

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i4.2290>

## Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad

### Thrombotic microangiopathies: thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. A review beyond the clinical spectrum of the disease.

Miguel Eduardo Saavedra Valencia,<sup>1a</sup> Lina María Martínez-Sánchez,<sup>2</sup> Daniela Vergara Yáñez,<sup>1b</sup> José David Arrieta Sibaja<sup>1c</sup>

#### Resumen

La microangiopatía trombótica se relaciona con una lesión histológica en las arteriolas y los capilares; se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ampliación del espacio subendotelial por acumulación de proteínas, material de lisis celular y trombos plaquetarios que ocluyen la luz vascular. Hay dos enfermedades con lesiones de microangiopatía trombótica primaria: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico.

La púrpura trombocitopénica trombótica se relaciona con un déficit o disfunción de la actividad de la desintegrina y la metaloproteasa, que escinden el enlace del factor de von Willebrand; una proteína que participa en el proceso de la coagulación. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y aumento de la deshidrogenasa láctica sérica. El síndrome hemolítico urémico se define por la anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y la lesión renal aguda. Se clasifica en típico y atípico. El primero se asocia con el pródromo de diarrea posterior a una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. Por su parte, el síndrome hemolítico urémico atípico se relaciona con anomalías en la vía alternativa del complemento, infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, lupus eritematoso sistémico, trastornos del metabolismo de la cobalamina C, entre otros.

**PALABRAS CLAVE:** Anemia hemolítica; púrpura trombocitopénica trombótica; ADA-MTS13.

#### Abstract

Thrombotic microangiopathy (TMA) is related to a histological lesion in arterioles and capillaries, characterized by thickening and inflammation of the vascular wall, detachment of endothelial cells, enlargement of the subendothelial space with accumulation of proteins and cell lysis material, and the presence of platelet thrombi that occlude the vascular lumen. There are two clinical entities with primary thrombotic microangiopathy lesions: thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome.

Thrombotic thrombocytopenic purpura is related to a deficit or dysfunction of disintegrin and metalloproteinase activity, which splits the bond of von Willebrand factor, a protein involved in the clotting process. Clinically it is characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and increased serum lactate dehydrogenase. On

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

<sup>2</sup> Especialista en Hematología, bacterióloga, Magister en Educación, Universidad Pontificia Bolivariana, Colombia.

<sup>a</sup> <http://orcid.org/0000-0002-9555-0843>

<sup>b</sup> <http://orcid.org/0000-0001-5573-5168>

<sup>c</sup> <http://orcid.org/0000-0001-6513-9562>

<sup>d</sup> <http://orcid.org/0000-0003-4086-237X>

**Recibido:** 26 de mayo de 2021

**Aceptado:** 18 de julio del 2023

#### Correspondencia

Miguel Eduardo Saavedra Valencia  
[miguel.saavedra@upb.edu.co](mailto:miguel.saavedra@upb.edu.co)

**Este artículo debe citarse como:** Saavedra-Valencia ME, Martínez-Sánchez LM, Vergara-Yáñez D, Arrieta-Sibaja JD. Microangiopatías trombóticas: púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico. Una revisión más allá del espectro clínico de la enfermedad. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (4): 312-322.

contrast, the hemolytic uremic syndrome is defined by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury, and can be classified as typical and atypical. The typical hemolytic uremic syndrome is associated with the prodrome of diarrhea after infection with Shiga toxin-producing *Escherichia coli*, while atypical HUS is associated with abnormalities in the alternative complement pathway, *Streptococcus pneumoniae* infections, systemic lupus erythematosus, disorders of the cobalamin C metabolism, among others.

**KEYWORDS:** Anemia, Hemolytic, Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic, ADAMTS13.

## ANTECEDENTES

La microangiopatía trombótica se relaciona con una lesión histológica en las arteriolas y capilares. Se caracteriza por engrosamiento e inflamación de la pared vascular, desprendimiento de células endoteliales, ampliación del espacio subendotelial por acumulación de proteínas, material de lisis celular y trombos plaquetarios que ocluyen la luz vascular.<sup>1,2</sup> Hay dos enfermedades con lesiones de microangiopatía trombótica primaria: la púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico.<sup>1</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica es muy rara en niños y se relaciona con un déficit de actividad de la desintegrina y la metaloproteasa (ADAMTS13), que escinden el enlace del factor de von Willebrand, una proteína involucrada en el proceso de coagulación.<sup>1,2,3</sup> Se caracteriza por una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, mayor afectación del sistema nervioso central y aumento de la deshidrogenasa láctica sérica como reflejo de la lisis eritrocitaria.<sup>3,4</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica se confirma cuando la actividad de la proteína ADAMTS13 se encuentra por debajo del 10% o indetectable, o por la existencia de anticuer-

