

8

Capítulo

Microangiopatías trombóticas

Julio del Río Garma

PUNTOS CLAVE

- Desde el punto de vista clínico se entiende por microangiopatía trombótica (MAT) el síndrome constituido por anemia hemolítica microangiopática (AHMA) (esquistocitos en sangre), trombocitopenia por consumo y afectación orgánica en grado variable. Las MAT pueden ser primarias o secundarias a otras enfermedades o agentes patógenos.
- Las MAT primarias comprenden la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome urémico hemolítico (SUH). En la PTT la actividad de la proteasa ADAMTS13 es < 10 % de la normalidad y en el SUH y en las MAT secundarias es siempre > 10 %.
- La PTT adquirida se origina por anticuerpos anti-ADAMTS13 y la forma congénita se debe a mutaciones del gen ADAMTS13. El SUH por infección suele deberse a la toxina Shiga O157:H7 producida por *Escherichia coli*. El 40-60 % de los SUH atípicos (SUHa) presentan mutaciones de factores del complemento.
- La PTT adquirida se trata con recambios plasmáticos (RP) y corticoides. La PTT congénita, con infusión de plasma. El SUHa se trata con eculizumab y el SUH típico con tratamiento de soporte. En las MAT secundarias se trata la enfermedad causante.

INTRODUCCIÓN

El término microangiopatía trombótica (MAT) es anatómico-patológico y se emplean para describir una lesión celular endotelial de la microcirculación con edema o expansión del espacio subendotelial y trombos a nivel de la lesión. Los trombos obstruyen el flujo vascular y ocasionan hemólisis mecánica que propicia la aparición de esquistocitos, isquemia y daño tisular.

En el ámbito clínico, el término MAT se emplea por extensión para referirse a todos los síndromes con anemia hemolítica microangiopática (AHMA), trombocitopenia y daño orgánico (1,2).

Las MAT primarias tienen entidad propia y comprenden la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) congénita o adquirida y el síndrome urémico hemolítico (SUH), ya sea asociado a infección o a alteraciones del complemento.

La similitud clínica de PTT y SUH hizo que durante mucho tiempo se considerase que eran variantes de una misma enfermedad. Los conocimientos actuales permiten diagnosticarlas y tratarlas de forma particularizada. La tabla I recoge una clasificación fisiopatológica de las MAT, tanto primarias como secundarias.

Tabla I
Clasificación etiopatogénica de las MAT

	Enfermedad	Etiopatogenia
MAT primarias	PTT adquirida autoinmune	Déficit de actividad ADAMTS13 (< 10 %) debido a Ac anti-ADAMTS13
	PTT congénita	Déficit de actividad ADAMTS13 (< 10 %) debido a mutaciones del gen de ADAMTS13
	SUH por infección de <i>Escherichia coli</i> o <i>Shigella</i> productora de toxina Shiga. También <i>Streptococcus pneumoniae</i> , productora de neuraminidasa	Lesión del endotelio renal por toxina Shiga (neuraminidasa: mecanismo diferente)
	SUH atípico (SHUa)	Mutaciones de genes del complemento: FCH, FCI, FCB, PCM, THBD, C3. Ac anti-FH: por mutaciones de <i>FCHRI</i> y <i>FCHR3</i>
	MAT por alteraciones de coagulación	Mutaciones de DGKE, plasminógeno
	MAT por alteraciones metabólicas	Mutaciones de proteína causantes de AMMCHC
MAT secundarias	TPH, TOS, fármacos (quinina, mitomicina C, gemcitabina, cisplatino, interferón, inhibidores de FCEV, clopidogrel, inhibidores de calcineurina)	TPH, TOS: infecciones, quimioterapia, radiación e inhibidores calcineurina, EICH, activación de coagulación y C Fármacos: mecanismo inmune, idiosincrásico o dosis dependiente
	CID, síndrome HELLP, síndrome antifosfolípido catastrófico	Lesión microvascular por la enfermedad subyacente
	Enfermedades autoinmunes, <i>Rickettsia rickettsii</i> , virus, hongos	
	Esclerodermia, HTA maligna	
	Cáncer metastásico	Hemólisis mecánica por células tumorales

MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SUH: Síndrome urémico hemolítico; FCH, FCI, FCB: factores del complemento H, I y B; PCM: proteína cofactor de la membrana; THBD: trombomodulina; C3: factor 3 del complemento; DGKE: diacil glicerol cinasa; AMMCHC: aciduria metilmalónica con homocistinuria; TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos; TOS: trasplante de órgano sólido; FCEV: factor de crecimiento vascular endotelial; EICH: enfermedad del injerto contra huésped; C: complemento; HTA: hipertensión arterial.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS MAT

Púrpura trombótica trombocitopénica

La presencia de trombos en la PTT se debe del déficit grave (actividad < 10 % de la normalidad) de la proteasa ADAMTS13, responsable de la escisión de los multímeros de muy alto peso molecular (MMAPM) del factor von Willebrand (FvW) recién secretados por el endotelio. Los MMAPM tienen una capacidad agregante mucho mayor que los resultantes de la acción fisiológica de ADAMTS13. Cuando hay déficit de ADAMTS13, los MMAPM ocasionan agregación plaquetar espontánea en la microcirculación, formando trombos diseminados en todo el organismo (3) (Figura 1). El déficit de ADAMTS13 es causa necesaria, pero

no siempre suficiente, para producir un cuadro de PTT. Hay factores precipitantes como una cirugía, infección o cuadros inflamatorios, que desencadenan los episodios agudos. Muchos pacientes presentan sucesivas recurrencias provocadas por esos factores precipitantes.

