



Síndrome hemolítico urémico atípico

>>> Existen numerosos trabajos sobre el Síndrome urémico hemolítico (SUH), pero pocos sobre el Síndrome urémico hemolítico atípico (SUHa), es una afección rara, pero requiere de diálisis en la mayoría de los pacientes afectados. En el siguiente trabajo se aborda la patogenia, que involucra al sistema de complemento, el cuadro clínico y la correcta clasificación

>>> AUTORES

Rodrigo A. Sepúlveda, Rodrigo Tagle, Aquiles Jara

Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina.
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago, Chile.

Los autores declaran que no hubo aportes financieros externos en la realización de esta revisión, ni conflictos de intereses. Trabajo no recibió financiamiento.

>>> CORRESPONDENCIA

Rodrigo Sepúlveda Palamara
Diagonal Paraguay 362,
Departamento de Nefrología.,4° piso.
E-mail: rrsepulveda@uc.cl

>>> RESUMEN

El síndrome urémico hemolítico atípico (SHUa) es una microangiopatía trombótica rara, caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y compromiso renal. Causa enfermedad renal terminal que requiere diálisis en la mayoría de los pacientes.

Afecta principalmente a adultos jóvenes (al contrario de lo que se pensaba hace años). Cuando SUHa es primario, la causa es una mutación genética en la vía alternativa del complemento. En cambio, el SUHa secundario es causado por factores externos que desencadenan la enfermedad por sí mismos o en combinación con una vulnerabilidad genética. Es el tipo de mutación que determina la severidad de la enfermedad, pronóstico, respuesta al tratamiento y trasplante renal. Avances en la comprensión de las enfermedades renales asociadas con defectos del complemento y el desarrollo de terapias biológicas específicas cambió el curso de esta enfermedad.

Eculizumab está aprobado internacionalmente para el tratamiento del SUHa primario. Su acción inhibitoria en la cascada del complemento conduce a la remisión hematológica y restauración de la función renal. Presentamos una revisión de SUHa detallando su etiología, patogenia, presentación clínica, diagnóstico y

tratamiento.

Palabras clave: Síndrome urémico hemolítico atípico; Sistema complementario; Proteínas; Síndrome urémico hemolítico

>>> INTRODUCCIÓN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) se caracteriza por la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y falla renal aguda. La principal causa es la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (O157:H7, O111:H8, O103:H2, O104:H4)(1). La infección por *E. coli* productora de toxina Shiga ocasiona 90% de los casos de SHU (SHU-ECTS), siendo una patología principalmente infantil con buen pronóstico (> 80% recupera función renal)(2). Sin embargo, como existían SHU no producidos por esta infección (10% en población infantil), que además se caracterizaban por mal pronóstico, se denominó a estos

 **Medix
Biochemica**

**Test rápido, sin dieta previa y de un solo paso,
para detección de Sangre Oculta en Materia Fecal**

**Prueba inmunocromatográfica Actim® Fecal Blood Test
para detectar sangre oculta en materia fecal. Método
rápido, de fácil uso e higiénico. Específico para
hemoglobina humana, no requiere dieta previa. El kit
incluye todo el material requerido para el ensayo.**

actim®
FECALBLOOD



Actim® Fecal Blood

Allende 3274 (C1417BMV)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (54 11) 4639 3488
Fax: (54 11) 4639 6771
etcventa@etcint.com.ar
www.etcint.com.ar

 **etc**
internacional

cuadros SHU atípico (SHUa)(3).

El SHUa tiene una incidencia anual de 0,5-2 casos por millón de habitantes(3), siendo la forma más común de SHU en adultos(4). Sus consecuencias son catastróficas: 5-25% de mortalidad y 50% desarrollan enfermedad renal crónica terminal(ERCT) solo durante la fase aguda, proporción que aumenta en el tiempo(5).

La patogenia del SHUa corresponde a una microangiopatía trombótica (MAT). MAT es un concepto histopatológico(6), pero clínicamente se caracteriza por anemia, trombocitopenia y falla orgánica(7). En el SHU, el compromiso orgánico se limita o predomina en el riñón. El SHUa se caracteriza por una activación anómala del complemento que provoca lesión endotelial, y así, activación de la hemostasia primaria y secundaria.

