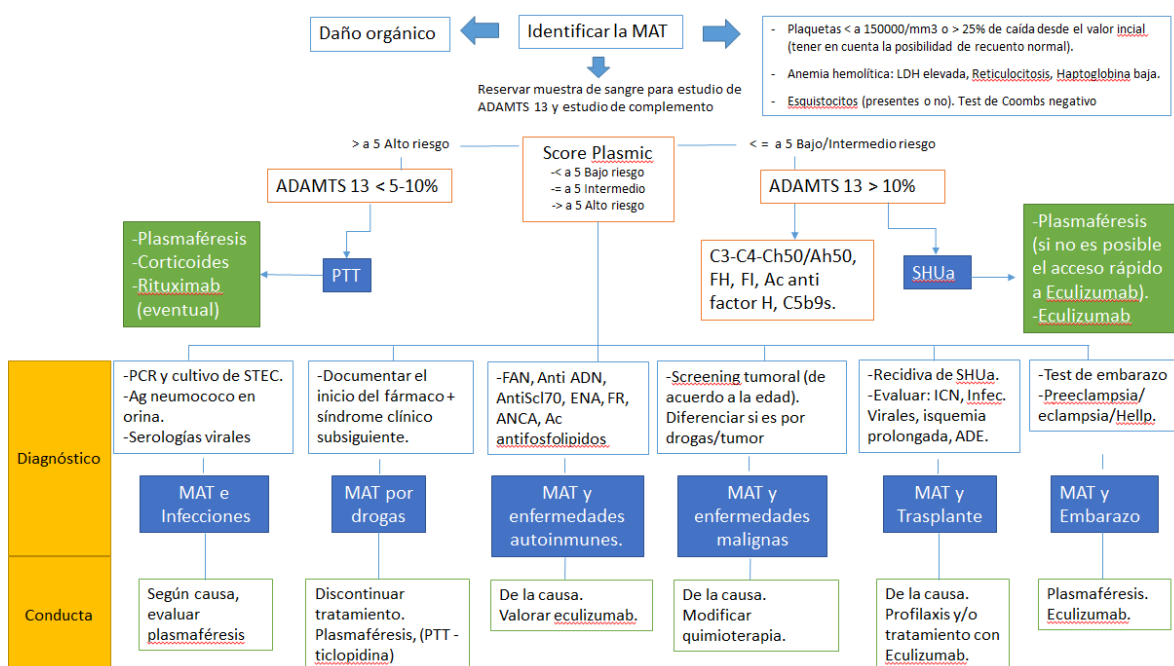
Debido a la extrema gravedad del SHUa relacionado al embarazo el intercambio de plasma debe iniciarse rápidamente. Los pacientes con desregulación del complemento deben ser informados del riesgo relativamente alto (20%) de SHUa relacionado al embarazo, y debe ser monitoreado de cerca. La desregulación de la C3-convertasa es probablemente asociado con una amplia gama de complicaciones del embarazo, incluido el síndrome HELLP y, lo que es más importante, SHUa asociado a embarazo.⁸⁹

Con respecto al eculizumab, en una cohorte española con SHUa asociado al embarazo, diecisiete pacientes se sometieron a tratamientos con plasma y solo tres tuvieron una respuesta positiva mientras que diez pacientes recibieron eculizumab con una excelente respuesta renal en todos, independientemente de tener o no anomalías hereditarias del complemento. Los datos sobre su uso durante el embarazo aún son limitados, aunque de acuerdo con las evidencias reportadas, parece ser seguro para el feto y recién nacido.⁹⁰

Protocolo de diagnóstico y tratamiento propuesto para pacientes con microangiopatía trombótica del hospital provincial del Centenario de Rosario.

Pese a que los síndromes de MAT son tan complejos y diversos y que hay síndromes en los que el agente causal no es hallado, es imperativo llevar a cabo un estudio minucioso, ordenado, rápido y práctico para ofrecerle al paciente las terapias disponibles y así poder disminuir la morbi-mortalidad y mejorar la sobrevida de esta devastadora enfermedad.

Luego de haber revisado ampliamente la bibliografía, se plantea un algoritmo de diagnóstico y tratamiento con la intención de abarcar todas las etiologías posibles, su estudio y tratamiento, contextualizado para la utilización en nuestra institución, un Hospital público de la ciudad de Rosario.