PTT adquirida autoinmune

Es una enfermedad autoinmune. El déficit de ADAMTS13 se produce a causa de autoanticuerpos (Ac) de tipo IgG o IgA anti-ADAMTS13, que impiden su acción. La incidencia es de 4-6 episodios/10⁶ habitantes/año. Tiene su origen en la persistencia de linfocitos T autoinmunes con una afinidad baja-intermedia para ADAMTS13. Estos linfocitos se activan ante procesos inflamatorios o infecciosos e inducen la

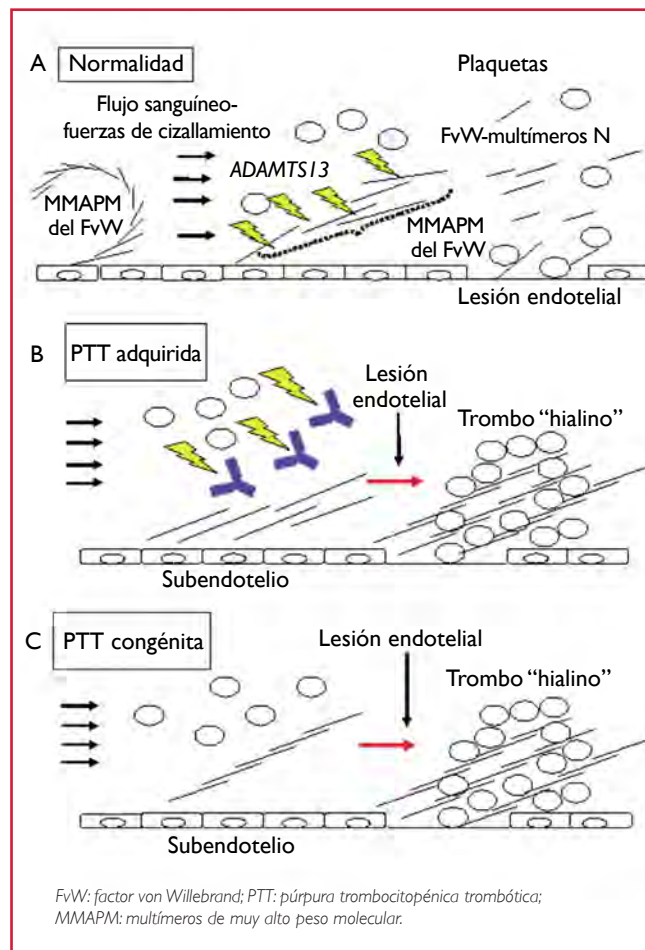


Figura 1. Fisiopatología de la PTT.

producción de anticuerpos monoclonales por los linfocitos B y las células plasmáticas (Figura 2). Se ha descrito una mayor frecuencia de los alelos HLA-DRB1*11 y HLA-DRB3*, lo que sugiere que aumentan el riesgo de desarrollo de PTT. En la PTT asociada a enfermedades autoinmunes o a la ingesta de ticlopidina también se detectan anticuerpos anti-ADAMTS13.

PTT congénita o síndrome de Upshaw-Schulman

Se produce por mutaciones homocigotas o doble heterocigotas del gen *ADAMTS13*, que provocan una actividad muy disminuida de forma constante, por alteración de su síntesis o su secreción. No se detectan anticuerpos anti-ADAMTS13. Supone el 5 % de las PTT. Se han descrito más de 150 mutaciones diferentes.

Síndrome urémico hemolítico

SUH asociado a infección

La variante más frecuente se debe a la acción de la toxina Shiga, liberada por *Escherichia coli* (STEC) O157:H7. La toxina produce una diarrea hemorrágica y, en la microcirculación renal, estimula la liberación de citocinas TNF-alfa, IL-1 e IL-6, e inhibe la acción de ADAMTS13. Esto conduce a la lesión del endotelio y a un estado protrombótico local que lleva a la formación de trombos, especialmente en el riñón (4). Solo el 5-15 % de los pacientes con gastroenteritis asociada a STEC desarrollan un SUH. Su frecuencia en niños < 5 años y en adultos es, respectivamente, 6 y 2 casos/10⁵ habitantes/año. También pueden ocasionar un SUH (sin diarrea) ciertas cepas de *Streptococcus pneumoniae*, por la acción de neuraminidasa.

SUH atípico (SUHa)

Se denomina así por no asociarse a infección con diarrea y por su agrupación familiar. Supone el 5-10 % de los SUH en niños, pero la proporción es mayor en adultos. En el 40-60 % de los casos se demuestran mutaciones de factores que regulan la vía alternativa del complemento y que causan una ganancia o una pérdida de su función (5) (Figura 3 y tabla II). Al fallar la regulación del complemento, cualquier estímulo inicial conduce a su activación excesiva, que conlleva la activación plaquetar, leucocitaria y endotelial, y la formación del complejo de ataque a la membrana en el endotelio. Esto induce lisis celular endotelial, aparición de trombos y microangiopatía, especialmente en el riñón.

Fisiopatología de las MAT secundarias

Los mecanismos fisiopatológicos de estas MAT se exponen en la tabla I. La MAT por trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) o TOS es especialmente compleja; se ha demostrado en algunos casos alteraciones subyacentes del complemento.

CLÍNICA DE LAS MAT

Las manifestaciones comunes son anemia hemolítica intravascular (aumento de bilirrubina indirecta y lactato deshidrogenasa [LDH], y haptoglobina indetectable), esquistocitos, trombocitopenia, Coombs directo negativo y afectación multiorgánica. El tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el fibrinógeno son normales. Puede aumentar el dímero D y los productos de degradación del fibrinógeno.