Como la definición inicial de SHUa fue “SHU no producido por toxina Shiga”, se incluyeron causas que no presentaban como evento principal la activación del complemento. Actualmente se considera al SHUa como una patología de la vía alterna del complemento, siendo primario cuando el defecto es genético. Las causas secundarias de SHUa pueden activar el complemento por sí mismas, o actuar como condiciones amplificadoras del complemento (CAC) sobre una vulnerabilidad genética (Tabla 1). Es decir, para que se desarrolle una MAT es necesario superar un “umbral” que desencadena activación intravascular de la hemostasia, si esta activación se manifiesta pre- dominantemente con daño renal, será un SHU. Si la causa es exclusivamente mediada por defectos genéticos del complemento el diagnóstico es SHUa primario, si la etiología exclusiva es otra condición (como las CAC), será un SHUa secundario. Sin embargo, este “umbral” de MAT puede lograrse con la suma de defectos genéticos y CAC, que es la forma más frecuente en la práctica clínica (SHUa primario más CAC).

Sistema del complemento

Conjunto de proteínas plasmáticas sintetizadas en el hígado que participan de la inmunidad innata. Tiene múltiples funciones, como contribuir a la respuesta inflamatoria (anafilotoxinas), opsonización (C3b), eliminación de complejos inmunes y promover la lisis celular mediante la formación del complejo de ataque de

membrana(CAM)(8). El CAM se produce por 3 vías: clásica, alterna y vía de las lectinas(Figura 1).

Las vías clásica y de las lectinas requieren un estímulo externo para ser activadas. La vía clásica inicia con la unión de C1q a la porción Fc de un anticuerpo (IgG o IgM) unido a su respectivo antígeno. Las lectinas son proteínas que se unen a azúcares específicos como residuos de manosa pertenecientes a la superficie de bacterias.

>> Tabla 1. Causas de Síndrome Hemolítico Urémico atípico

SHUa Primario
Mutación Factor H (CFH) y proteínas relacionadas (CFHR)
Mutación Proteína Cofactor de Membrana (MCP)
Mutación C3
Mutación Factor I (CFI)
Mutación Factor B (CFB)
Mutación Trombomodulina (THBD)
Anticuerpos contra CFH
SHUa Secundario y Condiciones Amplificadoras del Complemento (CAC)
Infecciones:
- Virus (Influenza, Hepatitis A y B, VIH, Epstein Barr, Dengue, Citomegalovirus, Varicela zóster, Norovirus, Parvovirus B19)
- Bacterias (<i>Streptococo pneumoniae</i> , <i>Boerdetella</i> , <i>C. difficile</i> , <i>Mycoplasma</i>)
- Parásitos (<i>Plasmodium</i> , <i>Toxoplasma</i>)
Vacunas (Hepatitis B)
Neoplasias (pulmón, páncreas, gástrico, linfoma, mama, ovario)
Pancreatitis aguda
Embarazo, HELLP, puerperio
Enfermedades autoinmunes (LES, SAF, esclerodermia, vasculitis ANCA)
Trasplante de órgano sólido o hematopoyético, isquemia-reperfusión, muerte cerebral
Hipertensión maligna
Drogas (cisplatino, vincristina, gemcitabina, contraceptivos orales, clopidogrel, interferón, heroína, cocaína)

En cambio, la vía alterna tiende a activarse espontáneamente por lo que es necesario un control de esta. Un fallo en sus mecanismos de control producirá SHUa.

El factor C3 del complemento puede sufrir hidrólisis en forma espontánea (C3h) mientras se encuentra en circulación. C3h se asocia al factor B y factor D, formando el complejo C3hBb. Este último tiene actividad “C3 convertasa”, generando C3a y C3b. El primero actúa como anafilotoxina, el segundo se adhiere a membranas celulares (endotelio, bacterias, etc.). C3b también se asocia a los factores B y D, conformándose el complejo C3bBb en las membranas celulares. Este último

sustancias polianiónicas) y de agentes protectores de membrana (DAF, CD59 y THBD), motivo por el cual es más vulnerable a la activación del complemento(9).

Cuadro clínico

El SHUa se caracteriza por una tríada: anemia hemolítica microangiopática no inmunológica, trombocitopenia y falla renal aguda. Diferentes patologías tienen presentación similar: SHU-ECTS, púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y otras MAT no mediadas por activación primaria del complemento.

El cuadro clínico es brusco, pero en 20% se manifiesta insidiosamente: anemia subclínica, trombocitopenia fluctuante y función renal preservada. Presentaciones atípicas se caracterizan por ausencia de trombocitopenia (15%), ausencia de anemia (6%), preservación de la función renal (17%), síndrome nefrótico o hipertensión arterial maligna.

