

# Guía Práctica de la Sociedad Castellano Astur Leonesa sobre el Manejo del Síndrome Hemolítico Urémico atípico



## **GUÍA PRÁCTICA DE LA SOCIEDAD CASTELLANO ASTURLEONESA SOBRE EL MANEJO DEL SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO**

### **Autores en representación de la Sociedad Castellano-AsturLeonesa de Nefrología**

Dr. Baltar Martín<sup>1</sup>, Dr. Estifan Kasabji<sup>2</sup>, Dr. Heras Benito<sup>3</sup>, Dra. Lucas Álvarez<sup>2</sup>, Dr. Sánchez Álvarez<sup>4</sup>, Dr. Simal Blanco<sup>5</sup>

1. *Sección de Nefrología. Hospital San Agustín, Avilés*
2. *Sección de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de León, León*
3. *Sección de Nefrología. Hospital General de Segovia, Segovia*
4. *Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo*
5. *Sección de Nefrología. Hospital El Bierzo, Ponferrada*

14 de Febrero de 2018

La Sociedad Castellano Astur Leonesa (SCALN), como representante de los Nefrólogos de Castilla y León y Asturias, propone esta guía para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad poco frecuente pero de alta morbimortalidad. La justificación de la misma, nace por la petición de algunos nefrólogos de la sociedad, sobre la necesidad de tener un marco común de actuación frente al SHUa, tanto en el diagnóstico como en el manejo terapéutico. Esta necesidad ha venido derivada, por la aparición de novedosa evidencia científica, tanto en el conocimiento de la enfermedad, *como en el* del diagnóstico y del tratamiento.

La SCALN, decidió constituir un grupo de trabajo, para que hiciera una revisión exhaustiva sobre el SHUa, a partir de la cual se ha redactado este documento/guía, que debe servir para homogeneizar el manejo diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, velando por la equidad en el acceso de la mejor opción terapéutica para estos pacientes en ambas regiones.

## **AGENDA**

	Págs.
1. Introducción al Síndrome Hemolítico Urémico atípico .....	4-6
2. Diagnóstico del Síndrome Hemolítico Urémico atípico .....	7-12
3. Tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico atípico .....	13-18
4. Bibliografía .....	19

## 1. Introducción al Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una entidad clínica definida por la tríada anemia hemolítica no inmune, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, en la que las lesiones están mediadas por un proceso de microangiopatía trombótica (MAT) sistémica.

El síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) es un subtipo de SHU en el que los fenómenos de MAT son consecuencia del daño producido en el endotelio de la microvasculatura renal y de otros órganos por desregulación de la actividad del sistema del complemento. Fisiopatológicamente está originada por un fallo en la protección de la célula propia ante la descontrolada y crónica activación de la vía alternativa del complemento que provoca el daño endotelial, trombosis y obstrucción de la luz vascular como sustrato anatomopatológico de una microangiopatía trombótica sistémica con mayor tropismo sobre vasos renales.

En cuanto a su epidemiología, el SHUa es una enfermedad ultrarrara y es por ello que existen muy pocos datos acerca de su incidencia y prevalencia. Sin embargo, se estima que en Estados Unidos el SHUa tiene una incidencia anual de ~1-2 casos/millón de habitantes. En Europa, se estima una incidencia de 0,11 casos/millón de habitantes. Con relación a la prevalencia, la European Medicines Agency (EMA) estima que esta puede ser de ~3,3 pacientes por millón de habitantes/año en menores de 18 años, con cifras inferiores en adultos.

El SHUa afecta mayoritariamente a niños y adultos jóvenes, aunque puede aparecer en cualquier edad de la vida. El inicio de la enfermedad es más frecuente antes de los 18 años (60% vs. 40%), siendo la distribución por sexos similar (con cierta preponderancia en mujeres cuando la enfermedad aparece en edad adulta).

A diferencia del SHU típico (STEC-SHU o Shiga-Toxina E Coli), que suele ser un evento único, el SHUa es una entidad crónica y recidivante, y de mal pronóstico (mortalidad tras el primer episodio de SHUa del 10-15% y hasta un 50% no recuperan función renal).

En los últimos años se han identificado diversas mutaciones en genes del sistema del complemento asociados a SHUa, que explicarían aproximadamente el 60% de los casos, y se han caracterizado funcionalmente numerosas mutaciones y polimorfismos asociados a la patología que han permitido determinar que la enfermedad se produce como consecuencia de la deficiente regulación de la activación del complemento sobre las superficies celulares llevando al daño endotelial mediado por la activación del C5 y de la vía terminal del complemento.

En el inicio de SHUa, además de mutaciones predisponentes, participan también factores ambientales que disparan la activación del sistema del complemento en la microvasculatura (Tabla 1).

**Tabla 1. Factores de riesgo en SHUa**

<b>Mutaciones</b>
<i>Pérdida de función</i>
CFH (~ 13%)
MCP (~ 11%)
CFI (~ 10%)
THBD (~ 4%)
<i>Ganancia de función</i>
C3 (~ 4%)
CFB (~ 3%)
<b>Polimorfismos</b>
<i>Aumentan riesgo</i>
CFH: c.-332C>T; c.2016A>G (p.Gln672Gln); c.2808G>T (p.Glu936Asp)
MCP: c.-652A>G; c.-366A>G; c.989-78G>A; *897T>C
<i>Confieren protección</i>
CFH: c.184G>A (p.Val62Ile)
<b>Autoanticuerpos</b>
Anti-FH (~ 5%)
<b>Factores ambientales</b>
<i>Infecciones</i>
<i>Fármacos inmunosupresores</i>
<i>Anticonceptivos orales</i>
<i>Fármacos anticancerosos</i>

**Anti-FH:** anticuerpos anti-FH del complemento; **CFB:** gen del factor B del complemento; **CFH:** gen del factor H del complemento; **CFI:** gen del factor I del complemento; **MCP:** gen de la proteína cofactor de membrana; **THBD:** trombomodulina

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

Los eventos infecciosos desencadenan el SHUa en el 50-80% de los pacientes, especialmente los del tracto respiratorio superior (virus de la influenza H1N1). La diarrea por gastroenteritis puede preceder al SHUa hasta en un 30% de los casos (incluyendo diarrea por STEC). En mujeres, el embarazo, en particular el periodo postparto, es un frecuente factor desencadenante del SHUa, así como el uso de anovulatorios orales. Otras causas son el uso de fármacos antineoplásicos, los antiagregantes plaquetarios, o las enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso Sistémico, etc.

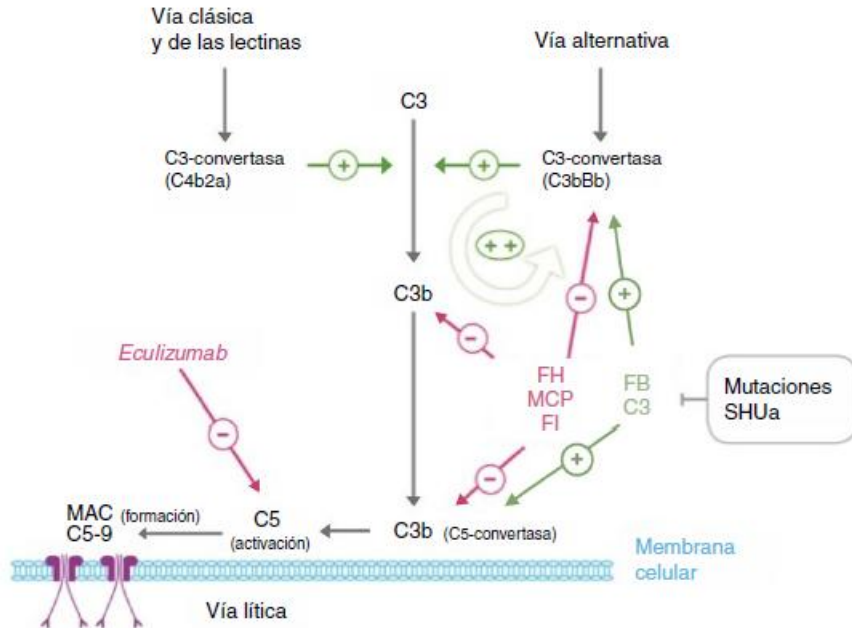
El inicio de la clínica suele ser abrupto, aunque en un 20% de los pacientes puede ser progresivo (semanas o meses) y en los que, además de LDH elevada y haptoglobina consumida, con esquistocitos en el frotis de sangre periférica, hay trombocitopenia fluctuante y, aunque la norma es la presencia de una insuficiencia renal aguda, puede cursar con proteinuria y hematuria predominantemente, casi siempre asociada a hipertensión arterial (HTA).