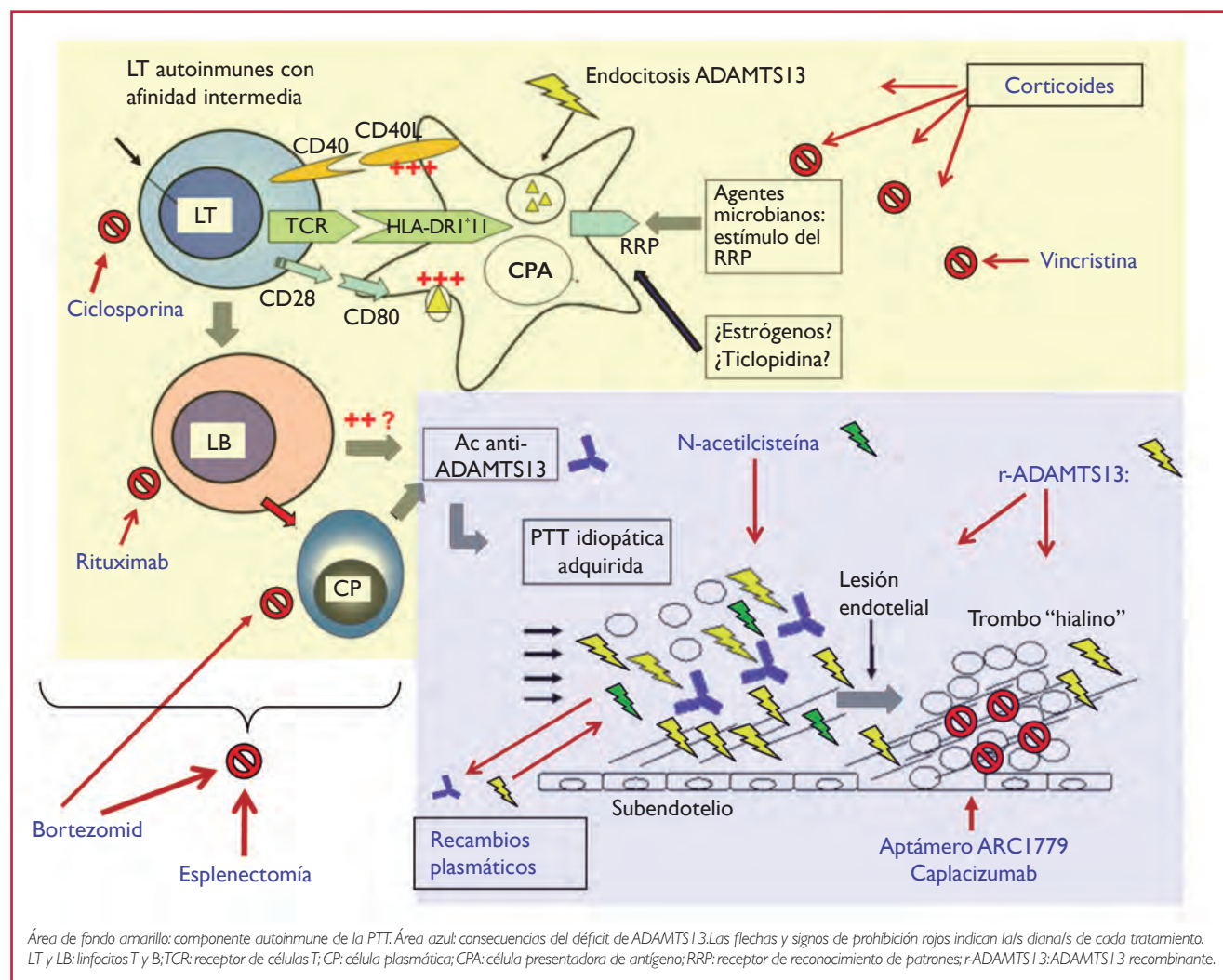


Figura 2. Modelo fisiopatológico y tratamiento de la PTT adquirida autoinmune.

PTT idiopática adquirida

La descripción clínica clásica ha sido la péntada de AHMA, trombocitopenia, fiebre, disfunción renal y alteraciones neurológicas, pero para su sospecha bastan las dos primeras. Las manifestaciones neurológicas son típicamente focales, fluctuantes y recurrentes. La afectación renal oscila entre el 10-75 %, pero es leve y transitoria. La implicación cardíaca es muy frecuente y causa importante de mortalidad temprana. Pueden existir dolor abdominal, náuseas y vómitos por isquemia intestinal. El curso natural sin tratamiento lleva a la muerte al 90 % de los pacientes. En la actualidad, con tratamiento, la mortalidad es menor del 10 %, más de la mitad en las primeras 24 horas, y se debe principalmente a eventos isquémicos (accidente cerebrovascular [ACV], accidente

isquémico transitorio [AIT], infarto agudo de miocardio [IAM] y arritmia). En los episodios agudos, la presencia de altos niveles de Ac anti-ADAMTS13 y niveles bajos del antígeno se asocian a una mayor mortalidad (6). Existen formas raras de debut, con solo clínica trombótica (ACV, IAM), o formas parciales (sin anemia, trombocitopenia o esquistocitos). Tras un episodio agudo, una gran parte de los pacientes tienen menor calidad de vida, depresión, trastornos de ansiedad o déficits neurocognitivos.

En las fases de remisión los Ac suelen desaparecer y se normaliza la actividad de ADAMTS13. Los pacientes que mantienen niveles bajos de actividad y títulos altos de inhibidor son más propensos a recaer. Un tercio de los supervivientes presenta una o más recaídas en su vida. La PTT idiopática adquirida también se presenta en la población pediátrica (< 18 años) y sus manifestaciones clínicas son similares a las del adulto.