Conclusión.

- Las MAT en general, son situaciones de emergencia que requieren de una intervención rápida y multidisciplinaria.
- Desentrañar las causas de éstos síndromes tan diversos, puede llegar a ser realmente un gran desafío.
- Protocolizar la metodología de estudio nos permitirá acortar los tiempos diagnósticos y acelerar la terapéutica para tratar de conseguir mejores resultados.

Bibliografía.

- 1- Blasco M, Guillen E, Quintana L, Garcia-Herrera A, Piñeiro G, Esteban Poch E et al. Thrombotic microangiopathies assessment: mind the complement. *Clinical Kidney Journal*. 2020;1–12.
- 2-Tsai H-M. The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney International*. 2006;70: 16–23.
- 3-Brocklebank V, Wood KM and Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;13(2):300-317.
- 4-Contreras E, De la Rubia J, Del Rio-Garma J, Diaz-Ricart M, Garcia-Gala JM, Lozano M y por el grupo Español de Aferesis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica*. 2015;144(7):331.e1–331.e13
- 5-George J and Nester C. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. *New England Journal of Medicine*. 2014;371:654-66.
- 6-Yu-Min Shen. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thrombosis Journal*. 2016;14(1):19.
- 7-De Serres S, Isenring P. Renal Thrombotic Microangiopathy Revisited: When a Lesion is not a Clinical Finding. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*. 2010;21(3):411-416.
- 8-Kappler S, Roman-Bentle S, Graham A. Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP). *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014;32:649-671
- 9-Gallan A, Chang A. A New Paradigm for Renal Thrombotic Microangiopathy. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2020; 37:121-126.
- 10-Campistol J, 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;35:421–447.
- 11-Moschcowitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. *Proc. NY Pathol Soc*. 1924
- 12-Singer K, Bornstein FP, Wile SA. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1947;2(6):542-554.
- 13-Symmers, W. S. C. Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anaemia. *BMJ*. 1952;2(4790), 897–903.
- 14-Ruggenti P, Chiurciu C, Remuzzi G. Microangiopatía trombótica, Síndrome urémico hemolítico y Púrpura trombótica trombocitopenica. *CIN* 2001.
- 15-Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Dechslin R. Hämolytisch-urämische syndrome bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr*. 1955;85:905-9.

- 16-Picazo García ML, Pérez-Mies B, Esteban Rodriguez I. El riñón como órgano diana en la microangiopatía trombótica. *Rev. Esp Pat.* 2002;35(3):259-268
- 17-Karmali MA, Steele BT, Petric M, Lim C. Sporadic cases of haemolytic-uraemic syndrome associated with faecal cytotoxin and cytotoxin-producing *Escherichia coli* in stools. *Lancet.* 1983;1(8325):619-20.
- 18-Upshaw, J. D. Congenital Deficiency of a Factor in Normal Plasma that Reverses Microangiopathic Hemolysis and Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine.* 1978;298(24),1350–1352.
- 19-Moake JL. Thrombotic Microangiopathies. *Mechanisms of Disease. N Engl J Med.* 2002;347(8),589-600.
- 20-Gottschall JL, Elliot W, Lianos E, McFarland JG, Wolfmeyer K, Aster R. Quinine-Induced Immune Thrombocytopenia Associated With Hemolytic Uremic Syndrome: A New Clinical Entity. 1991;(77):306-310
- 21- Rock, G. A., Shumak, K. H., Buskard, N. A., Blanchette, V. S., Kelton, J. G., Nair, R. C., & Spasoff, R. A. Comparison of Plasma Exchange with Plasma Infusion in the Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *New England Journal of Medicine.* 1991;325(6), 393–397.
- 22- Warwicker P, et al. Genetic studies into inherited and sporadic hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 1998;53:836-44
- 23- Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, et al. von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 1998;339:1578–1584.
- 24- Moake, J. L. Moschowitz, Multimers, and Metalloprotease. *New England Journal of Medicine.* 1998;339(22),1629–1631.
- 25- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, Foroud T, McClintick JN, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature.* 2001;413:488–494.
- 26- Noris, M. et al. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2010;5(10), 1844–1859.
- 27- Gruppo, R. A., & Rother, R. P. Eculizumab for Congenital Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2009;360(5), 544–546.
- 28- FDA Approves Eculizumab to Treat Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *HCP live.* 2011.
- 29- Peyvandi F, et al. Caplacizumab for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med* 2016; 374:511-522.
- 30- Michael M, Bagga A, Sartain S, Smith R. Haemolytic uraemic syndrome. *Seminar. The Lancet.* 2022.