Aunque las lesiones en SHUa afectan predominantemente a los vasos renales, el carácter difuso y sistémico del fenómeno MAT conduce a la afectación de la microvasculatura de otros órganos (cerebro, corazón, intestino, páncreas y pulmones, entre otros), lo que explica la aparición frecuente de síntomas extrarrenales. Los más frecuentes son los de tipo neurológico (48%), incluyendo irritabilidad, somnolencia, confusión, convulsiones, encefalopatía, accidente cerebrovascular, hemiparesias, alteraciones visuales, hemiplejías o coma. El infarto de miocardio está descrito hasta en un 3% de los pacientes con SHUa, pudiéndose relacionar con muerte súbita. La miocardiopatía, la insuficiencia cardíaca y la vasculopatía isquémica periférica también han sido descritas, así como la diarrea (30%) y otros síntomas gastrointestinales (colitis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatitis, colestasis y pancreatitis, entre otros). Recientemente se han reportado casos de pacientes con SHUa con afectación cutánea en forma de lesiones ulcerosas en las extremidades inferiores. La variabilidad de la sintomatología dificulta el diagnóstico diferencial con otras causas de MAT.

En el 2011 las agencias reguladoras (EMA y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS) aprobaron en Europa y España la indicación de Eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals) como tratamiento de primera línea para pacientes adultos y pediátricos con SHUa. Eculizumab ha permitido mejorar sustancialmente el manejo y el pronóstico de los pacientes con SHUa.

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, híbrido IgG<sub>2</sub>/IgG<sub>4</sub>, dirigido contra el factor C5 del complemento, que se une a él con gran afinidad, bloqueando su escisión a C5a y C5b e impidiendo la formación del complejo de ataque a de membrana C5b-9, responsable del desarrollo del daño en estructuras propias en el SHUa. El bloqueo de la vía terminal del complemento con eculizumab reduce rápida y sostenidamente este proceso (Figura 1).

**Figura 1. Desregulación del complemento en SHUa**



La activación del complemento por cualquiera de las 3 vías (reconocimiento de antígenos extraños, *vía alternativa*; de anticuerpos, *vía clásica*; o de polisacáridos de manano, *vía de las lectinas*) lleva a que se depositen grandes cantidades de C3b sobre la membrana celular del activador, lo que conduce a su opsonización y a la activación de C5 (vía terminal o lítica), que conduce a la generación del complejo de ataque de membrana y a la lisis celular. La activación del complemento produce inflamación y reclutamiento de leucocitos. El proceso central en la activación del complemento es la generación de C3b. Su formación depende de complejos enzimáticos inestables llamados C3-convertasas, que catalizan la rotura de C3 para generar C3b. Éste a su vez, es capaz de formar más C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb), amplificando así la activación inicial. La generación de C3b está regulada a 2 niveles: *disociación de las C3-convertasas e inactivación proteolítica del C3b y C4b*. Varias proteínas reguladoras en plasma y en la membrana celular llevan a cabo esta regulación. Entre ellas, factor H, MCP y factor I desempeñan un papel fundamental en la disociación de la C3-convertasa de la vía alternativa (C3bBb) y en la degradación proteolítica de C3b. Las mutaciones en estas proteínas encontradas en pacientes con SHUa interfieren esta función reguladora de la activación de la vía alternativa. Algunos pacientes con SHUa son portadores de mutaciones en las proteínas C3 y factor B que organizan la C3-convertasa. Estas mutaciones son particulares en el sentido de que aumentan la actividad de las proteínas mutadas (son mutaciones ganancia de función), lo que resulta en un aumento en la activación del complemento que excede la capacidad de las proteínas reguladoras.

En estudios prospectivos en pacientes con SHUa, Eculizumab interrumpió eficaz y rápidamente el proceso de MAT, asociándose a largo plazo con mejoras significativas hematológicas y de la función renal. Eculizumab demostró una reducción importante de la necesidad de diálisis y el cese de la terapia plasmática.

La tolerancia al fármaco reportada fue satisfactoria, con escasos efectos graves reportados relacionados con el tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la cefalea (que principalmente en la fase de inicio del tratamiento), y entre las infecciones meningocócicas la reacción adversa más grave es la sepsis meningocócica.

El perfil de seguridad reportado en los ensayos clínicos de registro en los pacientes SHUa pediátricos resultó ser similar al observado en adultos con SHUa. El perfil de seguridad en los diferentes subgrupos de edad pediátrica (<12 años y ≥12 años) resultó ser también similar.

## 2. Diagnóstico del Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

Tras un primer episodio de SHUa la mortalidad global reportada era superior al 10% y más de la mitad de los pacientes requerían diálisis y/o presentaban daño renal permanente durante los 12 meses siguientes. La evolución clínica varía de forma relevante dependiendo de la mutación presente en el paciente siendo la evolución especialmente sombría en aquellos con mutaciones en FH y C3, con tasas de mortalidad o insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) durante el año siguiente al primer episodio de SHUa superiores al 50%. Adicionalmente, la mitad de estos pacientes presentaban recaídas de la enfermedad. Las mutaciones en FI, FB y THBD también se asocian con tasas elevadas de mortalidad/IRCT al año (50%) y con recaídas de la enfermedad en aproximadamente uno de cada 3 pacientes que superaban el primer episodio de SHUa. En aquellos pacientes con mutaciones en MCP, menos del 10% fallecían o progresaban a IRCT, aunque el riesgo de recaída en estos pacientes era el más elevado y hasta un 90% de ellos sufrían nuevos episodios de SHUa.

A largo plazo, a los 3-5 años del primer episodio de SHUa, entre el 50 y 75% de los pacientes con mutaciones en FH, FI, C3, FB o THBD fallecían o presentaban IRCT.

A continuación se refleja la evolución clínica de los pacientes con SHUa según la alteración del complemento que se identifique (era pre-Eculizumab), Tabla 2.

**Tabla 2. Correlación Genotipo-Fenotipo en SHUa**

Gen	Riesgo de muerte o IRCT al primer episodio o en el año siguiente	Riesgo de recaída	Riesgo de muerte o IRCT a 3-5 años	Riesgo de recaída tras el trasplante renal
CFH	50-70%	50%	75%	75-90%
CFI	50%	10-30%	50-60%	45-80%
MCP	0-6%	70-90%	6-38% <sup>a</sup>	< 20%
C3	60%	50%	75%	40-70%
CFB	50%	3/3 no en IRCT	75%	100%
THBD	50%	30%	54% <sup>a</sup>	1 paciente
Anti-FH	30-40%	40-60%	35-60% <sup>a</sup>	Mayor con títulos elevados de anticuerpos

Anti-FH: anticuerpos anti-factor H del complemento; CFB: gen del factor B del complemento; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; THBD: gen de la trombomodulina.