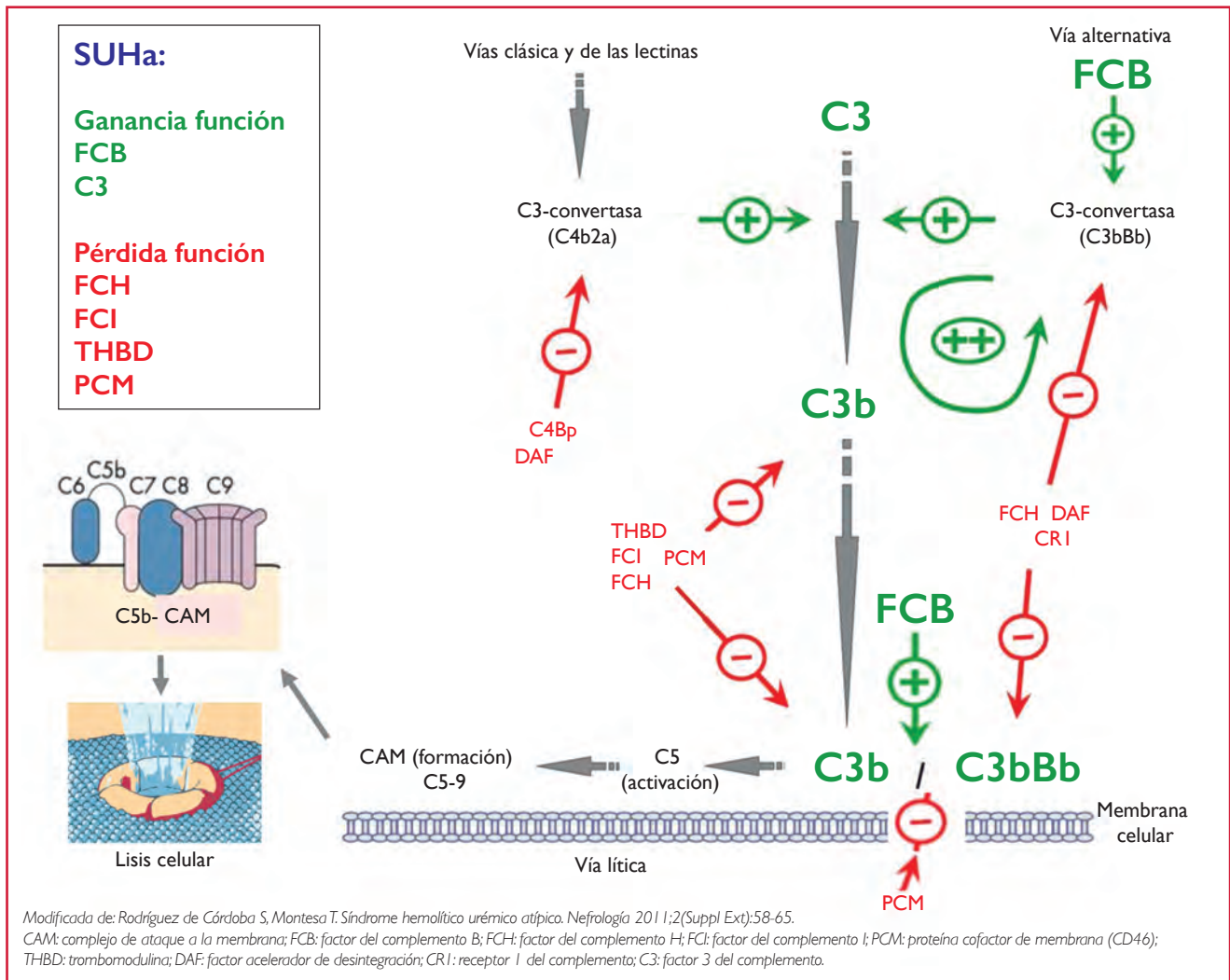


Figura 3. Fisiopatología del SUHa.

PTT congénita

La clínica es similar a la de la PTT adquirida pero, a diferencia de esta, la insuficiencia renal puede ser una manifestación predominante. Los pacientes cuyas mutaciones conllevan una menor actividad basal de ADAMTS13 debutan más precozmente y presentan más recurrencias (7). El 33-50 % de los pacientes sufren el primer episodio antes de los 5 años. En los neonatos, el único signo puede ser solo una ictericia neonatal severa. En la infancia, a veces solo tienen trombocitopenia, por lo que con frecuencia se han confundido con una PTI o un SUHa del niño. Hay individuos asintomáticos con ADAMTS13 menor del 5 %. Los portadores heterocigotos suelen tener niveles medios de actividad. En adultos es frecuente el debut con el embarazo. En esos casos se ha de monitorizar a la paciente y aportar la proteasa para llevarlo a término con éxito.

SHU asociado a infección

Cursa en episodios agudos aislados y puede ser endémico o epidémico. Hay casos con diagnóstico tardío, con plaquetas normales y anemia residual. Suele haber una recuperación completa en el episodio agudo, pero un 25 % presenta secuelas renales a largo plazo. La muerte o la insuficiencia renal crónica (IRC) terminal ocurren en el 12 % de pacientes. Los episodios en los adultos suelen ser más severos que en niños.

SHU atípico o familiar

La edad de presentación tiene una distribución bimodal: en los primeros años (sobre todo) o en la tercera década. La mayoría de los casos ocurre en grupos familiares, pero hay

Tabla II
Mutaciones de factores del complemento en el SUHa y otras MAT

Mutación	Frecuencia (%)	Mortalidad o ERT en 1.º año (%)
FCH	20-30	50-70
PCM (CD46)	10-15	0-6
FCI	2-12	50
FCB	1-2	50
C3	10	60
Ac anti-FCH (asociado a delección homocigota de FCHRI - FCHR3)	5-10	30-40
Trombomodulina	0-5	50
DGKE	Desconocido	Desconocido
Mutaciones combinadas	2-9	40
Ninguna de las anteriores	40-50	20-40

ERT: enfermedad renal terminal; FCH, FCI, FCB: factores del complemento H, I, y B; FCHRI - FCHR3: regiones 1 y 3 del gen del FCH; DGKE: diacil glicerol cina-sa; PCM: proteína cofactor de membrana (CD46).

casos esporádicos, ya que la penetrancia es incompleta. El cuadro clínico se caracteriza por AHMA, trombocitopenia y fracaso renal agudo. El debut suele ser abrupto, pero en un 20 % de los pacientes es progresivo (semanas, meses) con anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal conservada. La afectación neurológica ocurre en el 20 % de los pacientes. Es frecuente la hipertensión arterial de origen renal. La activación del complemento produce un aumento de la permeabilidad vascular, que provoca en un tercio de los casos derrame pleural o pericárdico, ascitis, anasarca e incluso edema cerebral o pulmonar.

La evolución natural es mucho peor que en el SHU típico, con una mortalidad durante el primer episodio del 10-15 % y riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica terminal (IRct) hasta en el 50 % de los casos con el primer episodio agudo (Tabla II). De modo análogo a la PTT congénita, algunos pacientes son asintomáticos hasta que se exponen a factores desencadenantes.

Clínica de otras MAT

Las mutaciones de DGKE debutan en el primer año de vida con hipertensión arterial (HTA), hematuria, proteinuria y, finalmente, insuficiencia renal. Las MAT por aciduria metilmalónica con

homocistinuria también se manifiestan temprano y cursan con hemólisis, hematuria y proteinuria que lleva a IRct. Es más rara la trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO DE LAS MAT

Diagnóstico de las MAT

El diagnóstico es clínico (Figura 4) y se establece ante la presencia de anemia hemolítica, esquistocitos en sangre periférica y trombocitopenia. La prueba de Coombs directa negativa excluye el síndrome de Evans. Hay cuadros que no son propiamente MAT, por estar ausente alguno de los datos clínicos: las válvulas cardíacas mecánicas y los angiomas causan anemia moderada y esquistocitos, pero no trombocitopenia; la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y las infecciones virales causan anemia y trombocitopenia, pero no con esquistocitos.