La trombocitopenia raramente es grave y el riesgo de sangrado es mínimo(4,10-12). El grupo etario afectado por SHUa es controversial; se describía que predominaba en menores de 18 años, aunque 12-50% de los casos ocurre en mayores de 25 años (incluso hasta 83 años)(11). Otras cohortes lo clasifican como una enfermedad propia de adultos (58% de los casos)(13). La relación mujer:-hombre es 1:1 en población infantil, pero en adultos predomina en mujeres. El 70% de los infantes presentan su primer episodio antes de los 2 años. Un SHU en lactantes menores de 12 meses es sugerente de SHUa(5).

En SHUa primario se documenta un evento gatillante en 39-70%, siendo lo más frecuente infecciones gastrointestinales, respiratorias y embarazo/puerperio(10). Una MAT o un síndrome HELLP durante el embarazo y puerperio, frecuentemente tienen de base un SHUa(4,7).

La afección extrarrenal ocurre en 20% de los casos y los órganos más comprometidos son: corazón, intestino, páncreas, pulmones y encéfalo(10). Hasta 30% puede presentarse con diarrea, por lo que no es útil para diferenciar con SHU-ECTS(3). Los niveles de C3 son bajos solo en 36% de los casos(10).

Luego de un primer cuadro, el riesgo de recaída es 30% en adultos, incluyendo los que no tienen mutación demostrable. De los pacientes que recurren, 90% lo hace el primer año y posterior a este período el riesgo baja a 20-25%(12).

El pronóstico es malo, 59% de los niños y 81% de los adultos requieren diálisis al momento de presentación y la mortalidad, en el período agudo, se ha descrito en 0,8% para adultos y 6,7% en infantes. Al cabo de 3 a 5 años, 50% de los infantes y 70% de los adultos estarán muertos o dependientes de diálisis(10,14).

Genética en SHUa

En 60-70% de los SHUa primarios es detectable una alteración genética, en el resto solo es presunta(10). Los casos esporádicos tienen mejor pronóstico que los familiares.

La penetrancia general es 50%(5). En pacientes menores de 1 año predominan mutaciones CFH, CFI, THBD y C3; luego del año se agrega la mutación MCP. Entre los 7 y 11 años son característicos los anticuerpos anti-CFH(4). En la Tabla 2 se mencionan las principales características de cada mutación.

Enfrentamiento diagnóstico del SHUa

El SHU se sospecha al objetivar la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y falla renal aguda.

En pacientes con MAT habrá trombocitopenia (plaquetas < 150.000/ μ L o descenso > 25% respecto al basal) y hemólisis microangiopática (hemoglobina < 10 g/dL, Coombs negativo, LDH elevada, haptoglobina baja, reticulocitosis, hemoglobinuria o presencia de esquistocitos). Una proporción de esquistocitos > 1% es diagnóstico de MAT en ausencia de otra causa(15).

El diagnóstico de SHUa primario en contexto de MAT es de exclusión. Será fundamental buscar CAC (Tabla 1) y descartar otras etiologías de MAT que se manifiestan como SHU pero no son mediadas por alteraciones del complemento: drogas, neoplasias, infecciones, PTT, SHU-ECTS y déficit de cobalamina C (Tabla 3). El embarazo se

asocia con PTT y el puerperio a SHUa.

>> Tabla 2. Mutaciones SHUa primario

Mutación	CFH	CFHR	MCP	CFI	C3	THBD	Ac anti-CFH	Sin mutación
Frecuencia	20-30%	3-10%	8-10%	6%	6%	< 5%	10%	30%
Respuesta a plasmaterapia	63%		0%	25%	57%	88%	75%	50%
Díalisis/muerte a 5 años	77%		35%	65%	65%	54%	60%	
Recurrencia Tx Renal	70-85%		10-20%	50%	80%	Alta	Según títulos anticuerpos	20%
Otros	Mal pronóstico Alta incidencia de enfermedades cardiovasculares	Similar a mutación CFH	Recurrencias frecuentes, pero buen pronóstico		Mal pronóstico		Delección homocigota CFHR1,3	Mejor pronóstico

Ac: anticuerpos, CFH: factor H del complemento, CFHR: proteínas relacionados al CFH, CFI: factor I del complemento, THBD: trombomodulina, Tx: trasplante.

Los principales diagnósticos diferenciales son PTT y SHU-ECTS. El primero se corrobora con medición de actividad de metaloproteinasas < 5-10%, y el segundo con cultivos en deposiciones o búsqueda de toxina Shiga.