<sup>a</sup> Datos sobre IRCT. Adaptado de Loirat y Fremeaux-Bacchi<sup>1</sup>.

<b>MCP combined**</b>	<b>30-40%</b>	<b>50%</b>	<b>50%</b>	<b>50-60%</b>
-----------------------	---------------	------------	------------	---------------

Anti-FH: anticuerpos anti-FH del complemento; CFB: gen del factor B del complemento; CFH: gen del factor H del complemento; CFI: gen del factor I del complemento; IRCT: insuficiencia renal crónica terminal; MCP: gen de la proteína cofactor de membrana; THBD: trombomodulina;

<sup>a</sup>Datos sobre IRCT. Adaptado de Loirat y Fremeaux-Bacchi

\*\*Combinada con mutaciones CFH o CFI o C3

Debido a la evolución rápida y a la gravedad-severidad de la MAT se requiere una actitud diagnóstico-terapéutica precoz, con finalidad de establecer un diagnóstico diferencial inmediato para:

- Establecer un diagnóstico sindrómico precoz que permita iniciar medidas de soporte en las primeras 24 horas de la admisión del paciente e
- Iniciar las determinaciones para un diagnóstico etiológico de la MAT para considerar su tratamiento específico.

Para llegar a su diagnóstico es necesario efectuar una cuidadosa historia clínica, que debe incluir en la anamnesis: recogida de antecedentes personales y familiares, posibles factores desencadenantes (diarrea, procesos infecciosos, determinados fármacos...), datos de enfermedades sistémicas así como una exhaustiva exploración física completa, incluyendo examen de fondo de ojo.

En los pacientes con MAT, las pruebas diagnósticas y procedimientos recomendados para establecer el diagnóstico sindrómico son:

### Hemograma:

- plaquetas <150.000/mm<sup>3</sup> o descenso >25% desde el inicio del proceso;
- anemia hemolítica microangiopática (hemoglobina <10 mg/dl con test de Coombs directo negativo [si bien en algunos pacientes con SHU relacionado con neumococo o con H1N1

pueden presentar un test de Coombs directo positivo])

**Estudio de hemólisis:**

- LDH elevada e hiperbilirrubinemia indirecta;
- haptoglobina disminuida o indetectable;
- reticulocitosis;
- presencia de esquistocitos (>1%) en frotis de sangre periférica en ausencia de otras causas conocidas de hemólisis

**Daño renal por analíticas:**

- en sangre: creatinina elevada o filtrado glomerular disminuido
- en orina: presencia de proteinuria y/o hematuria
- la indicación de biopsia renal debe individualizarse

**Pruebas complementarias para esclarecer la etiología:**

- coprocultivo para *Escherichia coli* productor de toxina Shiga y PCR para genes serotipos O157:H7 (infección por E. Coli Toxina Shiga) si la clínica orienta en este sentido;
- cultivos y radiografía de tórax (infección por Neumococo);
- determinación de actividad plasmática de ADAMTS13 (muy importante extraer las muestras de ADAMTS13 y complemento, antes de iniciar el recambio plasmático);
- estudio funcional y genético del complemento: C3, C4, AH50, FH, FI, FB, Autoanticuerpos anti-FH; expresión de MCP (proteína cofactor de membrana) en superficie de leucocitos; mutaciones en FH, FI, MCP, C3, FB, trombomodulina (THBD);
- cromatografía de aminoácidos en plasma/orina (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia, homocistinuria); cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduria metilmalónica); análisis de mutación en gen MMACHC;
- virus: serología y PCR de VIH, VHC, VHB, CMV;
- serología de enfermedades sistémicas (ANA, anti-ADN, ANCA, antic-Scl-70, anticientrómero);
- estudio completo de coagulación, con fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno y dímeros D;
- determinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante;
- test de embarazo; determinación de enzimas hepáticas (Síndrome HELLP)

**Tabla 3. Pruebas diagnósticas y procedimientos recomendados en pacientes con MAT**

Pruebas diagnósticas generales	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia clínica completa, incluyendo toma de fármacos, datos de enfermedades sistémicas y antecedentes personales y familiares</li> <li>• Exploración física completa, incluyendo examen de fondo de ojo</li> <li>• Analítica general habitual de sangre y orina</li> <li>• Determinación niveles de haptoglobina</li> <li>• Determinación de los niveles de complemento sérico</li> <li>• Frotis de sangre periférica</li> <li>• Serología de enfermedades sistémicas (ANA, anti-ADN, ANCA, antic-Scl-70, anticientrómero)</li> <li>• Determinación de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico</li> <li>• Serología para VIH, VHC, VHB, CMV y H1N1</li> <li>• Estudio completo de coagulación, con fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno y dímeros D</li> <li>• Investigación de infecciones bacterianas causantes de SHU típico y realización de la prueba de la toxina Shiga (si la clínica orienta en este sentido)</li> </ul>	
Pruebas diagnósticas específicas	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por STEC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muestra fecal si diarrea o frotis rectal: cultivo de STEC (MacConkey para <i>E. coli</i> O157:H7); PCR para genes Stx O157:H7 y otros serotipos, y otras características virulentas; ELISA y/o ensayo de cultivo de tejido celular Vero para suero Stx: anticuerpos anti-LPS contra serotipos prevalentes</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección por neumococos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cultivo bacteriano (generalmente) de fluidos corporales estériles; DAT (test de Coombs), prueba viral (respiratoria), radiografía de tórax (derrame pleural asociado de modo característico en casi todos los casos), citoquímica y cultivo de LCR en los casos secundarios a meningitis por neumococo</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones de la regulación del complemento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• C3, C4 (plasma/suero), AH50</li> <li>• FH, FI, FB (plasma/suero)</li> <li>• Autoanticuerpos anti-FH</li> <li>• Expresión de MCP superficial en leucocitos (leucocitos poli o mononucleares mediante prueba FACS)</li> <li>• Análisis de mutación en el FH, FI, MCP, C3, FB ± THBD</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficiencia ADAMTS13 (adquirida o hereditaria)</li> <li>• Metabolismo de la cobalamina: aciduria metilmalónica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad plasmática de ADAMTS13 o dosis (ELISA) ± inhibidor</li> <li>• Cromatografía de aminoácidos en plasma/orina (hiperhomocisteinemia, hipometioninemia; homocistinuria); cromatografía de ácidos orgánicos en orina (aciduriametilmalónica)</li> <li>• Análisis de mutación en el gen MMACHC</li> </ul>