Diagnóstico diferencial de las MAT

- Muchas MAT se diagnostican por las pruebas diagnósticas y el trasfondo clínico: metástasis tumorales, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome antifosfolípido catastrófico, vasculitis, enfermedades autoinmunes, HTA maligna, preeclampsia, síndrome HELLP. Descartando todo lo anterior estaremos probablemente ante una PTT o un SUH.
- En el diagnóstico diferencial entre PTT y SUH ayudan los datos al debut del episodio: una trombocitopenia $> 30 \times 10^9/\text{ml}$ y una creatinina $> 2 \text{ mg/dl}$ orientan hacia un SUH; una trombocitopenia $< 20 \times 10^9/\text{ml}$ sin afectación renal, a una PTT. También nos orienta la respuesta de la enfermedad a los recambios plasmáticos (RP): si responde en los primeros días, se refuerza la sospecha de PTT (o de SUH por Ac antifactor H); si no responde, es más probable un SUHa u otra MAT.
- El diagnóstico definitivo de PTT se establece con una actividad de ADAMTS13 $< 10 \%$. Si además se detectan anticuerpos inhibidores, es de tipo adquirida-autoinmune. Si no se detectan Ac, se sospechará una PTT congénita. Las PTT congénitas y los SHUa por alteración del complemento se confirman al hallar mutaciones en el gen de ADAMTS13 o de los factores del complemento, respectivamente (Tabla II).
- El diagnóstico de un SUH asociado a infección se hace en muestra de heces por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del *E. Coli* O157:H7 y de otras cepas. Además, se puede detectar en suero Ac antilipopolisacáridos de los serotipos más prevalentes.

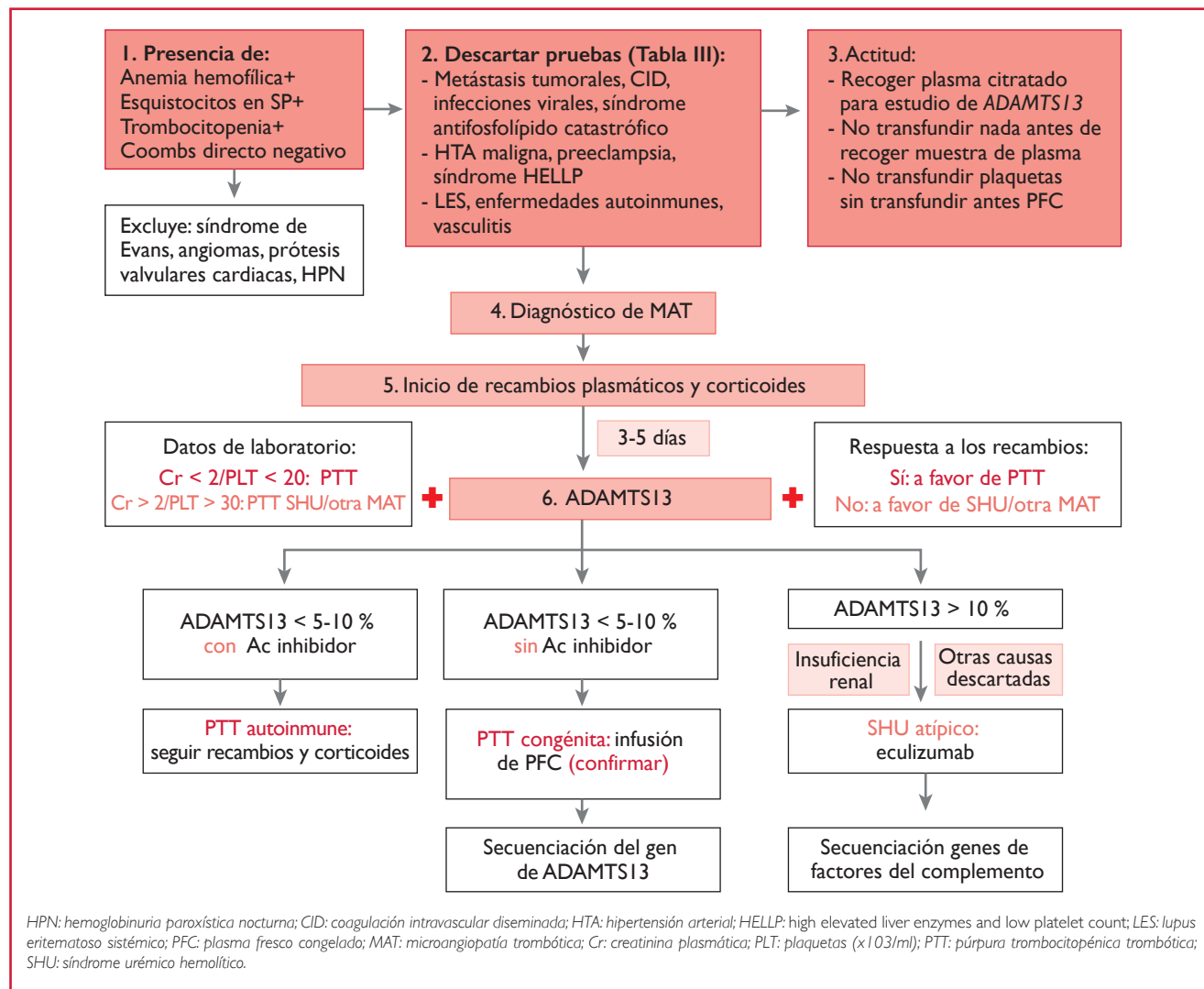


Figura 4. Enfoque y diagnóstico diferencial de las MAT.

Pruebas diagnósticas de las MAT

Se muestran en la tabla III (8).

Estudio de ADAMTS13

La actividad de ADAMTS13 se expresa en porcentaje (valores N: 90-110). La detección de anticuerpos anti-ADAMTS13 se realiza con test ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) o FRET (medición de fluorescencia en sustrato cromogénico) y se expresa en U/ml. También se puede medir su capacidad inhibitoria sobre la proteasa en unidades Bethesda. El antígeno interesa cuantificarlo ante la sospecha de una PTT congénita, para ver si afecta a la expresión o a la función de la proteasa.