Hasta 30% de los casos de SHU-ECTS puede tener estudio etiológico negativo y muchas veces el diagnóstico dependerá de la presunción clínica(11). La presencia de creatinina < 2,27 mg/dL más recuento plaquetario < 30.000/ μ L, es altamente predictivo de PTT(16). Con el diagnóstico de MAT se recomienda iniciar plasmaféresis, ya que una etiología posible es el PTT, cuyo mal pronóstico cambia drásticamente con plasmaterapia. Una vez descartando PTT y SHU-ECTS, se puede asumir SHUa y manejarlo como tal. Previo a la plasmaterapia, es necesario obtener una muestra para evaluación de C3, C4, CFH, CFI, CFB, CH50, AH50, anticuerpos anti-CFH y actividad de metaloproteinasas. Estos exámenes serán fundamentales en el diagnóstico diferencial y etiológico del SHUa (Figura 2).

Se recomienda realizar el estudio genético en todos los pacientes con SHUa presunto o en aquellos donde exista una CAC agregada(11). Permite confirmar una enfermedad dependiente del complemento,

buhlmannlabs.com | biocientifica.com.ar

EL TEST

- Técnica: ELISA.
- Catálogo: EK-GCM.
- Permite realizar un screening IgG/IgM en 24 pacientes.

BÜHLMANN Ganglio Combi MAG ELISA

El screening y monitoreo de neuropatías periféricas más sensible y eficiente.

Permite la detección de anticuerpos anti-MAG y anti-gangliósidos en un solo ensayo.

(54-11) 48575005

@ VENTAS@BIOCIENTIFICA.COM.AR

WWW.BIOCIENTIFICA.COM.AR



¡SEGUINOS EN NUESTRAS REDES!

BÜHLMANN

Biocientífica
Calidad en Reactivos. Excelencia en Biotecnología.

establecer pronóstico, tratamiento, riesgo de recurrencias, progresión a ERCT, consejo genético familiar y ayuda en la decisión de tras-plante renal. No es necesario en MAT secundario a drogas, cáncer, infecciones por *S. pneumoniae*, virus Influenza, VIH, déficit de C-cobalamina, PTT, ni SHU-ECTS. El estudio genético no es una prioridad, es posible diferirlo y prescindir de sus resultados para el manejo inicial.

>> Tabla 3. Estudios etiológicos recomendados

Infección por <i>E. coli</i> productora de toxina Shiga	Muestra fecal obtenida desde diarrea o hisopado rectal para cultivos (incluyendo medio MacConkey para <i>E. coli</i> O157:H7)
	- PCR para gen de verotoxina y/o enteropatógenos específicos
	- ELISA para verotoxina
Infección por neumococo productor de neuraminidasa	- Cultivos bacterianos
	- Antígeno urinario de <i>S. pneumoniae</i>
	- Coombs directo falso (+)
	- Radiografía de tórax (característicamente presenta derrame pleural)
Alteraciones en la regulación del complemento	- Niveles de C3, C4, CFH, CFI, CFB, CH50, AH50 (medir previo a plasmaterapia)
	- Mutaciones en CFH, CHFR, CFI, CFB, MCP, THBD
	- Autoanticuerpos anti-CFH (medir previo a plasmaterapia)
	- Expresión leucocitaria de MCP
Metabolismo de cobalamina	- Cromatografía de aminoácidos en plasma (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia)
	- Cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduria metilmalónica)
	- Mutación del gen MMAACHC
Infecciones virales	- y/o PCR ELISA para VIH
	- y/o PCR IFI para virus Influenza
Embarazo, HELLP	- de Test embarazo, β -HCG
	- Enzimas hepáticas, uremia
Enfermedades autoinmunes	- Anticuerpos antinucleares
	- Estudio de sAF (anticuerpos anti-cardiolipinas, anti- β 2-glicoproteína-1, anticoagulante lúpico)

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay; HELLP: hemólisis, elevación enzimas hepáticas, plaquetas bajas; IFI: inmunofluorescencia indirecta; MMAACHC: aciduria metilmalónica y homocistinuria tipo C; sAF: síndrome antifosfolípidos; SHU: síndrome hemolítico urémico atípico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La biopsia renal corrobora una MAT y aporta datos de pronóstico, sin embargo, no es necesaria para el diagnóstico y se debe considerar que estos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado que otras nefropatías.