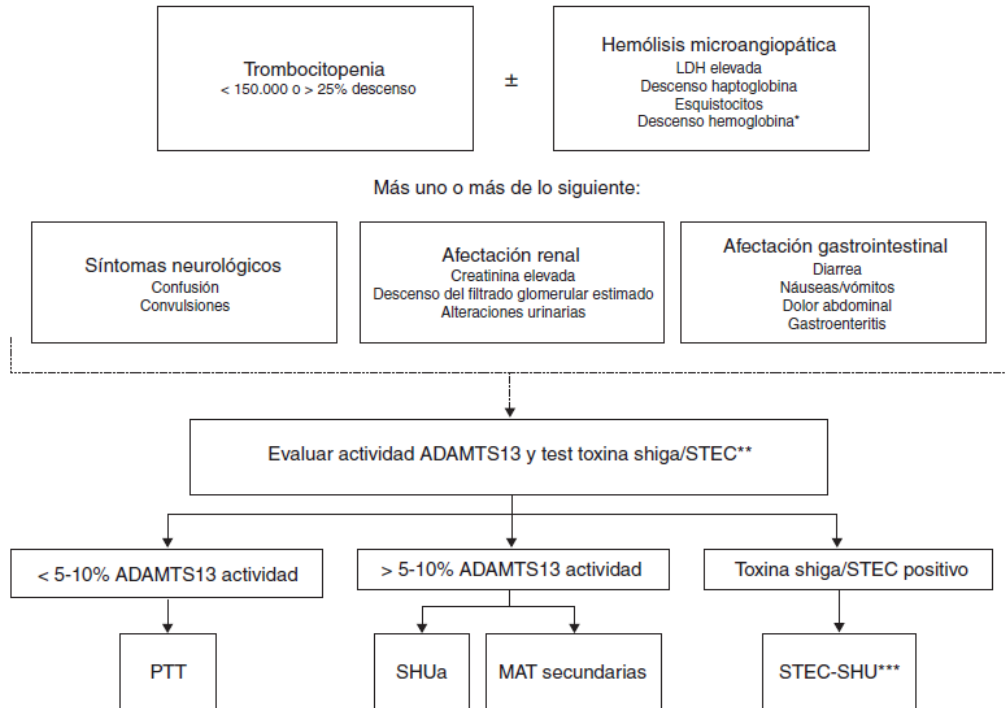
**ADAMTS13:** A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; **ADN:** ácido desoxirribonucleico; **ANA:** anticuerpo antinuclear; **ANCA:** anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; **CMV:** citomegalovirus; **DAT:** prueba de antiglobulina directa; **ELISA:** ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; **FACS:** separador celular activado por fluorescencia; **FB:** factor B del complemento; **FI:** factor I del complemento; **LCR:** líquido cefalorraquídeo; **MCP:** proteína cofactor de membrana; **SHU:** síndrome hemolítico urémico; **STEC:** *Escherichia coli* productor de toxina Shiga; **THBD:**



trombomodulina; **VHB**: virus de la hepatitis B; **VHC**: virus de la hepatitis C; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana.

A continuación, se muestra el algoritmo para establecer el diagnóstico diferencial de la microangiopatía trombótica primaria en base a la etiología y las pruebas necesarias a realizar ante la sospecha diagnóstica de MAT (Figura 2):

**Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico diferencial de la MAT primaria y Procedimientos para la Extracción de Muestras**



**ADAMTS13:** A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; **LDH:** lactate deshidrogenasa; **PTT:** purpura trombótica trombocitopénica; **SHU:** Síndrome Hemolítico Urémico; **SHUa:** Síndrome Hemolítico Urémico atípico; **STEC:** Escherichia coli productor de toxina Shiga.

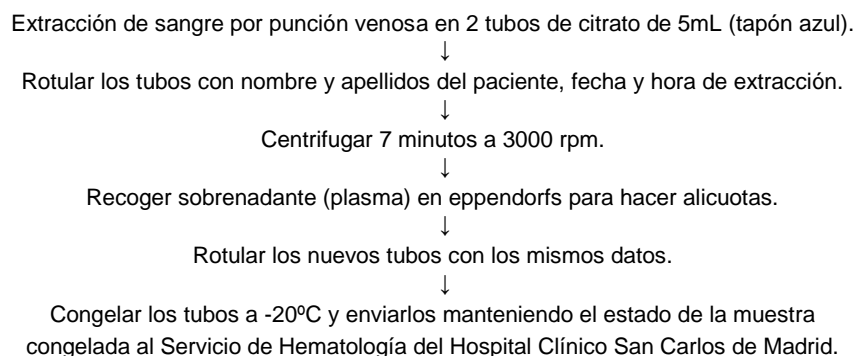
\*Test de Coombs directo negativo

\*\*La prueba de la toxina Shiga/STEC está indicada cuando existen antecedentes de afectación digestiva o síntomas gastrointestinales

\*\*\*Excepcionalmente, en algunos pacientes con SHUa la infección por STEC puede ser el desencadenante de la actividad de la enfermedad de base

Prueba toxina Shiga	Test ADAMTS13
<p>Inmunoensayo enzimático para detección cualitativa de Stx1 y Stx2.</p> <p>Diagnóstico de <i>E Coli</i> Shigatoxigénica (STEC) en pacientes con síntomas gastrointestinales en SHU típico.</p> <p>Realizar si síntomas gastrointestinales antes de administrar antibiótico.</p> <p>Procesar muestra fecal fresca preferentemente (no torunda).</p> <p><b>Llamar y remitir al microbiólogo de guardia.</b></p>	<p><b>Cuantificación actividad enzimática:</b>                      ADAMTS13 &gt; 40%: activ. normal.                      ADAMTS13 10-40%: activ. disminuida <b>no PTT</b>.                      ADAMTS13 &lt; 5-10%: compatible con <b>PTT</b>.</p> <p><b>Medición de anticuerpos inhibidores:</b>                      ELISA: isotipos de Ig (IgG, IgA, IgM).                      Test de mezclas: mezcla del plasma del paciente + plasma control.</p> <p><b>Extracción y envío de muestra:</b>                      2 tubos citrato de 5ml de SP rotulados con datos identificativos de paciente y hora de extracción.                      Cumplimentar formulario de recogida de datos.                      Guardar tubos en nevera de Aféresis de Banco de Sangre (hasta envío).                      Entregar al personal de la Sección de Aféresis / Banco de Sangre.</p>
Estudio del complemento	
<p>Extracción de muestras antes de RP y/o transfusión urgente, inmunosupresores o eculizumab.</p> <p><b>Extracción de muestras:</b></p> <p>5-10 ml de sangre con EDTA, centrifugar y congelar el plasma a -20°C en Banco de Sangre.                      El día laborable siguiente a la guardia se valorará la indicación de solicitar el estudio del complemento de forma programada.</p>	

**Envío de muestra para determinación de ADAMTS13:**



**Mandar también un tubo de EDTA de 5 mL (refrigerado)**

Recordar que es muy importante extraer las muestras para ADAMTS13 y complemento ANTES de hacer los recambios plasmáticos.

**Pasos para el envío:**

- Embalaje exterior rígido (caja de poliuretano en nieve carbónica o dispositivo termovial para muestras congeladas)
- Para el envío debe solicitarse un **servicio urgente** para que se reciba al día siguiente y en el embalaje exterior indicar nombre, dirección y número de teléfono del expedidor y destinatario
- Una vez empaquetado, llamar al teléfono de atención al cliente de MRW 673 338 682 o enviar un mail a: [agencia.00673@grupomrw.com](mailto:agencia.00673@grupomrw.com) (preferentemente para recibir confirmación inmediata). Si es por correo electrónico especificar en ASUNTO:
  - Envío de muestras ALEXION y código cliente 708668
  - Dejar claro la recogida y la entrega
  - ESPECIFICAR TIPO SERVICIO: Antes de las 10:00 h / Antes de las 12:00 h
  - Código de cliente OFICINA: 00673 – Cuenta 708668
  - Indicar que desean realizar un envío urgente, menos de 24 horas (el más urgente disponible)
- Los datos que MRW necesitará para la recogida de la muestra son:
  - Nombre del Hospital (persona de contacto)
  - Teléfono de contacto y dirección completa

- Horario de recogida

**Datos del envío:**

**Hospital Clínico San Carlos. Laboratorio Eritropatología, 1ª Planta - Ala Sur**

**A/A: Jorge Martínez**

**C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid. Tel: 91 330 3000 ext. 7779 - 91 330 3000 ext. 7334**

Si se prevé que la muestra de sangre llegará después de las 15 horas o en fin de semana, entregar en BANCO DE SANGRE- 1ª PLANTA ALA SUR. En cualquier caso, es recomendable avisar que se va a enviar una muestra con antelación al email: [adamts13hcsc@gmail.com](mailto:adamts13hcsc@gmail.com)

**Extracción de muestras para estudio del complemento:**

Realizar extracción antes de RP y/o transfusión urgente, inmunosupresores o inhibidor del complemento.