- 31- McFarlane et al. Making the Correct Diagnosis in Thrombotic Microangiopathy: A Narrative Review. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2021;8;1-12.
- 32- Patriquin C, Pavenski K, Garland J, Girard LP, Isenring P. Complement-Amplifying Conditions in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Canadian Case Series. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2022;9;1-9.
- 33- Goodship T, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*. 2016.
- 34- Kato H, Nangaku M, Okada H, Kagami S. Controversies of the classification of TMA and the terminology of aHUS. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2017.
- 35- Ichikawa Y et al. Streptococcus pneumoniae-associated thrombotic microangiopathy in an immunosuppressed adult. *De Gruyter. Open Med*. 2020; 15: 204-210.
- 36- Palma L, Sridharan M and Sethi S. Complement in Secondary Thrombotic Microangiopathy. *Kidney International Reports*. 2021;6:11–23.
- 37- Riedl M et al. Spectrum of Complement-Mediated Thrombotic Microangiopathies: Pathogenetic Insights Identifying Novel Treatment Approaches. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:444–464.
- 38- Page A, Liles W C. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases. *Virulence*. 2013;4:6,507-516.
- 39- Goldberg R J, Nakagawa T, Johnson R J and Thurman JM. The Role of Endothelial Cell Injury in Thrombotic Microangiopathy. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:1168-1174.
- 40- Eremina V, et al. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. *N Engl J Med* 2008;358:1129-36.
- 41- Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med*. 2009;361:1676-87.
- 42- Carvajal Carvajal, C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med. leg. Costa Rica*. 2017.34:2,90-100.
- 43- Mathew R, Nayer A, Asif A. The endothelium as the common denominator in malignant hypertension and thrombotic microangiopathy. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(4):352-359.
- 44- Fakhouri F, Zuber J, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uraemic syndrome. *The Lancet*. 2017;390(10095):681-696.
- 45- Joly B, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2017;129(21): 2836-2846.
- 46- Rosove M. Thrombotic Microangiopathies, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014;43(6), 797–805.

- 47- De la Rubia, J., Contreras, E., & del Río-Garma, J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Medicina Clínica*. 2011;136(12),534–540.
- 48- Wong E, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation - an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40:49–64.
- 49- Nester, C.M et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol. Immunol*. 2015;1-12.
- 50- Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne’s Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Front. Immunol*. 2019;10:337.
- 51- Cantsilieris, S. et al. Recurrent structural variation, clustered sites of selection, and disease risk for the complement factor H (CFH) gene family. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018; 115(19), E4433–E4442.
- 52- Bresin E, et al. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):475-86.
- 53- Lemaire M, Noone D, Lapeyraque A-L Licht C, Fremeaux-Bacchi V. Inherited Kidney Complement Diseases. *CJASN*. 2021;16: 942–956.
- 54- Liszewski, M.K., Atkinson, J.P. Complement regulator CD46: genetic variants and disease associations. *Hum Genomics*. 2015; 9:7.
- 55- Chan S, et al. Recurrent atypical haemolytic uraemic syndrome post kidney transplant due to a CD46mutation in the setting of SMARCAL1-mediated inherited kidney disease. *Nephrology*. 2017;22(1)11–14.
- 56- Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ravulizumab (Ultomiris®) en síndrome hemolítico urémico atípico. 2022;1-13.
- 57- Sabry, W., Elemetry, M., Burnouf, T., Seghatchian, J., & Goubran, H. Vitamin B12 deficiency and metabolism-mediated thrombotic microangiopathy (MM-TMA). *Transfusion and Apheresis Science*. 2020;59(1):102717.
- 58- Tran, P. N., & Tran, M.-H. Cobalamin deficiency presenting with thrombotic microangiopathy (TMA) features: A systematic review. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018; 57(1), 102–106.
- 59- Palma L, Vaisbich-Guimarães M H, Sridharan M, Tran C, Sethi S. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2022.
- 60- Rao S, Colon Hidalgo D, Doria Medina Sanchez J A, et al. Et Tu, B12? Cobalamin Deficiency Masquerading As Pseudo-Thrombotic Microangiopathy. *Cureus*. 2020;12(7): e9097.
- 61- Sharma A, Khandelwal P, Yadav M, Sethi S, Hari P, Sinha A, Bagga A. Atypical hemolytic uremic syndrome with diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) gene mutation. *Asian J Pediatr Nephrol*. 2019;2:101-3