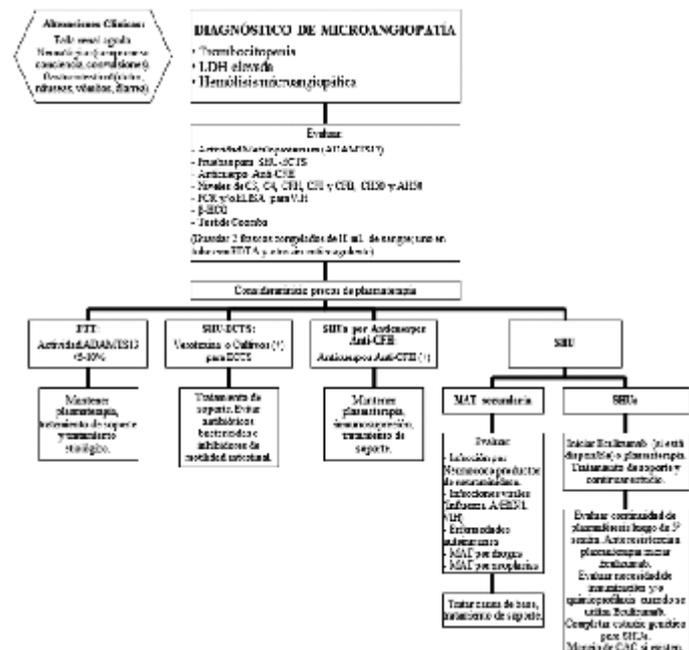
Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de SHUa, además de entregar todas las medidas de soporte incluyendo diálisis si se requiere; es necesario tratar la alteración en la vía alterna. En casos de MAT secundaria, el retiro del agente causal permite la regresión del cuadro.

Tratamiento de soporte

Los pacientes con MAT y SHUa deben ser tratados en centros especializados. Tratar la falla renal aguda y sus complicaciones.

>> Figura 2. Enfrentamiento propuesto para diagnóstico y manejo de SHU. ADAMTS13: A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13; ANA: anticuerpos antinucleares; β -HCG: gonadotropina coriónica humana β ; CAC: condiciones amplificadoras del complemento; EDTA: ácido etilendiaminetetraacético; LDH: lactato deshidrogenasa; MAT: microangiopatía trombótica; PTT: púrpura trombocitopénica trombótica; SAF: síndrome antifosfolípidos; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: SHU atípico; SHU-ECTS: SHU producido por *E. coli* productor de toxina Shiga; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



La transfusión de plaquetas está contraindicada en SHUa porque acentúa fenómenos trombóticos, excepto que el paciente sangre activamente o cuando se realice un procedimiento quirúrgico y el recuento plaquetario sea $< 30.000/\mu\text{L}$.

Proteger una extremidad superior de punciones y evitar el uso de accesos venosos centrales subclavios, ante la alta probabilidad de necesitar diálisis en forma indefinida.

Plasmaterapia

Hasta el año 2010, consistía en el tratamiento de primera línea para SHUa. La utilidad de la plasmaféresis nunca ha sido estudiada directamente, pero se estima que reduce la mortalidad(1).

Las terapias de plasma son útiles cuando el defecto se debe a un factor circulante, pero no habrá respuesta si la alteración se encuentra en la membrana plasmática.

Pacientes con mutaciones activantes pueden empeorar por la adición de sustratos, sin embargo, cuando se agrega aféresis, estos son extraídos(9). Cincuenta por ciento de los pacientes con SHUa primario responden a plasmaterapia, pero sólo 20% de los asociados al embarazo/puerperio(7). No está claro si la plasmaféresis es más efectiva que la infusión de plasma aislada, pero podría tener beneficios en mutaciones

activantes, presencia de autoanticuerpos y sobrecarga de volumen. También se ha visto mayor efectividad en mutación del CFh(4,9).

Para SHUa se recomienda plasmaféresis diarias (al menos 5 días) con intercambio de 1-2 volemias en adultos y 100 mL/kg en infantes. La reposición se debe realizar con plasma fresco congelado (PFC), ya que es terapéutico en PTT y SHUA(17). Cuando no existe disponibilidad de plasmaféresis, se sugiere PFC 10-20 mL/kg.

La respuesta se evalúa a la quinta sesión, específicamente estabilización o mejoría en recuentos hematológicos y grado de daño orgánico. Resistencia a 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(17). Cuando existe respuesta (mejoría en los recuentos plaquetarios y ausencia de progresión en el daño orgánico) se







Parámetros Medidos: pH: Rango 6,000 a 8,000
pCO₂: Rango 5 a 200 mmHg
pO₂: Rango 0 a 500 mmHg

Otros Parámetros: HGB, HCO₃, pHstd, Bstd, EBp, EBs, SatO₂, CtO₂, CtCO₂

Características Técnicas:

- Ingreso de muestra por Aspiración de tubo o jeringa, Inyección y Micrométodo.
- Bajo consumo de reactivos.
- Bajo costo por determinación.
- Volumen de muestra de 80µl para los 3 parámetros.
- Medición de sangre entera.
- Display interactivo de 10 pulgadas.
- Led de Estado del equipo para diferentes tareas.
- Realiza hasta 30 muestras hora.
- Impresión de ticket.
- Interfaz gráfica de fácil comprensión y uso.
- Utiliza reactivos individuales.
- Memoria de paciente hasta 10000 posiciones.
- Fuente externa de 12V.
- Modo Batería con autonomía hasta 6 Hs.
- Alarma de aviso de frascos para bajo nivel de reactivos y/o residuo lleno.
- Puerto USB para:
- Lectora de códigos de barras para el ingreso de datos de paciente como ingreso de reactivos (opcional).
- Teclado para ingreso de datos de paciente (opcional).