El referente en el Estado Español es el Prof. Santiago Rodríguez de Córdoba del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid (CIB-CSIC):

- Tel.: +34 91 837 31 12, ext. 4432/4433 – nº lab: 143.
- Prof. Santiago Rguez. de Córdoba, [srdecordoba@cib.csic.es](mailto:srdecordoba@cib.csic.es)
- Contactos: Emi Arjona Bolaños (91 534 91 58), [earjona@cib.csic.es](mailto:earjona@cib.csic.es); Margarita López Trascasa (La Paz), [mltrascasa@salud.madrid.org](mailto:mltrascasa@salud.madrid.org)
- Coste estudio aprox.: 1.900 € (a abonar por el centro solicitante)

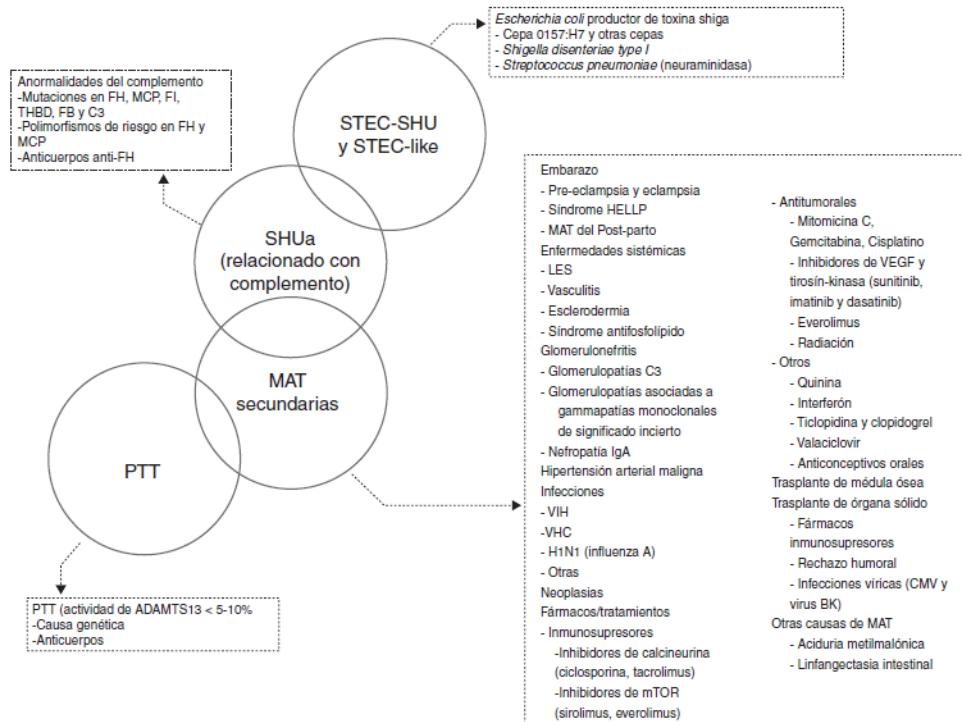
**Muestras biológicas necesarias para la realización del estudio genético Molecular en Glomerulopatía C3 y Síndrome Hemolítico Urémico atípico:****Material biológico necesario:**

El material biológico para llevar a cabo los estudios se obtiene a partir de muestras de sangre de los enfermos. Es muy importante que los pacientes se encuentren en ayunas. De cada paciente serán necesarios:

- 10 ml de sangre con EDTA
- 10 ml de sangre coagulada, para suero
- En caso de que el paciente sea un niño pequeño y no sea posible la extracción de 20 ml de sangre, extraer 2-4 ml de cada una de las muestras (4-8 ml en total)
- Antes de iniciar un tratamiento que pueda alterar los resultados de complemento, como plasmaféresis, infusiones de plasma, plaquetas o concentrados de hematíes, inmunosupresores, inhibidor del complemento, etc conviene extraer una muestra de 5-10 ml de sangre-EDTA, que deberá centrifugarse y guardar el plasma a -20°C

Hay que tener en cuenta que existe un potencial solapamiento que puede tener lugar entre estas entidades clínicas. A continuación se muestra una clasificación etiológica de las MAT y una representación de este solapamiento (Figura 3):

**Figura 3. Clasificación etiológica de las MAT**



**ADAMTS13:** A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin type 1 motif, member 13; **CMV:** citomegalovirus; **FB:** factor B del complemento; **FH:** factor H del complemento; **FI:** factor I del complemento; **HELLP:** Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **MAT:** microangiopatía trombótica; **MCP:** proteína cofactor de membrana; **mTOR:** mammalian target of Rapamycin; **PTT:** púrpura trombótica trombocitopénica; **SHU:** Síndrome Hemolítico Urémico; **SHUa:** Síndrome Hemolítico Urémico atípico; **STEC:** Escherichia coli productor de toxina Shiga; **THBD:** trombomodulina; **VEGF:** factor de crecimiento vascular endotelial; **VHC:** virus de la hepatitis; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana

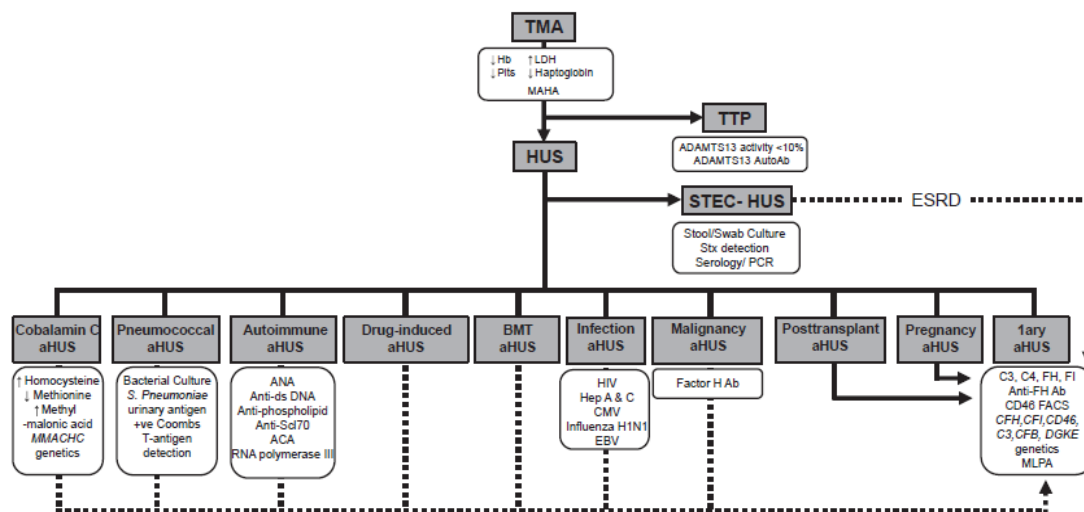
Es importante recalcar que en algunos pacientes no es posible hallar ninguna de las causas mencionadas de MAT, mientras que en otros puede coexistir más de un factor etiológico, dando lugar a una clínica heterogénea y a un diagnóstico difícil.

De hecho, el solapamiento de estas entidades no es infrecuente y se han descrito por ejemplo, pacientes con STEC-SHU (hasta un 25%) y con SHU asociado a embarazo (86%) que presentan mutaciones en el sistema del complemento, pudiéndose considerar en estos casos que la enfermedad subyacente es en realidad un SHUa. También se han encontrado mutaciones en el sistema del complemento en pacientes con SHU post-trasplante asociado al uso de fármacos inmunosupresores (27%) y asociado a enfermedades autoinmunes (33%).