pos contra ADAMTS13 como ocurre en la fase aguda.<sup>3,5-7</sup> Un déficit funcional de ADAMTS13 puede causar la acumulación de factor de von Willebrand en el plasma, cuyos multímeros de gran tamaño activan las plaquetas y forman trombos plaquetarios en la microcirculación.<sup>3,6-8</sup> Como consecuencia de la trombocitopenia de consumo puede originarse una anemia hemolítica mecánica e isquemia multivisceral.<sup>4,7-9</sup>

El síndrome hemolítico urémico se caracteriza por la tríada: anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones subyacentes están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica.<sup>9-11</sup>

El síndrome hemolítico urémico es una de las causas más comunes de insuficiencia renal aguda en niños, con un diagnóstico primario de hasta 4.5% de los niños con insuficiencia renal crónica que reciben terapia de reemplazo.<sup>9,12</sup>

El objetivo de este artículo fue llevar a cabo una revisión práctica de la microangiopatía trombótica y sus diagnósticos asociados, basados en una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Lilacs y Science Direct, durante julio y septiembre de 2020. Se

emplearon palabras clave y los términos MeSH: “*Hemolytic-Uremic Syndrome, Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic, ADAMTS13 Protein, Anemia, Hemolytic*”. Finalmente se incluyeron 46 artículos en inglés y español.

### **Clasificación de las microangiopatías trombóticas. Etiología, genética y diagnóstico**

Entre las manifestaciones clínicas asociadas con las microangiopatías trombóticas se encuentran: la anemia hemolítica mecánica no inmunitaria, la trombocitopenia y la disfunción orgánica. Por un lado, la púrpura trombocitopénica trombótica afecta, sobre todo, al sistema nervioso central, mientras que el síndrome hemolítico urémico tiene un tropismo mayormente renal. Esto no excluye, por completo, el daño a otros órganos, como el sistema nervioso central; por lo tanto, el diagnóstico diferencial entre púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico puede resultar complejo.<sup>13</sup>

### **Púrpura trombocitopénica trombótica**

La púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza por la acumulación de multímeros de factor de von Willebrand ultra grandes, debido a la deficiencia de la proteína ADAMTS-13, cuya función es escindir dichos multímeros, evitando que circulen de manera anormal por el torrente sanguíneo y activen las plaquetas. Esto propicia la formación de microtrombos en las arteriolas, los capilares y finalmente la isquemia vascular.<sup>14</sup> El aumento en las fuerzas de cizallamiento genera deformación de los vasos sanguíneos pequeños y destrucción mecánica de los glóbulos rojos, lo que da lugar a morfologías como esquistocitos que, por lo general, son mayores al 1%.<sup>15</sup>

Durante la fase aguda la púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza, clínicamente, por: fiebre, debilidad, alteraciones neurológicas (cefalea, confusión, coma, convulsiones, accidente cerebrovascular, alteraciones renales

y cardíacas).<sup>14</sup> En los niños, el primer episodio puede ser idiopático o asociado con una enfermedad autoinmunitaria, infecciones, trasplante de células madre hematopoyéticas, neoplasias, entre otras.<sup>14</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica puede manifestarse de dos formas: hereditaria y adquirida. La deficiencia hereditaria representa un 5% de todos los casos y la forma adquirida el 95%.<sup>14</sup> En cuanto a la primera, se estima una prevalencia de 0.8 casos por cada millón de niños. Su trasmisión es autosómica recesiva. Por lo general se inicia en el periodo neonatal, con alteraciones hematológicas e ictericia grave con necesidad de transfusiones de hemoderivados.<sup>14</sup> La relación en cuanto sexo es 1:1, de los que el 50% son cuadros graves y el otro 50% son más leves.<sup>14</sup>

La trombocitopenia, con la que cursan hasta el 80% de los pacientes, puede ser un indicador de episodios repetidos. La que aparece en la etapa neonatal predispone a mayor cantidad de recaídas y requiere de un tratamiento más intensivo.<sup>6</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica adquirida tiene una prevalencia de 1 caso por cada millón de niños; su tasa de mortalidad es del 9%; sobre todo en niñas entre los 4 meses y los 17 años.<sup>7,14</sup> Los casos no idiopáticos afectan más a niños menores de 10 años. Entre la clínica asociada se encuentran las infecciones y las enfermedades autoinmunitarias. Además, tienen más alteraciones renales y bajas concentraciones de autoanticuerpos ADAMTS13.<sup>16</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica idiopática es más frecuente durante la adolescencia, con predominio por el sexo femenino y con altas concentraciones de autoanticuerpos ADAMTS13, esto se explica por la exposición hormonal durante el desarrollo puberal.<sup>8,16</sup> La forma más frecuente es la anemia hemolítica y la deficiencia grave de ADAMTS13, pues el