- 62- Alabdulqader, M., Alfakeeh, K. A patient with a homozygous diacylglycerol kinase epsilon (DGKE) gene mutation with atypical haemolytic uraemic syndrome and low C3 responded well to eculizumab: a case report. *BMC Nephrol.* 2021;22,140.
- 63- Challis RC, et al. Thrombotic Microangiopathy in Inverted Formin 2-Mediated Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2017;(4):1084-1091.
- 64- Sanchez-Lucero A, Dos Santos C, Exeni A, Santiago A, Exeni R. Síndrome urémico hemolítico atípico. *Arch Latin Nefr Ped.* 2017;17(3):3-16.
- 65- Lee H, et al. Consensus regarding diagnosis and management of atypical hemolytic uremic síndrome. *Korean J Intern Med.* 2020;35:25-40.
- 66- Lopes da Silva, R. Viral-associated thrombotic microangiopathies. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy.* 2011;4(2), 51–59.
- 67- Camacho Alonso J M, Camacho V R, Milano Manso G. Síndrome hemolítico urémico. *Anales de Pediatría Continuada.* 2013;11(4)187-196.
- 68- Altuna D et al. Microangiopatía trombóticas (MAT) en adultos y niños. Guías de diagnóstico y tratamiento. *Sociedad Argentina de Hematología.* 2015;249-266.
- 69- Bowen, E. E, Coward, R. J. Advances in our understanding of the pathogenesis of hemolytic uremic syndromes. *American Journal of Physiology-Renal Physiology.* 2018;314(3),F454–F461.
- 70- Moya-Acuña DM, Rosero-Arellano C. Síndrome hemolítico urémico en una mujer adulta mayor: reporte de caso y revisión de la literatura. *Medicina & Laboratorio.* 2021;25:535-546.
- 71- Fàbregas Martori, A., Moraga-Llop, F., Nieto Rey, J., Figueras Nadal, C., Soler Palacín, P., & Roqueta Mas, J. Enfermedad neumocócica invasiva y síndrome hemolítico urémico. *Anales de Pediatría.* 2008;68(3), 269–272.
- 72- Dineshkumar T, Dhanapriya J, Jaganathan P, Sakthirajan R, Gopalakrishnan N, Balasubramanian T. Thrombotic microangiopathy as an initial manifestation in HIV patients. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(6): 374–376.
- 73- Korotchaeva J et al. Thrombotic Microangiopathy Triggered by COVID-19: Case Reports. *Nephron.* 2022;146(2):197-202.
- 74- Ville S, et al. Atypical HUS relapse triggered by COVID-19. *Kidney Int.* 2021;99(1):267-268.
- 75- Chatzikonstantinou T, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A, Gavriilaki E. An Update in Drug-Induced Thrombotic Microangiopathy. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:212.
- 76- Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F: The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:327–34.
- 77- Zini G, De Cristofaro R. Diagnostic Testing for Differential Diagnosis in Thrombotic Microangiopathies. *Turk J Hematol.* 2019;36:222-229.
- 78- Izzedine H, Perazella M. Thrombotic Microangiopathy, Cancer, and Cancer Drugs. *Am J Kidney Dis.* 2015;1-12.

