

Microangiopatías Trombóticas

Manual de referencia para diagnóstico y tratamiento
para estudiantes y médicos



1era Edición 2025

Edición

Dra. Karen Courville, FACP, PhD

Medicina Interna, Universidad de Panamá, CHMDr.AAM – CSS
Maestría en Ciencias Clínicas en Nefrología, Universidad de Panamá
Manejo de Proyectos, The George Washington University
Instituto de Ciencias Médicas – Investigadora/Medical Writer
Investigadora Sistema Nacional de Investigación – SNI SENACYT
Hospital Dr. Gustavo N. Collado – CSS
Sociedad Panameña de Nefrología e Hipertensión
kavac7@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-482-6736>

Ivan Landires, MD, PhD

Especialidad en Genética Humana Universidad Paris 11.
Maestría en Ciencias Clínicas en Pediatría. Universidad de Panamá
Instituto de Ciencias Médicas – Director e Investigador
Investigador Sistema Nacional de Investigación – SNI SENACYT
Hospital Dr. Joaquín P. Franco – MINSA
ilandires@institutodecienciasmedicas.org
<https://orcid.org/0000-0001-6323-1170>

Instituto de Ciencias Médicas | Centro de Pensamiento Las Tablas, Panamá



<https://www.institutodecienciasmedicas.org/>

Co-Edición

Dra. Angélica Quiel Rivera

Medicina General, Universidad de Panamá
Asistente de Investigación
Departamento de Nefrología
Hospital Dr. Gustavo N. Collado
anguiquiel19@gmail.com

Dra. Libia Cepeda Chavarría

Medicina General, Universidad Latinoamericana de Medicina
Asistente de Investigación
Departamento de Nefrología
Hospital Dr. Gustavo N. Collado
lcepedach@gmail.com

Edición Digital

Natalia Vaccaro

nativacc17@gmail.com



Revisión Científica

Dr. Norman Bustamante J.

Medicina Interna, CHMDR.AAM – CSS
Nefrología, CHMDR.AAM – CSS
Hospital Dr. Gustavo N. Collado
normanemilio2106@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8896-5194>

Dra. Ireni Mendieta Ivanova

Medicina Interna en Universidad de Panamá/ CHMDR.AAM – CSS
Reumatología Universidad de Panamá/ CHMDR.AAM – CSS
Medicina: Universidad de Panamá
irenimendieta@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0006-2754-1853>

Dra. Maydelin Pecchio Millán

Medicina Interna, CHMDR.AAM – CSS
Infectología, CHMDR. AAM – CSS
Hospital Dr. Gustavo N. Collado
maydelin.pecchio@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-63225034>

Dr. José Peñate

Ginecología y Obstetricia
Universidad de Panamá/Hospital Materno Infantil José D. de Obaldía
Laparoscopia Ginecológica/Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital Dr. Cecilio Castellero
penate5@hotmail.com

Dr. José Pinto Llerena

Medicina Interna en Universidad de Panamá/ CHMDR.AAM – CSS
Oncología Médica – Instituto Oncológico Nacional de Panamá
Hospital Regional de Azuero Anita Moreno
josepintollerena@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2200-2376>

Dr. Dimas Quiel

Hematología en Universidad de Panamá/ CHMDR.AAM - CSS
Especialidad en Trasplante, Nebraska Medical Center, Estados Unidos
Maestría en Farmacología y Gerencia en Administración de
Medicamentos y Economía de la
Salud
Director Médico del Centro Nacional Especializado en Trasplante, banco
de Sangre y Nefrología
CIDELAS Panamá
dimasquiel@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7238-1496>

Dr. José Manuel Trujillo Suarez

Medina Interna y Medicina Crítica
Hospital Docente Universitario
José Ramón López Tabranes
FCM de Matanzas.
Hospital Dr. Gustavo N. Collado
jmtmpa44@gmail.com

INDICE

INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO 1: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA	9
CAPÍTULO 2: SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO	21
CAPÍTULO 3: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA	29
CAPÍTULO 4: MANEJO DEL PACIENTE CON PTT, SHU, CID EN UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS	42
CAPÍTULO 5. OTRAS ENFERMEDADES INCLUIDAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	46
5.1 SÍNDROME DE HELLP	46
5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL MALIGNA	53
5.3 ESCLERODERMIA - CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA	60
5.4 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO – NEFRITIS LÚPICA CON MAT	66
5.5 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO	72
5.6 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS	79
5.7 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A TRASPLANTE	86
5.8. MAT ASOCIADAS A INFECCIONES (EXCLUYENDO STEC-SHU)	92
5.9 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A CÁNCER	98

INTRODUCCIÓN

Introducción a la genética de la Microangiopatía Trombótica

Dr. Iván Landires, Médico Genetista

La La Microangiopatía Trombótica (MAT) tiene una base genética heterogénea que involucra diversas vías distintas, como la vía del complemento, la deficiencia de ADAMTS13, y otras causas genéticas no relacionadas con ADAMTS13.