82% se manifiestan con autoanticuerpos, sobre todo de tipo IgG.<sup>14</sup>

La púrpura trombocitopénica trombótica casi siempre se diagnostica de forma equivocada, en especial cuando la deficiencia proteínica es adquirida.<sup>7</sup> Las formas congénitas se originan por mutaciones homocigotas o doble heterocigotas del gen *ADAMTS13*, de las que se han descrito más de 100 tipos diferentes; este gen se encuentra en el cromosoma 9q34 y consta de 29 exones. Se han identificado varias mutaciones en el gen *ADAMTS13* en pacientes con la forma congénita de púrpura trombocitopénica trombótica.<sup>13</sup>

Las formas adquiridas lo son por la acción de los autoanticuerpos (IgG, IgA o IgM), que pueden aparecer sin causa desencadenante o asociados con factores precipitantes, como: conectivopatías, cáncer, embarazo y ciertos fármacos (microangiopatías trombóticas secundarias).<sup>17</sup>

El diagnóstico diferencial envuelve diversas enfermedades, donde se incluyen el síndrome de Evans, síndrome antifosfolipídico, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemolítico urémico (especialmente en pacientes con insuficiencia renal pronunciada) y otras causas de microangiopatía trombótica (fármacos, hipertensión, cáncer diseminado). Durante el embarazo es muy importante descartar enfermedades prevalentes en las madres, como el síndrome HELLP, llamado así por las tres características de la enfermedad (hemólisis, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas y bajas de plaquetas).<sup>18</sup>

Los métodos diagnósticos que miden la actividad de *ADAMTS-13* son muy precisos, pero no son sencillos de practicar y los resultados no están disponibles en un contexto de paciente urgente. Así, el tratamiento inicial debe basarse en la sospecha clínica.<sup>19</sup> Por esto, en el contexto de pacientes con PPT en el entorno de urgencias, es necesario practicar exámenes de laborato-

rio que permitan comprender la enfermedad. Entre estos se encuentran: hemoleucograma completo que incluya recuento de plaquetas porque los pacientes con PPT pueden tener una marcada trombocitopenia y disminución en las concentraciones de hemoglobina. También es recomendable practicar otros exámenes de laboratorio, que incluyan evaluación de la función renal, lactato deshidrogenasa, concentraciones de bilirrubinas y un extendido de sangre periférica que permita identificar esquistocitos en sangre.<sup>20</sup>

Antes de iniciar el tratamiento deben indagarse los signos y síntomas de lesiones isquémicas en los órganos y también la presencia de autoanticuerpos.<sup>19</sup> La prueba de Coombs directa debe ser negativa (excepto en algunos casos, como lupus eritematoso sistémico) y las pruebas de coagulación, como el tiempo parcial de tromboplastina, tiempo de protrombina y el índice internacional normalizado (INR) deben estudiarse, al igual que las concentraciones de dímero D y fibrinógeno.<sup>19,21</sup> Hay que prestar especial atención a la posibilidad de una insuficiencia renal; en la mayoría de los casos las concentraciones de creatinina están por debajo de 2 mg/dL, contrariamente a las descripciones anteriores, el componente renal es modesto y puede manifestarse con proteinuria o hematuria aisladas.<sup>19</sup>

### Tratamiento y nuevas terapias en púrpura trombocitopénica trombótica

El tratamiento de pacientes pediátricos con púrpura trombocitopénica trombótica debe ser inmediato y en una unidad de cuidados intensivos. Entre las líneas de tratamiento se encuentran:

**Terapia con plasma:** es la primera línea para la púrpura trombocitopénica trombótica en su fase aguda. Consiste en el reemplazo diario de plasma por medio de infusión o intercambio.