- 79- Martis N, et al. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *European Journal of Internal Medicine*. 2021;93:78-86.
- 80- Román E, et al. Microangiopatía trombótica secundaria y eculizumab: una opción terapéutica razonable. *Nefrología*. 2017;37(5):478–491.
- 81- Pedroza Pallares Álvaro, Castiglioni T, Bouza G. Sclerodermal kidney crisis, purpose of a case. *Rev. Colomb. Nefrol*. 2021;8(2):e516.
- 82- Ávila A, Gavela E and Sancho A. Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: An Underdiagnosed and Potentially Reversible Entity. *Front. Med*. 2021;8:642864.
- 83- Biglarnia A, Huber-Lang M, Mohlin C, Ekdahl K, Nilsson B. The multifaceted role of complement in kidney transplantation. *Nature Reviews. Nephrology*. 2018;14:767-781.
- 84- Young J, Pallas C, Knovich M A. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis. *Bone Marrow Transplantation* 2021;56:1805–1817.
- 85- Akimoto T, et al. Clinical Features of Malignant Hypertension with Thrombotic Microangiopathy. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2011;33(2), 77–83.
- 86- Timmermans S.A.M.E.G et al. C5b9 Formation on Endothelial Cells Reflects Complement Defects among Patients with Renal Thrombotic Microangiopathy and Severe Hypertension. *JASN*. 2018;29(8):2234-2243.
- 87-Timmermans S.A.M.E.G et al. Patients with hypertension-associated thrombotic microangiopathy may present with complement abnormalities. *Kidney International*. 2017;91(6):1420–1425.
- 88- Fakhouri F. et al. Management of thrombotic microangiopathy in pregnancy and postpartum: report from an international working group. *Blood*. 2020;136(19):2103-2117.
- 89- Fakhouri, F. et al. Pregnancy-Associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2010;21(5),859–867.
- 90- Sarno L, et al. Thrombotic microangiopathies during pregnancy: The obstetrical and neonatal perspective. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2019;237:7–12.
- 91- Buob D, et al. Collapsing glomerulopathy is common in the setting of thrombotic microangiopathy of the native kidney. *Kidney International*. 2016;90:1321–1331.
- 92- Chang A. Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Diagnostic Histopathology. Pathology of medical renal disease*. 2017;23:101-108.
- 93- Fogo, A. *AJKD Atlas of Renal Pathology: Thrombotic Microangiopathy*. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(6):33-34.

- 94- Ernandes Neto M, De Moraes Soler L, Gallindo Vasconcelos HV, Dos Santos DC, Viero RM, Modelli de Andrade LG. Histopathological features of thrombotic microangiopathies in renal biopsies. *J Nephropathol.* 2019;8(3):e27.
- 95- Zhang T, et al. A Non-Invasive Laboratory Panel as a Diagnostic and Prognostic Biomarker for Thrombotic Microangiopathy: Development and Application in a Chinese Cohort Study. *PLoS ONE* 2014;9(11): e111992.
- 96- Mariotte et al. Performance of Diagnostic Scores in Thrombotic Microangiopathy Patients in the Intensive Care Unit: A Monocentric Study. *Thrombosis and Haemostasis.* 2021;1-8.
- 97- Fox L, et al. Consensus opinion on diagnosis and management of thrombotic microangiopathy in Australia and New Zealand. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(6):507-517.
- 98- Berger B. Atypical hemolytic uremic syndrome: a syndrome in need of clarity. *Clinical Kidney Journal.* 2018;1-10.
- 99- Scully, M. et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2017;15(2):312–322.
- 100- Xiao-Juan YU, et al. Clinical and Renal Biopsy Findings Predicting Outcome in Renal Thrombotic Microangiopathy: A Large Cohort Study from a Single Institute in China. *The Scientific World Journal.* 2014;1-9.
- 101- Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014;8;2:97.
- 102- Khalid, M., & Andreoli, S. Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome associated with Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC HUS). *Pediatr Nephrol.* 2019;34:2495-2507.
- 103- Lencinas G, Perés S, Aranda F, de Larrañaga G. ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. *Hematología.* 2020;24(1): 95-100.
- 104- Williams L A, Marques M. Pathology Consultation on the Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies (TMAs). *Am J Clin Pathol.* 2016;145:158-165
- 105- George, J. N. Measuring ADAMTS13 activity in patients with suspected thrombotic thrombocytopenic purpura: when, how, and why? *Transfusion.* 2015;55(1), 11–13.
- 106- Wu N, et al. Diagnostic and prognostic values of ADAMTS13 activity measured during daily plasma exchange therapy in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion.* 2014;55(1), 18–24.
- 107- Bendapudi, P.K., Upadhyay, V.A., Sun, L., Marques, M.B., & Makar, R.S. Clinical Scoring Systems in Thrombotic Microangiopathies. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis.* 2017;43, 540–548.