TRATAMIENTO DE LAS MAT

Púrpura trombótica trombocitopénica adquirida

- La PTT es una urgencia hematológica (9), por lo que se debe iniciar el tratamiento con recambios plasmáticos (RP) en cuanto haya una sospecha razonable, aunque aún no se disponga de los resultados de ADAMTS13 (tarda de 2 a 7 días). En caso de no poder iniciar el RP de inmediato, se infunde plasma a dosis de 25-30 ml/kg.
- El tratamiento tiene dos vertientes principales: una dirigida al componente autoinmune y otra a corregir el déficit de ADAMTS13 y sus consecuencias (Figura 2).

Tabla III
Pruebas para el diagnóstico de las MAT

Pruebas cuyos resultados se obtienen en general de urgencia:

- Hemograma completo, reticulocitos; frotis de sangre periférica, prueba de Coombs directa
- TP, TTPa, fibrinógeno, dímero D y PDF
- Creatinina, bilirrubina total e indirecta, ASAT, ALAT, LDH

Pruebas cuyos resultados se obtienen en general en días:

Generales:

- Haptoglobina; serología VIH, VHB y VHC; ANA, anti-ADN, ENA, vitamina B12

Específicas de MAT:

- ADAMTS13: actividad y anticuerpos, antígeno e inhibidor
- Complemento: C3, C4, CH50, factor I, factor H, factor B, PCM (CD46)
- Homocisteína en plasma y niveles plasmáticos y urinarios de ácido metilmalónico
- Detección toxina Shiga en heces o en cultivo de heces o Ac antilipopolisacárido en suero

Pruebas cuyos resultados se obtienen en general en semanas:

- Estudio de genes de proteínas del complemento
- Anticuerpos anti factor H

TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; PDF: productos de degradación del fibrinógeno; ALAT: glutamato-oxalacetato transferasa; ASAT: aspartato amino transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; VHB: Virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la insuficiencia humana; ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: extractable nuclear antigen.

Criterios de la respuesta en la PTT adquirida

Es importante conocerlos para valorar la eficacia de cada opción terapéutica. El concepto de "refractariedad" es difícil de definir debido al curso impredecible de la enfermedad. Además, muchas publicaciones usan criterios distintos entre sí. Se están iniciando esfuerzos para unificarlos. Se exponen en la tabla IV (2).

Tratamiento de primera línea (Figura 5)

- *Recambios plasmáticos (RP)*: su mecanismo de acción corrige las consecuencias de los anticuerpos anti-ADAMTS13: repone ADAMTS13 y retira los anticuerpos. Los RP por sí solos consiguen casi un 70 % de remisiones clínicas (10). El volumen de recambio inicial es de 1-1,5 plasmemias (40-60 ml/kg) diarias hasta normalizar los parámetros clínicos, y luego proseguir con 1 volemia plasmática. En caso de riesgo vital, se puede incrementar la frecuencia de los RP a cada 12 horas. Los RP se deben continuar realizando diariamente hasta 2-3 días después de alcanzar la respuesta estable; luego se espacian durante 1-2 semanas, para evitar exacerbaciones, hasta suspenderlos. El fluido de reposición ha de ser plasma fresco congelado (PFC). No hay estudios

aleatorizados que demuestren la superioridad de ninguna modalidad de inactivación viral sobre el PFC no tratado, pero se ha observado menor rapidez de respuesta con PFC inactivado con azul de metileno (11). El sobrenadante de crioprecipitado tampoco ha demostrado mayor eficacia que el PFC.

- *Corticoides*: se han demostrado eficaces en un estudio aleatorizado (12). La dosis habitual es 1 mg/kg/día de prednisona, o el equivalente de metilprednisolona. Puede aumentarse a 2-3 mg/kg/día en caso de mala respuesta. Tras obtenerse la remisión, se han de ir reduciendo la dosis muy lentamente (3-6 meses).
- *Antiagregantes*: están contraindicados porque incrementan las hemorragias sin que haya evidencia de eficacia clínica.
- Las *transfusiones de plaquetas* se consideran contraindicadas desde hace tiempo por publicaciones antiguas en las que se observaba exacerbación de la clínica o un desenlace fatal. Sin embargo, varias series actuales no muestran diferencias de la mortalidad, ni de alteraciones neurológicas entre los pacientes que reciben plaquetas y los que no (13). Parece razonable transfundir plaquetas si hay clínica hemorrágica o como profilaxis de un procedimiento invasivo (catéter central). Algunos clínicos infunden PFC antes de las plaquetas, a dosis de 10-20 ml/kg, para aportar ADAMTS13.

Tabla IV
Criterios de respuesta en la PTT adquirida (autoinmune)

Respuesta estable	Ausencia de signos y síntomas atribuibles a la PTT y normalización de los parámetros de laboratorio (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y LDH sérica) durante 3 o más días tras el último RP
Remisión	Respuesta estable mantenida con duración superior a 30 días tras el último RP
Exacerbación	Pérdida de la respuesta estable ≤ 30 días desde el último RP
Recaída	Pérdida de la remisión > 30 días tras el último RP
Refractariedad (hay varias definiciones posibles)	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de mejoría de la cifra plaquetar ($< 50 \times 10^9/l$), de la clínica asociada y/o la LDH $> 1,5$ de lo normal en los 5 primeros días de RP - Exacerbación tras una respuesta inicial - Retraso prolongado en alcanzar respuesta estable ($> 14-21$ días)
Refractariedad severa	Cifra plaquetar $< 30 \times 10^9/l$ en los 5 primeros días de RP

*Las exacerbaciones se consideran parte del mismo episodio de PTT, mientras que las recaídas son episodios independientes.
LDH: lactato deshidrogenasa; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; RP: recambio plasmático.*

Tratamientos de segunda línea (Figuras 2 y 5)