Esto permite suministrar al paciente ADAMTS13 y la remoción del anticuerpo. La mejor opción para los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica hereditaria es la infusión, a diferencia de las formas adquiridas, en las que la opción más efectiva es el intercambio con plasma fresco congelado.<sup>14,22</sup>

Debe iniciarse en las primeras 24 horas siguientes al diagnóstico; su retraso se relaciona con peor pronóstico de la enfermedad.<sup>23</sup> Deben practicarse diariamente hasta obtener el recuento de plaquetas mayor a  $150 \times 10^3/\mu\text{L}$  y normalización de las concentraciones de deshidrogenasa láctica sérica en plasma, aumento de la hemoglobina y desaparición de los síntomas y signos de la enfermedad.<sup>23</sup>

**Inmunomodulación:** cobra gran importancia en la púrpura trombocitopénica trombótica adquirida porque los esteroides se indican como complemento a la primera línea y se consideran el tratamiento estándar cuando el curso clínico de los pacientes se torna complicado. La inmunomodulación con rituximab también es una alternativa excelente en pacientes con exacerbaciones de la enfermedad o resistentes a la primera línea de tratamiento. Este medicamento funciona después de dos semanas de la primera infusión; por lo tanto, se ha visto que no disminuye la muerte temprana y siempre debe estar asociado con la plasmaféresis de uso diario.<sup>14,24</sup>

#### Otras opciones terapéuticas

La transfusión de concentrado de glóbulos rojos está indicada en casos de anemia; sin embargo, deben evitarse los concentrados de plaquetas en pacientes sin síntomas hemorrágicos potencialmente mortales; de ser así se aumenta el riesgo de formación de microtrombos.<sup>14</sup>

Recientemente se desarrollaron una serie de nuevos tratamientos, como el ADAMTS13 re-

combinante y las moléculas antifactor de von Willebrand. El ADAMTS13 recombinante se está indicando en las formas congénitas; hasta el momento ha demostrado gran seguridad y eficacia en el tratamiento de la enfermedad.<sup>14</sup>

También está el caplacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el dominio A1 del factor de von Willebrand, cuya función es bloquear la unión de los multímeros del factor con el receptor Ib-IX-V que se encuentra en las plaquetas. Por esto, recientemente diversos estudios han demostrado que este medicamento contribuye a la reducción de la mortalidad y la recurrencia de la enfermedad adquirida en población pediátrica.<sup>14, 25-28</sup>

#### PREVENCIÓN

La púrpura trombocitopénica trombótica se caracteriza por periodos agudos y fases de remisión. La prevención de las recaídas en la variedad autoinmunitaria puede hacerse con rituximab; sobre todo en quienes tienen remisión clínica de la enfermedad. Esta opción es profiláctica y deberá ajustarse en cada paciente para mantener plaquetas y lactato deshidrogenasa normales. Esto es necesario en aproximadamente 50% de los pacientes con la forma hereditaria.<sup>14</sup>

Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica alcanzan la remisión completa, aunque más adelante pueden experimentar recaídas, que son más comunes durante el primer año o en el curso de infecciones, cirugías, embarazo, entre otras. Lo común es que haya una buena respuesta al tratamiento, aunque puede haber resistencia.<sup>22</sup> Está documentado que a largo plazo estos pacientes, en especial los que padecen púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, tienen mayor riesgo de resultar con lupus eritematoso sistémico, hipertensión arterial y muerte.<sup>24</sup>

## SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El síndrome hemolítico urémico es una de las causas de lesión renal en niños, con una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 o 3.3 casos por cada millón. Se caracteriza por la aparición conjunta de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión renal aguda.<sup>29</sup>

Desde el punto de vista fisiológico, los diferentes tipos de síndrome hemolítico urémico tienen en común la lesión endotelial. Ésta se caracteriza por turgencia de las células endoteliales y depósitos subendoteliales de detritos celulares. Este daño ocasiona activación y agregación plaquetaria que lleva a la formación de trombos a través de la circulación sanguínea que obstruirán la luz de los vasos y generarán isquemia en los tejidos afectados.<sup>30</sup> Otro aspecto a destacar es el paso de los glóbulos rojos a través de la luz vascular, que al tratar de circular en medio de los trombos se romperán y provocarán anemia hemolítica microangiopática, característica de este síndrome.<sup>30</sup>

La diferencia entre ambos tipos de síndrome hemolítico urémico se centra en la causa de la lesión endotelial. Cuando se origina por acción de toxinas, en especial de la toxina Shiga, se trata del síndrome hemolítico urémico típico o síndrome hemolítico urémico asociado con la toxina Shiga. Este último suele relacionarse con el pródromo de diarrea posterior a una infección por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga, que es responsable del 90% de los casos o por infecciones causadas por *Shigella dysenteriae* tipo 1.<sup>2,13, 31</sup>