- 108- Wynick C, et al. Validation of the Plasmic Score for Predicting ADAMTS13 Activity < 10% in Patients Admitted to Hospitals in Alberta with Suspected Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood* 2019;134:2379.
- 109- Bendapudi P, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol.* 2017
- 110- Parsons BD, Zelyas N, Berenger BM and Chui L. Detection, Characterization, and Typing of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2016;7:478.
- 111- Gould LH. Update: Recommendations for diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by clinical laboratories. *Clin Microbiol Newsl.* 2012; 34:75–83.
- 112- Joseph A, et al. Early Differentiation of Shiga Toxin–Associated Hemolytic Uremic Syndrome in Critically Ill Adults With Thrombotic Microangiopathy Syndromes. *Crit Care Med.* 2018; 46:e904–e911.
- 113- Go R, et al. Thrombotic Microangiopathy Care Pathway: A Consensus Statement for the Mayo Clinic Complement Alternative Pathway-Thrombotic Microangiopathy (CAP-TMA) Disease-Oriented Group. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1189-1211.
- 114- Loirat C, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatric Nephrology.* 2015;31(1),15–39.
- 115- Molina N, Rotondo S, Dos Santos C, Sanchez-Lucero A. Biomarcadores y blancos moleculares del complemento en el diagnóstico de las microangiopatías trombóticas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana.* 2020;54,(4):437-453.
- 116- Noris M, Bresin E, Mele C, et al. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *GeneReviews.* 2021.
- 117- Romero S, et al. Guía práctica de tratamiento urgente de la microangiopatía trombótica. *Med Clin (Barc).* 2018;151(3):123.e1-123.e9.
- 118- Scully M et al. Caplacizumab Treatment for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med.* 2019; 380:335-346.
- 119- Laurence J. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS): Treating the Patient. *Clinical Advances in Hematology & Oncology.* 2013;11(10):15.
- 120- Sepúlveda R, Tagle R, Jara A. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Rev Med Chile.* 2018;146:770-779.
- 121- Raina R et al. Optimal management of atypical hemolytic uremic disease: challenges and solutions. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2019;12:183–204.
- 122- Thomson N, Ulrickson M. Maintenance eculizumab dose adjustment in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2016;4(8):773-6.

- 123- Sethi SK, et al. Eculizumab for atypical hemolytic-uremic syndrome in India: First report from India and the challenges faced. *Indian J Nephrol.* 2017;27(1):58-61.
- 124- Zuber, J., Fakhouri, F., Roumenina, L. T., Loirat, C., Frémeaux-Bacchi, V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology.* 2012;8(11), 643–657.
- 125- Fakhouri F, et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood.* 2021;37:(18),2438-2449
- 126- Dunn S, et al. Safety and impact of eculizumab withdrawal in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome: protocol for a multicentre, open-label, prospective, single-arm study. *BMJ Open.* 2022;12(9):e054536.
- 127- Rondeau E, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International.* 2020;97,1287–1296.
- 128- Wang, Yan, et al. A US cost-minimization model comparing ravulizumab versus eculizumab for the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of Medical Economics.* 2020;23:12, 1503-1515.
- 129- Harkins V J, McAllister D A, Reynolds B C. Shiga-Toxin E. coli Hemolytic Uremic Syndrome: Review of Management and Long-term Outcome. *Current Pediatrics Reports.* 2020;8:16–25
- 130- Grisaru, S. et al. Associations Between Hydration Status, Intravenous Fluid Administration, and Outcomes of Patients Infected With Shiga Toxin–Producing *Escherichia coli*. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatrics.* 2017;171(1),68.
- 131- Menne, J., Nitschke, M., Stingele, R., Abu-Tair, M., Beneke, J., Bramstedt, J., Dengler, R. Validation of treatment strategies for enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 induced haemolytic uraemic syndrome: case-control study. *BMJ.* 2012;345:e4565–e4565.
- 132- Kavanagh D, Raman S, Sheerin NS. Management of hemolytic uremic syndrome. *F1000Prime Rep.* 2014;1;6:119.
- 133- Walsh, P.R., Johnson, S. Eculizumab in the treatment of Shiga toxin haemolytic uraemic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2019;34,1485–1492.
- 134- Timmermans S.A.M.E.G.; van Paassen, P. The Syndromes of Thrombotic Microangiopathy: A Critical Appraisal on Complement Dysregulation. *J. Clin. Med.* 2021;10,3034.
- 135- Caravaca-Fontan, F. Praga, M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney International.* 2019;96(4), 826–829.
- 136- Zuber J, et al. Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2019;30:2449-2463.