- **Rituximab:** es eficaz con 2-4 dosis semanales de 375 mg/m^2 tanto en las PTT refractarias a RP como en las recaídas (14). En pacientes con niveles de actividad de ADAMTS13 $< 6\%$ y un título alto de anticuerpos inhibidores, aun en ausencia de clínica, ha mostrado una reducción en las recaídas (15). Se ha propuesto su uso precoz en aquellos pacientes con alto riesgo de mortalidad (afectación neurológica y/o cardíaca). Suele administrarse al finalizar cada procedimiento de RP. Se han probado dosis más bajas de las habituales con éxito, pero es preciso confirmar su eficacia.
- La **ciclosporina** han mostrado eficacia en casos refractarios a RP a dosis de 2-3 mg/kg/día y permite la recuperación de ADAMTS13 y la desaparición de inhibidores. También previene recaídas mientras se administra.
- La **vincristina**, más usada en la era prerituximab, se ha mostrado también útil en pacientes refractarios a los RP, con 3-4 dosis semanales de 1 mg o $1,4 \text{ mg/m}^2$.
- La **esplenectomía** se realiza con menos frecuencia por ser cruenta, por producir inmunosupresión de por vida y por la disponibilidad actual de rituximab, pero se ha usado con éxito en casos refractarios incluso al rituximab y como prevención de recidivas (16).

Nuevas líneas terapéuticas

- **Bortezomib:** su mecanismo de acción es la eliminación de las células plasmáticas CD20- que persisten en bazo y médula ósea (MO), la depleción de las células

autorreactivas T Helper y la interferencia en la presentación del antígeno. Se ha usado con un número variable de dosis de 1,4 o 1 mg/m², consiguiendo una disminución rápida de anticuerpos y respuestas mantenidas (17).

- La **N-acetilcisteína** se ha propuesto debido a que reduce los puentes disulfuro de los multímetros del FvW, pero no se ha probado aún su eficacia.
- El **ADAMTS 13 recombinante** se encuentra en estudios de fase I; los ensayos en laboratorio con muestras de PTT congénitas y adquiridas muestran que restaura la normalidad de la proteasa en las muestras problema.
- Los **inhibidores del receptor plaquetar Gp IIb/IIIa** impiden la unión de las plaquetas al FvW, evitando así la agregación plaquetar. Tienen una vida media corta y requieren dosis diarias. El aptámero ARC1779 se ha probado con éxito en un paciente grave y refractario a todo el arsenal terapéutico. El caplacizumab, junto a los RP, redujo la mortalidad en un subanálisis de un ensayo clínico reciente (18). No interviene sobre el componente autoinmune, pero será interesante comprobar su eficacia como terapia coadyuvante en los casos refractarios primarios o con clínica grave.

Púrpura trombótica trombocitopénica congénita

Se trata con infusión de plasma, que aporta ADAMTS13. Los episodios agudos se tratan con dosis de 15-20 ml/kg diariamente. Como profilaxis, se usa la misma dosis cada 2 semanas. Para evitar reacciones alérgicas al plasma se pueden usar concentrados de factor VIII con alto contenido de ADAMTS13 (BPL 8Y® o Koate® VR-DVI) a dosis de 20-30 IU/kg 2 veces por semana (19).

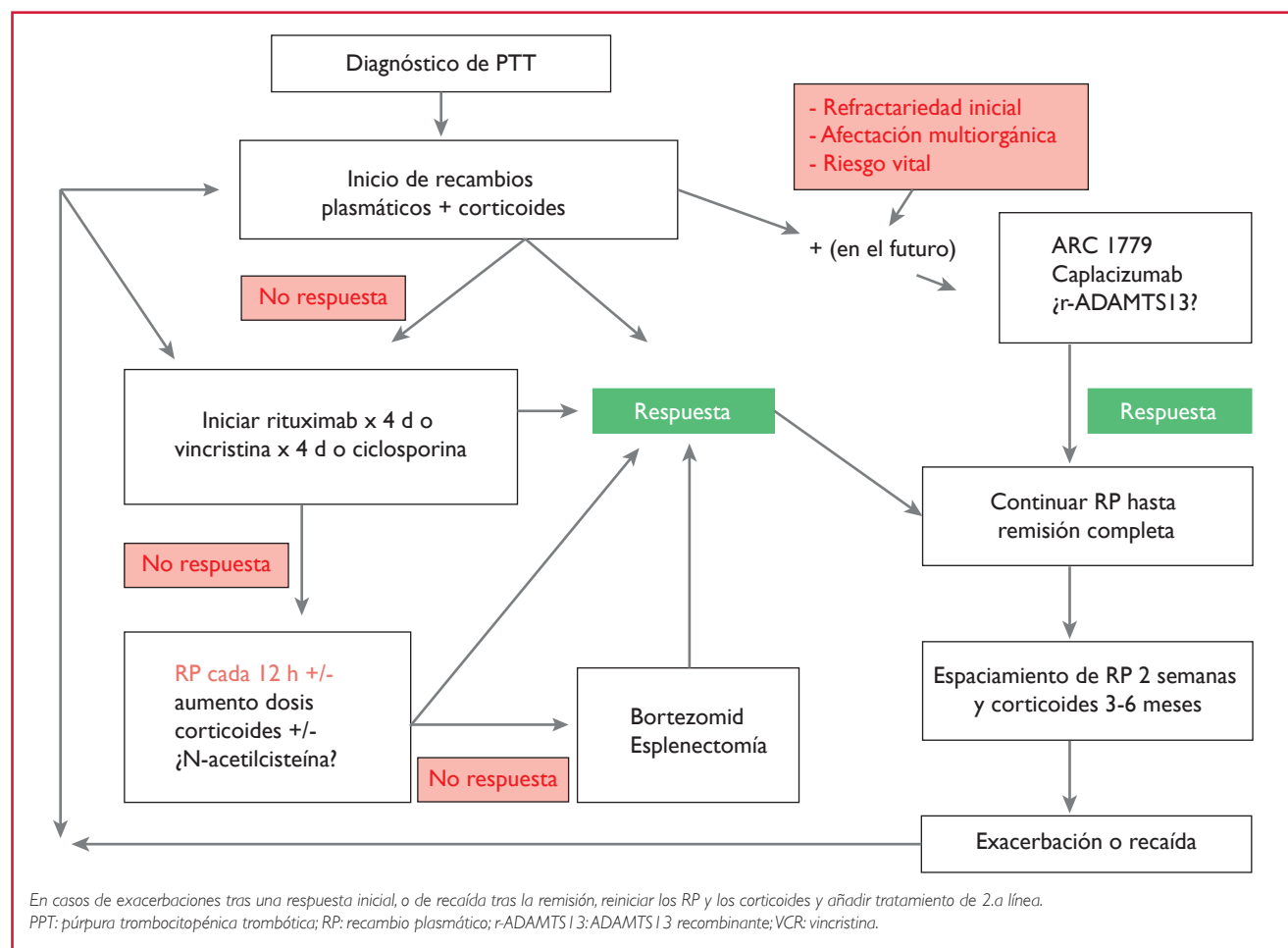


Figura 5. Algoritmo terapéutico de la PTT adquirida autoinmune.