Si el daño endotelial es provocado por una alteración en la vía alterna del complemento, en la formación del complejo ataque de membrana, o es causado por infecciones de *Streptococcus pneumoniae*, virus de la inmunodeficiencia humana, quimioterapia, lupus eritematoso sistémico, trastornos del metabolismo de la

cobalamina C, postrasplantes, u otros trastornos orgánicos, se tratará de un síndrome hemolítico urémico atípico.<sup>30,31,32</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones típica y atípica coinciden en la triada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal que, a menudo, se asocian con hemoglobina baja, concentraciones de creatinina por encima del valor normal para la edad, aumento de la deshidrogenasa láctica sérica, disminución en la haptoglobina, además de trombocitopenia por consumo, debido a la formación de microtrombos intravasculares y esquistocitos en sangre periférica por la destrucción de los glóbulos rojos.<sup>31</sup> A partir de ahí se establecen una serie de discrepancias en el cuadro clínico que pueden servir para diferenciar las dos variantes de la enfermedad.<sup>31</sup>

### Síndrome hemolítico urémico asociado con infección

Es más común en niños menores de 5 a 6 años y en la variante más frecuente su aparición se debe a la acción de las toxinas liberadas por los microorganismos mencionados y su curso clínico suele conducir a la desaparición espontánea.<sup>33</sup> Lo común es que los microorganismos penetren en el cuerpo humano por la vía digestiva. Cuando han atravesado la barrera intestinal, las toxinas son transportadas por neutrófilos, monocitos y plaquetas hasta la microcirculación renal, donde estimulan la liberación de citocinas, como el "factor de necrosis tumoral  $\alpha$ " (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6 a partir de los monocitos y las células del glomérulo y del epitelio renal. Esto facilita su internalización en las células endoteliales de los capilares glomerulares, células mesangiales y células epiteliales glomerulares y tubulares.<sup>33</sup> Una vez dentro de las células, la subunidad A de la toxina Shiga inhibe la subunidad 28S del

ribosoma y, por tanto, la síntesis proteica, lo que conduce a la apoptosis y la lesión del endotelio renal. Esta lesión endotelial facilita la aparición de un estado protrombótico local, con un incremento en la adhesión plaquetaria y la aparición de microtrombos ricos en fibrina.<sup>34</sup>

### Síndrome hemolítico urémico atípico

En algunos pacientes pueden encontrarse hallazgos típicos de síndrome hemolítico urémico, pero sin evidencia de infección bacteriana previa. Su pronóstico es mucho peor que el del síndrome hemolítico urémico clásico, con una mortalidad durante el primer episodio del 10 al 15% y con un riesgo de resultar con enfermedad renal terminal, incluso hasta en 50% de los casos.<sup>35</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, la enfermedad se origina por un desequilibrio de origen genético entre los factores activadores y reguladores de la actividad del complemento, que causan una lesión de las células endoteliales, activación plaquetaria, leucocitaria y la aparición de trombosis en la microcirculación, que es responsable de la aparición del cuadro clínico.<sup>35,36</sup>

Así, más del 50% de los pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico tienen mutaciones en los genes *FHC*, *FIC* y *PCM*, que codifican las proteínas reguladoras del complemento del factor H (FHC), factor I (FIC) y la proteína del cofactor de membrana (PCM), respectivamente. Estos defectos genéticos ocasionan una disminución de la actividad reguladora del complemento en la superficie celular.<sup>35</sup>

El factor H (codificado por el gen *FHC*) es una glicoproteína plasmática producida por el hígado que se une a C3b y al ácido siálico en la superficie celular que sirve como cofactor para la inactivación enzimática de C3b por el factor I. Éste, fue el primer gen regulador del com-

plemento en el que se encontró una mutación que producía pérdida de la función asociada con el síndrome hemolítico urémico atípico.<sup>35</sup> Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función en *FHC* son la causa más frecuentemente identificada de desregulación del complemento en pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico.<sup>35</sup>

Además de lo anterior se han descrito anticuerpos inhibitorios que se encuentran en el 5 al 10% de los pacientes, estos casi siempre van dirigidos contra la porción C-terminal de *FHC*, alterando, también, la regulación del complemento en la superficie celular. Es así como se ha comprobado que estos anticuerpos tienen una importante predisposición genética asociada con la pérdida del gen *FHCR1*.<sup>29</sup>

Como parte del proceso diagnóstico de la enfermedad debe hacerse la detección de infección por *Escherichia coli* productora de toxina similar a Shiga, o verotoxina. Se han descrito dos toxinas (similares a Shiga o verotoxinas): toxina Shiga 1 (stx1) y toxina Shiga 2 (stx2).<sup>37</sup> Estas toxinas son responsables del síndrome hemolítico urémico. Para su detección, tradicionalmente se aplican técnicas de cultivo microbiológico (en medio McConkey con sorbitol), reacción en cadena de la polimerasa con oligonucleótidos específicos que amplifican fragmentos de los genes de stx1 y stx2, pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra estas toxinas y la medida de enterohemolisina.<sup>37</sup>