Además, se han reportado varios casos de pacientes con MAT secundarias tratados de forma exitosa con eculizumab (MAT asociadas a fármacos, a trasplante de órgano sólido o de médula ósea, a embarazo y a lupus eritematoso sistémico). El hecho de que el bloqueo del complemento se asocie con buena respuesta clínica y una reversibilidad de la MAT sugiere que la desregulación del complemento de base no genética tiene probablemente un papel importante en muchos casos de MAT.

Nuevas clasificaciones se proponen teniendo en cuenta las microangiopatías trombóticas asociadas a distintas situaciones clínicas:

**Figura 4. Flujo de Diagnóstico de la MAT**



**1ary:** primario; **Ab:** anticuerpos; **ACA:** anticuerpo anticentrómero; **aHUS:** Síndrome Hemolítico Urémico atípico; **ANA:** anticuerpo antinuclear; **anti-Sc1-70:** anticuerpo antitopoisomerasa I; **BMT:** Bone Marrow Transplant; **CMV:** citomegalovirus; **DGKE:** diacylglycerol kinase  $\epsilon$ ; **EBV:** virus Eipstein-Barr; **ESRD:** enfermedad renal terminal; **FACS:** citometría de flujo; **Hb:** hemoglobina; **Hep:** hepatitis; **HUS:** Síndrome Hemolítico Urémico; **LDH:** lactato deshidrogenasa; **MAHA:** anemia hemolítica microangiopática; **MLPA:** multiplex ligation-dependent probe amplification; **PCR:** polymerase chain reaction; **Pits:** plaquetas; **STEC:** Escherichia coli productor de toxina Shiga; **Stx:** Toxina Shiga; **TMA:** microangiopatía trombótica; **TTP:** púrpura trombótica trombocitopénica

En pacientes pediátricos es obligado descartar una deficiencia de cianocobalamina.

Si se tiene la sospecha de SHUa primario, se debe llevar a cabo un estudio completo del sistema del complemento, al igual que aquellos pacientes con SHUa asociado al embarazo y de postrasplante de novo debido a la alta prevalencia de alteraciones genéticas en estos subgrupos. En el resto de causas secundarias de SHUa, se deja a criterio médico el llevar a cabo un estudio genético del complemento aunque también se han descrito variantes genéticas en algunos de estos casos. Aunque raramente, en casos severos de STEC-SHU que evolucionaron a ERCT o tras un trasplante renal, se han identificado alteraciones en los genes del complemento.

### 3. Tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico Atípico

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

En general, se recomienda el uso precoz de Eculizumab para el tratamiento del SHUa en pacientes pediátricos y adultos con sospecha clínica de SHUa en riñones nativos, con recurrencia del SHUa tras el trasplante renal o con SHUa de novo postrasplante renal.

#### A: Adultos con primer episodio de SHUa

Se recomienda iniciar tratamiento lo antes posible. El tratamiento actualmente establecido sugiere comenzar con terapias de recambio plasmático (RP). Se sabe que cuanto antes comiencen a realizarse (a ser posible antes de las 24 horas siguientes al inicio de la enfermedad), mejor será el pronóstico final del caso.

El RP podría mantenerse durante 5 sesiones y si realizada esta terapia se han descartado microangiopatías trombóticas secundarias y el SHU es resistente (ausencia de normalización en el número de plaquetas, en el valor de LDH o reducción en el nivel de creatinina plasmática al menos un 25%) o dependiente de las plasmaféresis, se considera altamente probable el diagnóstico de SHUa y debería iniciarse tratamiento con Eculizumab (Figura 6).

Por tanto, los RP sólo se recomiendan cuando el diagnóstico de SHUa no está claro y únicamente se podría valorar no administrar Eculizumab cuando se observe una recuperación completa hematológica y de la función renal tras el inicio de la plasmaféresis.

Si se inicia tratamiento con Eculizumab se deberían suspender las plasmaféresis para evitar la eliminación del fármaco por esta vía (ver Tabla 5). La precocidad en la administración de Eculizumab garantiza la reversibilidad del cuadro hematológico y evita la lesión renal.

Antes del inicio del tratamiento con Eculizumab el paciente debe recibir la vacunación antimeningocócica (al menos dos semanas antes) preferentemente conjugada tetravalente y además, terapia antibiótica desde el primer día de tratamiento con Eculizumab y hasta 2 semanas después de la administración de la vacunación contra la meningitis (en tratamientos de urgencia, a los que se les haya tratado con eculizumab antes de 2 semanas tras haber recibido la vacuna antimeningocócica). En niños, además, vacunar contra *Haemophilus influenzae* y neumococo, dos semanas antes de comenzar el tratamiento.

#### Esquema de tratamiento:

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

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

Todos los pacientes a los que se les administró Eculizumab siguiendo las recomendaciones posológicas demostraron una reducción rápida y sostenida de la actividad del complemento terminal. En todos los pacientes SHUa, son suficientes concentraciones séricas de aproximadamente 50-100  $\mu\text{g/ml}$  de Eculizumab para lograr la inhibición prácticamente completa de la actividad del complemento terminal.

La evolución clínica variará dependiendo de la mutación identificada. Por ejemplo la mitad de los pacientes con mutaciones de peor pronóstico (FH y C3), recaían; mutaciones en FI, FB y THBD tienen una probabilidad de recaída de aproximadamente uno de cada tres pacientes que superaban el primer episodio de SHUa; en el caso de la mutación en MCP (proteína cofactor de membrana) el riesgo de recidiva dentro del primer año tras un episodio de SHUa alcanza el 90% de los pacientes (Tabla 2). Por todo ello, en este grupo de pacientes con elevado riesgo de recaída o con historia familiar previa se recomienda continuar con Eculizumab, al menos durante 1 año, ya que es cuando hay más riesgo de recaer aunque no existe información disponible sobre la posibilidad de continuar o no el tratamiento más allá de este periodo.

En caso de respuesta correcta a Eculizumab, se recomienda continuar el tratamiento de forma indefinida, tal y como recomienda la ficha técnica del fármaco. La duración más adecuada del tratamiento es un problema que aún no está resuelto y no es posible realizar recomendaciones en este sentido. Sin embargo, a medida que se vayan recogiendo experiencias en el uso del fármaco es posible que en el futuro se pueda definir mejor dicha duración y la estrategia terapéutica a seguir.

En algún caso específico en el que se valore la retirada-suspensión y/o la individualización de las dosis de Eculizumab como en pacientes de menor riesgo (por ejemplo con mutación MCP e historia familiar negativa), se hará siempre de forma individualizada y tras un mínimo de 12 meses de tratamiento.

En los pacientes en los que se retire el tratamiento con Eculizumab por indicación clínica deberá realizarse una estrecha monitorización durante un mínimo de 12 semanas para detectar posibles

alteraciones sugestivas de MAT y/o la recidiva del proceso. En estos casos debería valorarse la reintroducción inmediata de Eculizumab.

### **B: Pacientes en lista de espera de trasplante renal con SHUa**

A todo paciente con ERC candidato a recibir un trasplante renal se le debe realizar un exhaustivo estudio genético para detectar mutaciones genéticas conocidas. Se deben analizar los niveles plasmáticos de C3, C4, los factores H, I y B, así como la expresión de la proteína MCP en leucocitos periféricos. Con todo ello se valorará el riesgo individual de recaída tras el trasplante renal.