Un subgrupo importante de MAT, en particular el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa), se debe a la activación incontrolada de la vía alternativa del complemento. Las variantes patogénicas en genes reguladores del complemento —como CFH (factor H del complemento), CFI (factor I del complemento) y CD46 (proteína cofactor de membrana)— y en genes efectores como CFB (factor B del complemento) y C3— pueden provocar la pérdida de regulación o la ganancia de función, lo que provoca una activación excesiva del complemento y daño endotelial. Otras anomalías genéticas, como los polimorfismos de un solo nucleótido en CFH y CD46, las variaciones en el número de copias en CFHR1 y CFHR3, y los genes de fusión que afectan a la región CFHR, contribuyen aún más al riesgo de enfermedad y a la variabilidad fenotípica (George, 2014). Estos defectos genéticos suelen ser heterocigotos, y la penetrancia incompleta es común, lo que sugiere la influencia de modificadores genéticos o ambientales adicionales (Bu, 2016) (Java, 2025).

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), una MAT prototípica, se debe a una deficiencia grave de la proteasa ADAMTS13, responsable de la escisión del factor de Von Willebrand. La PTT hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) se debe a mutaciones bialélicas (homocigotas o heterocigotas compuestas) en el gen ADAMTS13, lo que provoca la acumulación de multímeros ultra grandes del factor de Von Willebrand y la consiguiente trombosis microvascular rica en plaquetas. Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos, pero los factores ambientales desencadenantes pueden precipitar la enfermedad en individuos genéticamente susceptibles (George, 2014). Mediante un riguroso análisis del ADN genómico de pacientes con PTT familiar, (Levy et al. 2001) identificaron doce mutaciones en el gen ADAMTS13, que representan catorce de los quince alelos de la enfermedad estudiados. Como concluyeron los autores, la deficiencia de ADAMTS13 se identifica como el mecanismo molecular responsable de la púrpura trombótica trombocitopénica. Además, se planteó la hipótesis de que la proteólisis fisiológica del factor Von Willebrand y/u otros sustratos de ADAMTS13 es necesaria para la homeostasis vascular normal (Kremer, 2019).

Estudios recientes han ampliado el espectro de factores genéticos que contribuyen a la MAT. Causas genéticas no relacionadas con el complemento ni con ADAMTS13, como variantes

patogénicas en TREX1, una exonucleasa específica del ADN implicada en la integridad del genoma y la regulación inmunitaria, se han identificado en un subgrupo de pacientes con MAT, lo que implica un metabolismo defectuoso del ADN y una desregulación inmunitaria en la patogénesis de la MAT (Li, 2025). Mutaciones en INF2 (formina 2 invertida), asociadas principalmente con la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), también se han vinculado con la MAT, particularmente en el contexto de la enfermedad renal y el trasplante, a menudo en combinación con haplotipos de riesgo en los genes del complemento. En raras ocasiones, variantes patogénicas en genes como SERPINC1 (que codifica la antitrombina III) pueden predisponer a la MAT, como se describe en informes de casos (Li, 2025) (Challis, 2017) (Li, 2023).

Existe evidencia de efectos sinérgicos entre defectos genéticos en diferentes vías, lo que puede considerarse como una complejidad y superposición genética. Por ejemplo, la combinación de la deficiencia de ADAMTS13 y la desregulación del complemento puede exacerbar la gravedad de la MAT, como se ha demostrado en modelos animales. Las tecnologías genéticas nuevas de secuenciación masiva han revelado que una proporción significativa de pacientes con MAT presentan variantes raras e incluso de novo en genes reguladores del complemento y, con menor frecuencia, en otros genes implicados en la integridad microvascular (Zheng, 2019).

En resumen, la base genética de la MAT es multifactorial e involucra genes reguladores y efectores del complemento, ADAMTS13, y, en casos selectos, genes involucrados en el metabolismo del ADN, la regulación del citoesqueleto y la coagulación. Las pruebas genéticas son cada vez más importantes para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la orientación terapéutica, especialmente en casos atípicos o recurrentes.