De igual forma, si el cuadro clínico indica síndrome hemolítico urémico atípico, debe hacerse la determinación de proteínas del sistema del complemento. Deben buscarse las mutaciones en uno o más genes que codifican proteínas reguladoras (*FHC*, *FIC*, *PCM*, trombomodulina) y proteínas activadoras (factores B y C3) del sistema del complemento que pueden dar lugar a síndrome hemolítico urémico atípico. También se han detectado casos de este síndrome asocia-

dos con anticuerpos anti-factor H.<sup>38</sup> La medida de valores séricos de C3, C4, FHC y FIC, así como de la expresión de PCM en células mononucleares de sangre periférica (citometría de flujo), de anticuerpos anti-factor H, y el cribado de posibles mutaciones que afecten a los genes mencionados podría ayudar a establecer el diagnóstico directo de esta enfermedad.<sup>38</sup>

### Tratamiento y prevención

En la actualidad no existe un tratamiento efectivo para prevenir el síndrome hemolítico urémico, solo se indican terapias de soporte que buscan prevenir el deterioro renal.<sup>13</sup>

### Síndrome hemolítico urémico típico

Es importante iniciar con una reposición de volúmenes (expansión de volúmenes isotónicos) para corregir la hipovolemia consecuencia de la diarrea, pues la rehidratación temprana ayuda a conservar la diuresis y evita estados severos de deshidratación en los niños. Además, debe iniciarse el tratamiento de la anemia con transfusiones de células rojas o eritropoyetina.<sup>13,31,39</sup>

Hay nuevos enfoques de tratamientos que pueden ser útiles en un futuro, entre ellos destacan: los factores análogos de receptores de la toxina Shiga, cuya función es atraer a la toxina antes de que llegue a los enterocitos. Se espera que su administración intravenosa permita bloquear los efectos de la toxina mientras se encuentra en el torrente sanguíneo. De igual manera, los anticuerpos contra la toxina Shiga han demostrado efectos prometedores en investigaciones con ratones.<sup>40</sup>

Se ha propuesto la indicación de otros fármacos, como la trombomodulina recombinante y el eculizumab, que actúan como inhibidores del complemento. En la actualidad, la trombomodulina se indica en el síndrome hemolítico urémico típico como antiinflamatorio y anticoagulante. La

indicación de eculizumab no está recomendada porque los pacientes no experimentan ninguna mejoría.<sup>41,42</sup>

### Síndrome hemolítico urémico atípico

A diferencia del síndrome hemolítico urémico asociado con toxinas, la terapia de plasma hace parte de la primera línea para el tratamiento de pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico, a pesar de no estar 100% comprobada. Los pacientes experimentan mejoría luego de su administración, que se prescribe para eliminar los elementos mutantes del complemento, reemplazándolos con elementos normales, limpiar la circulación de las partículas trombogénicas y proinflamatorias responsables de los síntomas.<sup>13</sup>

El eculizumab, un inhibidor del complemento, funciona muy bien en el tratamiento del síndrome hemolítico urémico atípico. Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la proteína C5 y evita la acción de la C5 convertasa. Esto da como resultado la no formación del complejo ataque de membrana. Se propone como tratamiento de primera línea, pero ante su alto valor es necesario revisar el costo-beneficio del fármaco.<sup>43-45</sup>

Para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios avanzados debe considerarse la posibilidad de un trasplante renal; sin embargo, por la alta recurrencia y los perfiles genéticos del paciente, debe estudiarse a profundidad su viabilidad y funcionalidad.<sup>31,46</sup>

Entre los fármacos prometedores para el tratamiento de esta enfermedad se encuentran los anticuerpos anti-C5 y anti-C3 que se describen como menos inmunogénicos que el eculizumab; están en fases de investigación.<sup>41</sup>

## CONCLUSIONES

La microangiopatía trombótica se caracteriza por el daño arteriolar y capilar, donde se inicia un



proceso inflamatorio que genera una afectación endotelial importante e induce la formación de microtrombos. Se subdividen en varios espectros clínicos: púrpura trombocitopénica trombótica y el síndrome hemolítico urémico. La microangiopatía trombótica es poco frecuente, es más común en pacientes pediátricos, en quienes las consecuencias, independientes del tratamiento, pueden ser devastadoras. En términos generales, la púrpura trombocitopénica trombótica comprende una etiología adquirida y una hereditaria o genética que comparten la deficiencia de la proteinasa ADAMTS13 que, gracias a su falta de regulación del factor de von Willebrand desencadena toda la clínica trombótica y hemolítica de la enfermedad en cuestión.