Los resultados del trasplante renal en los pacientes con IRCT por SHUa se han visto limitados por el elevado porcentaje de recurrencias de la enfermedad post-trasplante (~50%; tasa de pérdida del injerto: 80-90%), aunque los resultados varían de forma importante en función del tipo de alteración genética (Tabla 2). Mutaciones en FH son las de mayor recurrencia o pérdida del injerto tras el trasplante renal (75-90%); mutaciones en C3 y FI también presentan un riesgo elevado (40-80%); y, aunque hay pocos casos reportados de trasplante con mutaciones en FB, el 100% de los casos recurrieron con pérdida del injerto. En general, los factores plasmáticos del complemento involucrados en el SHUa son de síntesis hepática por lo que los pacientes con mutaciones en los genes del complemento que codifican estos factores siguen siendo susceptibles al SHUa tras el trasplante renal. El MCP sin embargo, es una proteína transmembrana altamente expresada en el riñón y, consecuentemente el trasplante renal podría corregir este defecto ya que aportaría MCP no alterado en el injerto. Un 80% de pacientes con mutaciones en MCP no presentan recurrencia del SHUa tras el trasplante renal aunque esto podría variar en caso de mutaciones MCP combinadas con otras variantes genéticas. En pacientes con mutaciones en THBD o con anticuerpos anti-FH no está bien establecido el riesgo de recurrencia postrasplante, aunque en el segundo caso se relaciona con niveles elevados y persistentes de anticuerpos.

Los resultados del trasplante renal en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal por SHUa se han visto limitadas por el elevado porcentaje de recurrencias (en torno al 50% con tasas de pérdida del injerto del 80% al 90% variable según la mutación que exista). Es necesario recalcar que el riesgo de recurrencia del SHUa tras el trasplante renal en aquellos pacientes en los que no se detectan alteraciones genéticas se considera también elevado.

En general, los factores plasmáticos del complemento involucrados en el cuadro son de síntesis hepática, por lo que los pacientes con mutaciones en los genes del complemento que codifican estos factores siguen siendo susceptibles al SHUa tras el trasplante renal ya que continúan produciendo factores disfuncionales. Esto explica la alta recurrencia postrasplante y que el trasplante combinado hígado-riñón pueda ser una opción en pacientes con determinados defectos genéticos. Sin embargo, debido a la elevada morbimortalidad relacionada con el trasplante hepático, así como a la dificultad de disponibilidad de órganos y la existencia de alternativas más seguras, se recomienda valorar exhaustivamente la indicación del trasplante hepatorenal en pacientes con SHUa. Por otra parte, no está recomendado realizar el trasplante hepático aislado en pacientes con SHUa y riñones funcionales, ya que los riesgos del tratamiento inmunosupresor crónico superan los relacionados con el tratamiento a largo plazo de otras alternativas terapéuticas, como pudiera ser el del bloqueante de la vía terminal del complemento, Soliris®.

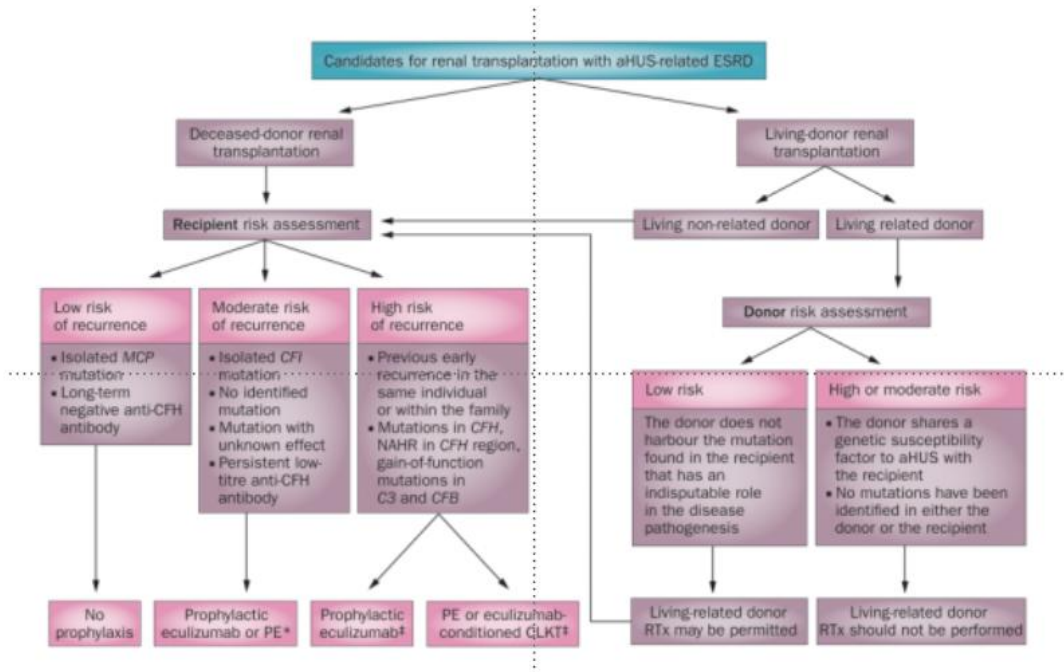
Es necesario recalcar que el riesgo de recurrencia de SHUa tras el trasplante renal en aquellos pacientes sin mutación identificada o con polimorfismos, se considera también elevado.

Clásicamente se ha considerado contraindicada la donación de vivo para los pacientes con SHUa debido a las elevadas tasas de recurrencia de la enfermedad y de pérdida del injerto, así como el riesgo de que el donante tenga mutaciones en el sistema del complemento no detectadas que le condicionen el desarrollo posterior de un SHUa.

El trasplante ideal a realizar es el de donante vivo no relacionado aunque actualmente los avances en el diagnóstico genético y la disponibilidad de Eculizumab, permiten considerar el trasplante de donante vivo relacionado como una opción válida en pacientes con SHUa. En los donantes deberá realizarse siempre un estudio genético-molecular completo, considerándose aptos para la donación únicamente aquellos casos con mutaciones identificadas en el paciente y ausentes en el donante. Por el contrario, si el donante relacionado y el receptor comparten algún factor genético de susceptibilidad para SHUa, o bien no se detectan mutaciones ni en el receptor ni en el donante, no deberá realizarse el trasplante de vivo con donante genéticamente emparentado. Adicionalmente, el trasplante con donante vivo sólo podrá considerarse si se dispone de Eculizumab.

En la Figura 5 se muestra la estrategia para identificar el riesgo de recaída en pacientes SHUa candidatos a trasplante renal:

**Figura 5. Esquema de tratamiento de SHUa en el trasplante renal**



En pacientes de bajo riesgo de recurrencia no está indicada la profilaxis con Eculizumab. En los pacientes de riesgo moderado la recomendación es que se puede empezar por cualquiera de las dos alternativas (Eculizumab o plasmaféresis, aunque esta última con poca evidencia de respuesta completa) dependiendo de las características clínicas del paciente y de la disponibilidad del fármaco o los recambios plasmáticos. En los pacientes con riesgo elevado de recaída se debe administrar Eculizumab de forma profiláctica al menos durante 12 meses. Se ha sugerido que aquellos pacientes con riesgo elevado de recidiva de SHUa (mutaciones en FH, FI, FB y C3) se debería mantener el tratamiento con Eculizumab de por vida.

Se han publicado varias experiencias positivas con el uso de Eculizumab profiláctico en pacientes pediátricos con mutación en *CFH* previo a un trasplante renal de donante cadáver, sugiriendo que el trasplante renal asociado con el uso preventivo de Eculizumab representa una opción eficiente y bien tolerada en estos pacientes. En consecuencia, en pacientes con IRCT secundaria a SHUa candidatos a trasplante renal, se recomienda el uso profiláctico de Eculizumab como primera opción para la prevención de la recurrencia de la enfermedad.

El tratamiento de la recurrencia del SHUa en un paciente trasplantado renal deberá realizarse en los mismos términos que en el SHUa de riñones nativos mediante la instauración precoz de Eculizumab. Debido al estado de inmunosupresión inducido y crónico en los pacientes trasplantados, se recomienda vacunar frente a N. meningitis, valorar mantener profilaxis antibiótica mientras dure el tratamiento con Eculizumab.