Referencias

- Bu, F., Borsa, N. G., Jones, M. B., Tüzde, Z., Osornio-Vargas, A. R., & Lemaire, M. (2016). High-throughput genetic testing for thrombotic microangiopathies and C3 glomerulopathies. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 27(4), 1245–1253. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015040385>
- Challis, R. C., Ring, T., Xu, Y., Griesel, C., Je-N-Te, C., Hultström, M., Wei, C., Kopecky, C., Niel, O., Deltas, C., Fehr, T., Wüthrich, R. P., Frew, I. J., & Kleta, R. (2017). Thrombotic microangiopathy in inverted formin 2-mediated renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(4), 1084–1091. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015101189>
- George, J. N., & Nester, C. M. (2014). Syndromes of thrombotic microangiopathy. *The New England Journal of Medicine*, 371(7), 654–666. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1312353>
- Java, A., Sparks, M. A., & Kavanagh, D. (2025). Post-transplant thrombotic microangiopathy. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 36(5), 940–951. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000645>
- Kremer Hovinga, J. A., & George, J. N. (2019). Hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*, 381(17), 1653–1662. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1813013>
- Levy GG, Nichols WC, Lian EC, et al. Mutations in a member of the ADAMTS gene family cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nature*. 2001;413(6855):488-494. <https://doi:10.1038/35097008>
- Li, B., Zhang, X., Lv, H., Liu, X., Yang, L., & Liu, X. (2023). Case report: A case of new mutation in leading to thrombotic microangiopathy. *Frontiers in Genetics*, 14, 1278511. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1278511>
- Li, J. Y., Lv, J. C., Zhang, H., & Zhou, X. J. (2025). Expanding the spectrum of genetic causes of DNA-specific exonuclease TREX1 variants in thrombotic microangiopathy. *Kidney International*, S0085-2538(25), 00392-8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.04.014>
- Zheng, L., Zhang, D., Cao, W., Song, W. C., & Zheng, X. L. (2019). Synergistic effects of ADAMTS13 deficiency and complement activation in pathogenesis of thrombotic microangiopathy. *Blood*, 134(13), 1095–1105. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001040>

CAPÍTULO 1: PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

Dr. Dimas Quiel

1.1 Definición y características clínicas

La Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) es una emergencia médica rara (1 a 2 casos por millón de habitantes por año, la mayor incidencia ocurre en mujeres (relación mujer:hombre \approx 2:1 a 3:1), especialmente en la forma adquirida (inmune), el pico de incidencia alrededor de los 30-50 años, pero puede ocurrir a cualquier edad) y potencialmente mortal causada por una deficiencia grave de la metaloproteinasa ADAMTS13 (George, 2022). Es una microangiopatía trombótica (MAT), un término general para varios trastornos caracterizados clínicamente por la presencia de anemia hemolítica microangiopática (MAHA) y trombocitopenia, con características patológicas que incluyen enfermedad microvascular/macrovascular oclusiva (Cuker, 2021).

La enzima ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with a ThromboSpondin type 1 motif, member 13) es una metaloproteasa que fragmenta los multímeros de muy alto peso molecular del factor de Von Willebrand (FvW) sintetizado en las células endoteliales. El déficit de ADAMTS13 impide la escisión de los multímeros del FvW condicionando la agregación de las plaquetas y produciendo trombos en la microcirculación fragmentación/hemólisis de glóbulos rojos y daño en órganos diana, afectando predominantemente al cerebro, corazón y riñones. Sin tratamiento, la PTT presenta una alta mortalidad debido a la disfunción neurológica y cardíaca repentina. Una deficiencia leve de ADAMTS13 puede ocurrir en anemias microangiopáticas trombóticas (MAT), como la coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome hemolítico urémico (SHU), que pueden presentarse con características similares a la PTT. Sin embargo, la PTT se asocia con una deficiencia grave, con niveles de actividad de ADAMTS13, generalmente <10 UI/dL (Scully, 2023).

Existen dos mecanismos que conducen a un déficit de ADAMTS13:

1. PTT congénita (Síndrome de Upshaw-Schulman)

- Causada por alteraciones genéticas que bloquean la síntesis de ADAMTS13.
- Ausencia de anticuerpos inhibidores.

2. PTT adquirida autoinmune

- Engloba la mayoría de los casos.
- Presencia de anticuerpos inhibidores frente a la enzima ADAMTS13.

- Desencadenantes: embarazo, infecciones, inflamación, enfermedades autoinmunes (LES), sepsis, CID.