El síndrome hemolítico urémico parte de una causa infecciosa originada por *Escherichia coli*, que da lugar a la misma clínica que la púrpura trombocitopénica trombótica. El componente de lesión renal aguda es predominante y frecuente en niños. Es relevante resaltar que para este espectro, los tratamientos son casi nulos, pues solo se cuenta con los que retrasan el deterioro renal. Para el caso de la púrpura trombocitopénica trombótica se han desarrollado terapias, como la plasmaféresis, que ha resultado ser bastante efectiva en cuanto a la administración de la proteína deficiente (ADAMTS13) además del recambio plasmático. En la actualidad, para la púrpura trombocitopénica trombótica se está innovando en anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes; sin embargo, los estudios siguen en progreso y al parecer son prometedores en la intervención de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. 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 (5): 421-47.
2. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 60. doi:10.1186/1750-1172-6-60
3. Alias H, Yong WL, Muttlib FAA, Koo HW, Loh CK, Lau SCD, *et al.* Acquired thrombotic thrombocytopenia purpura associated with severe ADAMTS13 deficiency in a 3-year-old boy: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2018; 12 (1): 276. doi: 10.1186/s13256-018-1806-9
4. Garrido R, Estella J, Toll T, Alcorta I, Mateo M. Anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. ¿Púrpura trombótica trombocitopénica? *An Esp Pediatr* 2001; 54: 313-17.
5. Reese JA, Muthurajah DS, Kremer Hovinga JA, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Children and adults with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with severe, acquired ADAMTS13 deficiency: comparison of incidence, demographic and clinical features. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1676-82.
6. Loirat C, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25 (2): 216-224. doi:10.1097/MOP.0b013e32835e7888
7. Joly B, Stepanian A, Leblanc T, Hajage D, Chambost H, Harambat J, *et al.* Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol* 2016; 3: e537-46. doi:10.1016/S2352-3026(16)30125-9
8. Lowe EJ, Werner EJ. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in children and adolescents. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31 (6): 717-30.
9. Chang HJ, Kim HY, Choi JH, Choi HJ, Ko JS, Ha IS, *et al.* Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome complicated by intestinal perforation in a child with typical hemolytic uremic syndrome. *Korean J Pediatr* 2014; 57 (2): 96-9. doi: 10.3345/kjp.2014.57.2.96
10. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1035-50.
11. Zhang K, Lu Y, Harley KT, Tran MH. Atypical hemolytic uremic syndrome: a brief review. *Hematol Rep* 2017; 9 (2): 7053. doi: 10.4081/hr.2017.7053
12. Scheiring J, Andreoli SP, Zimmerhackl LB. Treatment and outcome of Shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (HUS). *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1749-60.
13. Picard C, Burtay S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)* 2015; 63 (3): 136-43. doi:10.1016/j.patbio.2015.03.001
14. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2018; 101 (4): 425-34. doi:10.1111/ejh.13107
15. Schapkaite E, Schickerling TM. The diagnostic challenge of acquired thrombotic thrombocytopenic purpura in children: case report and review of the literature. *Lab Med* 2018; 49 (3): 268-71. doi:10.1093/labmed/lmy015
16. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017; 129 (21): 2836-46. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857