Las dosis y el esquema de tratamiento con Eculizumab en el trasplante renal así como las pautas de inmunosupresión más aceptadas en estas circunstancias se muestran en la Tabla 4:

**Tabla 4. Esquema de tratamiento de SHUa en trasplante renal**

**Eculizumab:**

- Inducción: 900 mg IV en el día 0 y el día 1 y cuatro dosis semanales en el donante de cadáver y los días -7 y 1 en el trasplante de donante vivo
- Mantenimiento: 1.200 mg IV cada dos semanas, a partir de la semana 5

**Inmunosupresión Donante vivo**

- Inducción: Simulect, 20 mg el día 0 y el día 4



- Tacrolimus para alcanzar niveles terapéuticos de acuerdo con las prácticas locales. Micofenolato y esteroides de acuerdo con la práctica local, con disminución progresiva hasta 5 mg al 6<sup>o</sup> mes
- Al segundo tercer mes post-trasplante considerar pasar a a mTOR

**Inmunosupresión Donante cadáver**

- Inducción: Timoglobulina 1,25 mg/kg. Las dosis siguientes de acuerdo con el recuento de linfocitos (dosis máxima permisible 5 -7)
- Inmunosupresión de mantenimiento igual que en donante vivo

**Profilaxis**

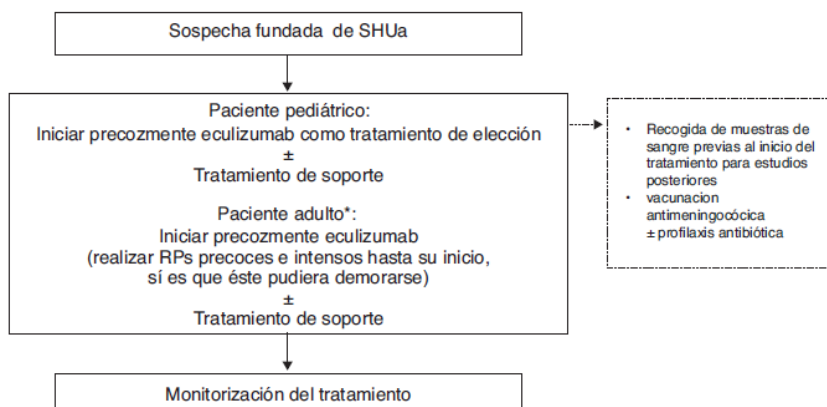
- Vacuna antimeningocócica antes de la introducción de Eculizumab
- Ciprofloxacino 500 mg/24 horas + 80 mg de TMP/SMX 160 mg/24 horas

**C: Pacientes SHUa pediátricos**

Eculizumab se recomienda como primera línea de tratamiento. Esta afirmación se basa en la alta morbilidad relacionada con las plasmaféresis en esta población, la dificultad para obtener acceso vasculares adecuados y la mayor eficacia de este fármaco comparado con la plasmaféresis. En consecuencia, ante la sospecha fundada de SHUa en un paciente pediátrico se recomienda iniciar precozmente la administración de Eculizumab.

En pacientes pediátricos, el diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica, aunque en algunas ocasiones será necesaria la biopsia renal (especialmente en casos de MAT secundaria o en el trasplante renal).

**Figura 6. Manejo Terapéutico de SHUa en pacientes adultos y pediátricos**



RP: recambio plasmático; SHUa: Síndrome Hemolítico Urémico atípico;

\*Cuando el diagnóstico de SHUa es inequívoco (historia personal o familiar positiva o recurrencia de la enfermedad tras el trasplante renal), debería iniciarse precozmente Eculizumab como tratamiento de elección

**Esquema de tratamiento:**

En pacientes SHUa pediátricos con un peso corporal inferior a 40 Kg, la pauta posológica de Eculizumab (Tabla 5):

**Tabla 5. Posología de Eculizumab en paciente pediátrico <40 Kg peso corporal**

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

En pacientes SHUa pediátricos con peso corporal superior a los 40 Kg, la posología de Eculizumab es la misma que para los pacientes SHUa adultos.

Para pacientes SHUa adultos y pediátricos se requiere una dosis adicional de Eculizumab en caso de tratamiento concomitante con PF/RP/IPF (plasmaféresis o recambio plasmático, o infusión de plasma fresco congelado; Tabla 6).

**Tabla 6. Posología de Eculizumab en tratamiento concomitante con PF/RP/IPF**

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

**D: Pacientes SHUa en diálisis**

Una vez que el paciente permanece de forma crónica en diálisis no suele haber riesgo de recaídas lo cual apoya la decisión de suspender el tratamiento con Eculizumab si no existen otras evidencias de microangiopatía trombótica. Se han documentado algunos casos de pacientes que han salido de diálisis tras varios meses de tratamiento con Eculizumab.

En los pacientes con SHUa y fracaso renal agudo severo con necesidad de diálisis se recomienda mantener el tratamiento de Eculizumab un mínimo de 3 meses, para valorar la mejoría de la función renal. El incremento de la diuresis con un buen control tensional son parámetros positivos que orientan hacia un control del proceso de MAT y una mejoría de la lesión renal. La biopsia renal del paciente en diálisis puede ayudar a la toma de decisiones respecto a la continuidad del tratamiento. En caso de persistencia de la insuficiencia renal con necesidad de diálisis y manifestaciones sistémicas de la enfermedad, se habrá de considerar la continuidad del tratamiento con Eculizumab en estos pacientes.

**E: Vacunación y profilaxis antibiótica**

Debido a su mecanismo de acción, Eculizumab puede aumentar la sensibilidad del paciente a infección por bacterias encapsuladas, principalmente el meningococo y el neumococo. Para reducir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes contra Neisseria meningitidis al menos 2 semanas antes de la administración de Eculizumab, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con Eculizumab sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Si la administración de Eculizumab no puede ser diferida hasta obtener la respuesta vacunal, se debería iniciar tratamiento profiláctico antibiótico frente a Neisseria meningitidis con penicilina, amoxicilina o ciprofloxacino más trimetoprim-sulfametoxazol, asociada al tratamiento con Eculizumab. Se recomienda mantener esta profilaxis mientras se administre el Eculizumab o haya respuesta vacunal eficaz.

Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se

han de vacunar de acuerdo a las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacuna puede ser de eficacia limitada en pacientes inmunodeprimidos, como son los trasplantados renales. En pacientes pediátricos es necesaria también la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* y neumococo.

Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas (fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez de cuello o sensibilidad a la luz), y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. El médico debe explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con Eculizumab y facilitarle un manual con información y la tarjeta de seguridad para el paciente.

### **Bibliografía**

Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6:60.

Loirat C, Saland J, Bitzan M. Management of hemolytic uremic syndrome. *Presse Med* 2012; 41(3 Pt 2):e115-35.

Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108(4):1267-79.

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.

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; 368:2159-2181.

Greenbaum L, Legendre CM, Babu S, Furman RR, Sheerin N, Cohen D, et al. Eculizumab (ECU) in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) patients with progressing thrombotic microangiopathy (TMA): 2-year data. *Blood* 2012; 120 [Abstract 2084].

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* 2004; 83:233-44.

Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyó JM, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología* 2015; 35(5):421-447.

Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated Hemolytic Uremic Syndrome Revisited in the Era of Complement Gene Mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:859-867.

Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36:594-610.

Zuber J, Le Quintrec M, Sberro-Soussan R, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V, Legendre C. New insights into postrenal transplant hemolytic uremic syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(1):23-35.

Zuber J, Fakhouri F, Roumenina LT, Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11):643-57.

Goodship T, Cook H, Fakhouri F, Fervenza F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kid Int* 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.005>