210mm(L) x 420mm(A) x 340mm(P)
220VCA, 50/60Hz 45W MÁX.

Kg 16Kg



AADEE.

Fabricante y Representante Exclusivo para Equipos de Bioquímica, Medicina General, Física Nuclear, Neurocirugía, Radiocirugía e Investigación

www.aadee.com | info@aadee.com.ar

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina | (54-11) 4523-4848 (Rot.) | (54-11) 4523-22

debe mantener plasmaféresis diarias hasta la normalización de recuentos plaquetarios y LDH. Luego se recomienda continuar plasma-terapia disminuyendo la frecuencia de estas hasta un esquema de tratamiento mensual, pudiendo mantenerse por varios años. Si la plasmaféresis no entrega beneficios debe ser descontinuada por sus complicaciones.

Eculizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra la fracción C5 del complemento, al unirse evita su clivaje. Combina en su estructura IgG2/IgG4 para evitar la unión a receptores Fc y complemento. Su vida media es 11-12 días y el paso transplacentario es mínimo (12). Niveles de eculizumab > 100 µg/mL logran un bloqueo completo del complemento a la primera hora de administración(18) y a partir de esto se protocolizaron las dosis recomendadas actualmente (Tabla 4). La monitorización se puede realizar con evaluaciones predosis de niveles plasmáticos del fármaco y/o CH50 (buscando un valor < 10% del esperado)(19). En el año 2011 se aprobó eculizumab como tratamiento de SHUa por la FDA (*Food and Drug Administration* de los Estados Unidos de Norte- américa) y EMA (*European Medicines Agency*). Produce respuesta favorable en 85% de los pacientes resistentes a plasmaféresis o dependientes de esta, además, es útil en SHUa primario con o sin mutación demostrada(18).

Se recomienda eculizumab como tratamiento de primera línea en SHUa. Comenzar dentro de 24-48 h posteriores al ingreso del paciente, si no, iniciar plasmaterapia (idealmente plasmaféresis) y cambiar prontamente a eculizumab.

El riesgo de infección por *Neisseria meningitidis* en tratamiento con eculizumab es 4 casos por pacientes/año(12). Se recomienda inmunización con vacuna cuadrivalente (ACWY) conjugada y vacuna contra serotipo B. Los títulos protectores se logran a las 2 semanas después de la primera dosis con vacuna cuadrivalente y 1 mes con vacuna serotipo B. Debe administrarse quimioprofilaxis cuando no se realiza vacunación o durante períodos de ventana (amoxicilina o ciprofloxacino por 1 mes)(20). Luego administrar un booster de vacuna cuadrivalente (ACWY) cada 2-5 años o

según títulos de anticuerpos (no definido para vacuna contra serotipo B)(20,21). Suspender quimioprofilaxis 60 días después de finalizado tratamiento con eculizumab(11). Se recomienda monitorización anual de títulos de anticuerpos contra meningococo. También se recomienda vacunar contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo B; y educar a pacientes sexualmente activos sobre el riesgo de infecciones gonocócicas diseminadas y tratarlas si están presentes(12).

>> Tabla 4. Dosis eculizumab

Peso del paciente	Dosis inducción	Dosis mantención
≥ 40 Kg	900 mg semanales x 4 dosis	1.200 mg en la semana 5, luego 1.200 mg cada 2 semanas
30-40 Kg	600 mg semanales x 2 dosis	900 mg en la semana 3, luego 900 mg cada 2 semanas
20-30 Kg	600 mg semanales x 2 dosis	600 mg en la semana 3, luego 600 mg cada 2 semanas
10-20 Kg	600 mg semanales x 1 dosis	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 2 semanas
5-10 Kg	300 mg semanales x 1 dosis	300 mg en la semana 2, luego 300 mg cada 2 semanas

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 o CH50.