17. Contreras E, de la Rubia J, Del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M; Grupo Español de Aféresis. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Med Clin (Barc)* 2015; 144 (7): 331.e1-331.e13. doi: 10.1016/j.medcli.2014.09.013
18. Nuñez Zuno JA, Khaddour K. Thrombotic thrombocytopenic purpura evaluation and management. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470585/>
19. Scully M, Goodship T. How I treat thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical haemolytic uraemic syndrome. *Br J Haematol* 2014; 164 (6): 759-66. doi: 10.1111/bjh.12718
20. Saha M, McDaniel JK, Zheng XL. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathogenesis, diagnosis and potential novel therapeutics. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (10): 1889-900. doi: 10.1111/jth.13764
21. Long B, Bridwell RE, Manchanda S, Gottlieb M. Evaluation and management of thrombotic thrombocytopenic purpura in the emergency department. *J Emerg Med* 2021; 61 (6): 674-82. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.07.045
22. Bouarich H, Fernández M.L, Blasco A. Microangiopatías trombóticas. *Medicine* 2019; 12 (82): 4823-30.
23. De la Rubia J, Contreras E, Del Río-Garma J. Púrpura trombótica trombocitopénica. *Med Clin (Barc)* 2011; 136 (12): 534-40. doi: 10.1016/j.medcli.2010.02.01
24. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371 (7): 654-66. doi: 10.1056/NEJMra1312353
25. Dutt T, Shaw RJ, Stubbs M, Yong J, Bailiff B, Cranfield T. Real-world experience with caplacizumab in the management of acute TTP. *Blood* 2021; 137 (13): 1731-40. doi: 10.1182/blood.2020007599
26. Tripiciano C, Zangari P, Montanari M, Leone G, Massella L, Garaboldi L. Case Report: Two cases of pediatric thrombotic thrombocytopenic purpura treated with combined therapy. *Front Pediatr* 2021; 9: 743206. doi: 10.3389/fped.2021.743206
27. Boudali J, Hallak B, Haec M, Sellier-Leclerc AL, Ulrich M, Coppo P. Immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura in childhood treated by caplacizumab, about 3 cases. *J Nephrol* 2022; 35 (2): 653-56. doi: 10.1007/s40620-021-00992-5
28. Bergstrand M, Hansson E, Delaey B, Callewaert F, De Passos Sousa R, Sargentini-Maier ML. Caplacizumab model-based dosing recommendations in pediatric patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Pharmacol* 2022; 62 (3): 409-421. doi: 10.1002/jcph.1991
29. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66 (1): 235-46. doi:10.1016/j.pcl.2018.09.011
30. Cavero T, Alonso M. Síndrome hemolítico urémico: estado actual. *Med Clin (Barc)* 2018; 151 (8): 329-35. doi:10.1016/j.medcli.2018.02.016
31. Nester CM. Multifaceted hemolytic uremic syndrome in pediatrics. *Blood Purif* 2013; 35 (1-3): 86-92. doi:10.1159/000346486
32. Goodship TH, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Conference participants. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91 (3): 539-51. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.005
33. Joseph A, Rafat C, Zafrani L, Mariani-Kurkdjian P, Veyradier A, Hertig 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 (9): e904-e911. doi: 10.1097/CCM.0000000000003292
34. Peco-Antić A. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* hemolytic uremic syndrome. *Srp Arh Celok Lek* 2016; 144 (11-12): 664-69. doi:10.2298/sarh1612664p
35. Dixon BP, Gruppo RA. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2018; 65 (3): 509-25. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.003
36. Yoshida YG, Kato H, Ikeda Y, Nangaku M. Pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26 (2): 99-110. doi:10.5551/jat.RV17026
37. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365 (9464): 1073-86. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71144-2
38. Bresin E, Rurali E, Caprioli J, Sanchez-Corral P, Frémeaux-Bacchi V, Rodríguez de Córdoba S, et al. European Working Party on Complement Genetics in Renal Diseases. Combined complement gene mutations in atypical hemolytic uremic syndrome influence clinical phenotype. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (3): 475-86. doi: 10.1681/ASN.2012090884
39. Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, Watkins SL, Murray KF, Christie DL, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics*. 2005; 115 (6): e673-80. doi: 10.1542/peds.2004-2236
40. Keir LS, Marks SD, Kim JJ. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: current molecular mechanisms and future therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 195-208. doi:10.2147/DDDT.S25757
41. Salvadori M, Bertoni E. Update on hemolytic uremic syndrome: Diagnostic and therapeutic recommendations. *World J Nephrol* 2013; 2 (3): 56-76. doi: 10.5527/wjn.v2.i3.56
42. de Ville de Goyet M, Detaille T, Godefroid N. Typical or atypical hemolytic uremic syndrome and the use of eculizumab: 4 illustrative cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (7): e459-e462. doi:10.1097/MPH.0000000000001449
43. Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Frémeaux-Bacchi V; French Study Group for aHUS/C3G. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8 (11): 643-57. doi:10.1038/nrneph.2012.214

44. Fakhouri F, Loirat C. Anticomplement treatment in atypical and typical hemolytic uremic syndrome. *Semin Hematol* 2018; 55 (3): 150-58. doi:10.1053/j.seminhematol.2018.04.009
45. Legendre CM, Licht C, Muus P, Greenbaum LA, Babu S, Bedrosian C, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-81. doi: 10.1056/NEJMoa1208981
46. Vaisbich MH. Hemolytic-uremic syndrome in childhood. *J Bras Nefrol* 2014; 36 (2): 208-20. doi:10.5935/0101-2800.20140032