Síndrome urémico hemolítico asociado a infección por *E. Coli*

El tratamiento fundamental es de soporte, incluyendo la hemodiálisis. El uso de antibióticos es objeto de controversia. Los recambios plasmáticos no están indicados.

Síndrome urémico hemolítico atípico

Recambios plasmáticos

Hasta hace poco se usaban en primera línea, pero la tasa de respuesta era pobre. La American Society for Apheresis (ASFA) los recomienda en general como categoría II (segunda línea). En las mutaciones de MCP se consideran como categoría IV (la MCP no es un factor lábil); y en los SUH por Ac antifactor H es categoría I (primera línea) junto con inmunosupresores.

Eculizumab

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la conversión de C5 a C5a. Ha supuesto una mejora radical en el pronóstico de los SUHa, con mutaciones del complemento o sin ellas (20). Permite suspender el tratamiento con PFC entre el 88 y el 100 % de los pacientes, con desaparición de la actividad de la enfermedad, y recuperando algunos la función renal. Es preciso vacunar a los pacientes frente a *Neisseria meningitidis* antes de su uso. En niños, si no se dispone de esa vacuna, se recomienda profilaxis antibiótica y vacunación frente a *Haemophilus influenzae* y *neumococo*.

Tratamiento de otras formas de MAT

- Las MAT secundarias se manejan tratando la enfermedad de base o retirando el fármaco causante. Los casos de MAT asociadas a enfermedades autoinmunes o

a ticlopidina se tratan con RP, dado que se asocian a Ac anti-ADAMTS13.

- Las MAT por alteraciones de DGKE o plasminógeno no responden a eculizumab. La eficacia de la infusión de plasma es dudosa. Las causadas por aciduria metilmalónica con homocistinuria o déficit de vitamina B12 se tratan con vitamina B12.
- En la MAT asociada al TPH, la primera medida a tomar es sustituir los inhibidores de la calcineurina por otros inmunosupresores (micofenolato mofetil, esteroides). Por sí sola, esta medida resuelve muchas MAT postrasplante. Se han usado diversos tratamientos de forma empírica y ninguno se ha demostrado útil. Los RP tienen una indicación de categoría III de la ASFA (no están establecidos y su indicación debe individualizarse). Algunos casos han respondido al eculizumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev* 2014;28(4):187-97.
2. Scully M, Cataland S, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, Kremer Hovinga J, et al; International Working Group for Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost* 2017;15(2):312-22.
3. Sadler JE. What's new in the diagnosis and pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015: 631-6.
4. Bitzan M, Bickford BB, Foster GH. Verotoxin (Shiga toxin) sensitizes renal epithelial cells to increased heme toxicity: possible implications for the hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2334-43.
5. Franchini M. Atypical hemolytic uremic syndrome: from diagnosis to treatment. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):1679-88.
6. Alwan F, Vendramin C, Vanhoorelbeke K, Langley K, McDonald V, Austin S, et al. Presenting ADAMTS13 antibody and antigen levels predict prognosis in immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;130(4):466-71.
7. Lotta LA, Wu HM, Mackie IJ, Noris M, Veyradier A, Scully MA, et al. Residual plasmatic activity of ADAMTS13 is correlated with phenotype severity in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2012;120(2):440-8.
8. Contreras E, de la Rubia J, del Río Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group. *Med Clin (Barc)* 2015;144(7):331.e1-331.e13.
9. Pereira A, Mazzara R, Monteagudo J, Sanz C, Puig L, Martínez A, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: a multivariate analysis of factors predicting the response to plasma exchange. *Ann Hematol* 1995;70(6):319-23.
10. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al. Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *New Engl J Med* 1991;325:393-7.
11. Del Río-Garma J, Álvarez-Larrán A, Martínez C, Muncunill J, Castellà D, de la Rubia J, et al. Methylene blue-photoactivated plasma versus quarantine fresh frozen plasma in thrombotic thrombocytopenic purpura: a multicentric, prospective cohort study. *Br J Haematol* 2008;143(1):39-45.
12. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991;325(6):398-403.
13. Swisher KK, Terrell DR, Veseley SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, George JN, et al. Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion* 2009;49:873-87.
14. De la Rubia J, Moscardó F, Gómez MJ, Guardia R, Rodríguez P, Sebrango A, et al. Efficacy and safety of rituximab in adult patient with idiopathic relapsing or refractory thrombotic thrombocytopenic purpura: results of a Spanish multicenter Study. *Transf Apher Science* 2010;43:299-302.
15. Westwood JP, Webster H, McGuckin S, McDonald V, Machin SJ, Scully M, et al. Rituximab for thrombotic thrombocytopenic purpura: benefit of early administration during acute episodes and use of prophylaxis to prevent relapse. *J Thromb Haemost* 2013;11:481-90.
16. Kappers-Klunne MC, Wijermans P, Fijnheer R, Croockewit AJ, van der Holt B, de Wolf JT, et al. Splenectomy for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2005;130(5):768-76.
17. Patriquin CJ, Thomas MR, Dutt T, McGuckin S, Blombery PA, Cranfield T, et al. Bortezomib in the treatment of refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2016;173(5):779-85.
18. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, de Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2017;15(7):1448-52.
19. Scully M, Thomas M, Underwood M, Watson H, Langley K, Camilleri RS, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood* 2014;124(2):211-9.
20. Legendre CM, Licht C, Loirat C. Eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013;369:1379-80.