Los ensayos clínicos(18,21) demuestran que eculizumab permite obtener remisión hematológica en 90% de los pacientes, produciéndose mejoría del recuento plaquetario durante los primeros días de tratamiento y el máximo aumento de hemoglobina cercano a la 26° semana. La remisión hematológica se producirá independiente del momento de inicio del fármaco. Sin embargo, la mejoría renal depende de la precocidad del tratamiento, siendo nula cuando se instaura en fase crónica-estable (daño renal ya está establecido) y significativa cuando se inicia en fase aguda-activa (daño renal reversible). La mejoría de la función renal en fase aguda puede ser completa si la terapia se inicia en las primeras horas(23). La mantención del tratamiento inhibe la vía alterna, evitando la alteración hematológica y nuevo daño renal, pero no podrá reparar el daño renal crónico establecido.

Una vez lograda la remisión, no se recomienda prolongar el intervalo entre dosis, ya que genera períodos sin bloqueo del complemento.

La duración del tratamiento es controversial, al menos, el tratamiento debiera mantenerse durante el período de mayor riesgo, el cual se produce dentro del primer año de un primer episodio. Se recomienda tratamiento indefinido en mutaciones de mal pronóstico (CFH, CFHR, C3 y CFB), trasplante renal, recaídas frecuentes y cuando hubo riesgo vital por SHUa(12,17,24).

Trasplante renal

En adultos, luego de 5 años de trasplante, 42% requerirá nuevamente diálisis y 7% estará muerto. La recurrencia de SHUa ocurre en 60-70% de los pacientes(14). 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(25). El riesgo de pérdida del injerto con una primera recurrencia es 80-90%(4). El trasplante renal proporciona un medio idóneo para la reactivación de SHUa. La muerte encefálica aumenta C5a y la isquemia degrada el glicocáliz endotelial impidiendo la unión protectora del CFH(26).

Los anticalcineurínicos producen MAT postrasplante. Fármacos inhibidores mTOR también se han asociado a esta complicación y con recurrencia de SHUa(27). Se recomienda no usar inhibidores mTOR. Betalacept podría ser una alternativa de inmunosupresión sin riesgos de MAT. El uso de anticalcineurínicos no está contraindicado, pero se debe evitar sobreexposición. Estos fármacos no aumentan directamente el riesgo de recurrencia de SHUa, ya que producen microangiopatía por toxicidad endotelial(7).

Si se considera el trasplante renal con donante vivo, será fundamental el estudio genético del donante(11). Evitar el trasplante renal sin previo estudio genético del receptor, ya que el pronóstico varía ampliamente según el tipo de mutación (Tabla 2). No se recomienda el trasplante con criterios de donante expandido, isquemia prolongada, donante fallecido por paro cardíaco, *crossmatches* positivos o con anticuerpos donante-específicos(21).

La administración de eculizumab(28), PFC(29) o plasmaféresis(30) durante y posterior al trasplante disminuyen recurrencia de SHUa. La duración del tratamiento preventivo con eculizumab o plasma-

no se ha establecido, pero probablemente deba ser permanente²¹.

Tratamiento SHUa por anticuerpos anti-CFH

En el período agudo requiere tratamiento con plasmaféresis e inmunosupresión con corticoides más ciclofosfamida o rituximab(11). Títulos de anticuerpos 1.000 AU/mL se asocian a remisión hematológica y resultados favorables. El tratamiento de mantención 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(31).

Trasplante hígado-riñón

El hígado sintetiza los factores del complemento y proteínas reguladoras circulantes, por lo tanto, produce curación del SHUa. Sin embargo, la isquemia y reperfusión inherentes al trasplante activan el complemento. En centros con experiencia, la mortalidad por el procedimiento quirúrgico es 15%(10). La decisión de un trasplante combinado debe ser tomada caso a caso y luego de una valoración riesgo-beneficio. ■

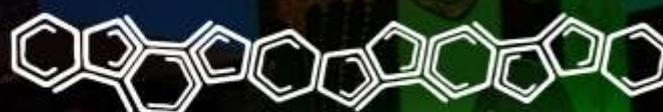
>>> REFERENCIAS

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361(17):1676-87.
2. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11):622-33.
3. Noris M, Remuzzi G. Glomerular Diseases Dependent on Complement Activation, Including Atypical Hemolytic Uremic Syndrome, Membranoproliferative Glomerulonephritis, and C3 Glomerulopathy: Core Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis* 2015; 66(2):359-75.
4. Loirat C, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6(60):1-30.
5. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative Role of Genetic Complement Abnormalities in Sporadic and Familial aHUS and Their Impact on Clinical Phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(10):1844-59.
6. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2014; 371(7):654-66.

7. Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M, Noone DG, Junggraithmayr TC, Frémeaux-Bacchi V, et al. Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40 (4): 444-64.
8. Ferreira VP, Pangburn MK, Cortés C. Complement control protein factor H: the good, the bad, and the inadequate. *Mol Immunol* 2010; 47 (13): 2187-97.
9. De Vriese AS, Sethi S, Van Praet J, Nath KA, Fervenza FC. Kidney Disease Caused by Dysregulation of the Complement Alternative Pathway: An Etiologic Approach. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26 (12): 2917-29.
10. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Frémeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol* 2015; 67 (1): 31-42.
11. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerre A, et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2016; 31 (1): 15-39.
12. Fakhouri F, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C. Atypical hemolytic uremic syndrome: from the rediscovery of complement to targeted therapy. *Eur J Intern Med* 2013; 24 (6): 492-5. Frémeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaimé F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (4): 554-62.
13. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011 (1): 15-20.
14. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología* 2015; 35 (5): 421-47.
15. Coppo P, Bengoufa D, Veyradier A, Wolf M, Bussel A, Millot GA, et al. Severe ADAMTS13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various autoimmune manifestations, lower platelet count, and mild renal involvement. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83 (4): 233-44.
16. Cataland SR, Wu HM. Diagnosis and management of complement mediated thrombotic microangiopathies. *Blood Rev* 2014; 28 (2): 67-74.
17. 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 (23): 2169-81.
18. Cullinan N, Gorman KM, Riordan M, Waldron M, Goodship TH, Awan A. Case report: Benefits and challenges of long-term eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2015; 135 (6): 1506-9.
19. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29 (4): 319-29.
20. Zuber J, Le Quintrec M, Morris H, Frémeaux-Bacchi V, Loirat C, Legendre C. Targeted strategies in the prevention and management of atypical HUS recurrence after kidney transplantation. *Transplant Rev (Orlando)* 2013; 27 (4): 117-25.
21. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, Babu S, Bedrosian CL, Cohen DJ, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87 (5): 1061-73.
22. Ardissino G, Testa S, Possenti I, Tel F, Paglialonga F, Sallardi S, et al. Discontinuation of eculizumab maintenance treatment for atypical hemolytic uremic syndrome: a report of 10 cases. *Am J Kidney Dis* 2014; 64 (4): 633-7.
23. Sepúlveda RA, Tagle R, Jara A. Novel Complement Factor H mutation, a case report of atypical hemolytic uremic syndrome. *Case Reports in Internal Medicine* 2017; 4 (2): 13-7.
24. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, Kamar N, Jablonski M, Lionet A, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13 (3): 663-75.
25. Snoeijs MG, Vink H, Voesten N, Christiaans MH, Daemen JW, Peppelenbosch AG, et al. Acute ischemic injury to the renal microvasculature in human kidney transplantation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (5): 1134-40.
26. Fortin MC, Raymond MA, Madore F, Fugère JA, Pâquet M, St-Louis G, et al. Increased risk of thrombotic microangiopathy in patients receiving a cyclosporin-sirolimus combination. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 946-52.
27. Zimmerhackl LB, Hofer J, Cortina G, Mark W, Würzner R, Junggraithmayr TC, et al. Prophylactic eculizumab after renal transplantation in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362 (18): 1746-8.
28. Hirt-Minkowski P, Schaub S, Mayr M, Schifferli JA, Dickenmann M, Frémeaux-Bacchi V, et al. Haemolytic uraemic syndrome caused by factor H mutation: is single kidney transplantation under intensive plasma therapy an option? *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (11): 3548-51.
29. Nester CM, Stewart Z, Myers D, Jetton J, Nair R, Reed A, et al. Pre-emptive eculizumab and plasmapheresis for renal transplant in atypical hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (6): 1488-94.
30. Sinha A, Gulati A, Saini S, Blanc C, Gupta A, Gurjar BS, et al. Prompt plasma exchanges and immunosuppressive treatment improves the outcomes of anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome in children. *Kidney Int* 2014; 85 (5): 1151-60.

CONGRESO NACIONAL BIOQUIMICO CUBRA XV

RESISTENCIA CHACO 25, 26 Y 27 DE SEPTIEMBRE

 2019



CIENCIA Y CULTURA
UNIDAS POR LA PASIÓN

-  [congresocubra_chaco2019](https://www.facebook.com/congresocubra_chaco2019)
-  [congresocubra_chaco2019](https://www.instagram.com/congresocubra_chaco2019)
-  congresocubra_chaco2019@gmail.com
-  [@cubrachaco_2019](https://twitter.com/acubrachaco_2019)
-  362 154 591714