La actividad de ADAMTS13 permite diagnosticar y diferenciar la PTT del resto de MAT:

- <10% de actividad: diagnóstico característico de PTT.
- 10–50%: rango indeterminado, no sugestivo.
- >50%: normal.

➤ Características clínicas:

Pentada clásica (no siempre presente):

1. Trombocitopenia
2. Anemia hemolítica microangiopática MAHA (esquistocitos en el frotis y LDH elevada).
3. Fiebre
4. Alteraciones neurológicas
5. Insuficiencia renal

Manifestaciones atípicas pueden incluir síntomas neurológicos leves, síntomas gastrointestinales y ausencia de insuficiencia renal o fiebre. El diagnóstico debe considerarse incluso sin la pentada completa. Los síntomas y signos de presentación se resumen en la Tabla 1. Los síntomas neurológicos son los síntomas de presentación más comunes en la PTT aguda, pero pueden ser transitorios y variar desde dolores de cabeza hasta convulsiones, parestesias o alteraciones del habla; el coma es un signo de mal pronóstico (Participantes, 2024). La afectación cardíaca generalmente se define por un nivel elevado de troponina. El cambio isquémico en el ECG es poco común y se asocia con un mal pronóstico; por lo tanto, el tratamiento temprano de la PTT se considera una prioridad. La insuficiencia renal aguda que requiere hemodiálisis es rara en la PTT y altamente sugestiva de SHU (Scully, m., 2023).

Tabla 1. Características y signos clínicos en la PTT aguda	
Trombocitopenia	<p>Epistaxis, hematomas, petequias, sangrado gingival, hematuria, menorragia, sangrado gastrointestinal, hemorragia retiniana y hemoptisis.</p> <p>*Es importante aclarar que la trombocitopenia ocurre por consumo (formación de microtrombos difuso) por lo tanto el riesgo en</p>

	la PTT proviene predominantemente de la trombosis, no de la hemorragia.
Neurológico central: a menudo fluctuante y variable (70%–80%).	Confusión, dolor de cabeza, paresia, convulsiones, afasia, disartria, anomalías visuales, encefalopatía, coma (10%)
Fiebre (>37,5 °C)	
Síntomas no específicos	Palidez, ictericia, fatiga, artralgia, mialgia
Ictericia	Hiperbilirrubinemia no conjugada, resultante de hemólisis
Tomado de Scully M. 2023	

1.2 Diagnóstico:

Debido a la necesidad de un tratamiento urgente, se han desarrollado sistemas de puntuación diagnóstica para predecir la PTTa y el porcentaje de posible deficiencia severa de la actividad del ADAMTS 13. Existen tres puntajes creados para ayudar en la evaluación de los pacientes con MAT: el puntaje de Bentley, el puntaje FRENCH y el puntaje PLASMIC. Sin embargo, el puntaje Bentley, debido a su complejidad y falta de validación externa, no se ha adoptado ampliamente para la toma de decisiones rápidas en los servicios de urgencias y cuidados intensivos. (Participantes, 2023)

El puntaje FRENCH identifica dos variables que predicen un déficit adquirido grave del ADAMTS 13. La trombocitopenia severa $\leq 30 \times 10^9/L$ asociada con insuficiencia renal leve (creatinina sérica $\leq 2,26$ mg/dL) (Participantes, 2023)

El puntaje PLASMIC identifica siete variables: la trombocitopenia severa $\leq 30 \times 10^9/L$ asociada con insuficiencia renal leve (creatinina sérica ≤ 2 mg/dL), hemólisis, no cáncer activo el año anterior, no historia de trasplante de órgano sólido o de medula ósea, relación internacional normalizada (INR) $< 1,5$ segundos y volumen corpuscular medio (VCM) < 90 fL (Participantes, 2023) (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación de dos puntajes para la evaluación del apoyo diagnóstico para PPT		
Parámetro	Puntaje FRENCH modificado	Puntaje PLASMIC
Recuento de plaquetas	$\leq 30 \times 10^9/L$	$\leq 30 \times 10^9/L$ (+1)
Niveles de creatinina sérica	$\leq 2,26$ mg/dL	≤ 2 mg/dL (+1)
Hemólisis: bilirrubina indirecta > 2 mg/dL, haptoglobina indetectable, recuento de reticulocitos $> 2,5\%$	No aplica	(+1)

No cáncer activo el año anterior	No aplica	(+1)
No historia de trasplante de órgano sólido o médula ósea	No aplica	(+1)
INR < 1,5 segundos	No aplica	(+1)
VCM < 90 fL	No aplica	(+1)
INR: relación internacional normalizada; VCM: volumen corpuscular medio Tomada de Coppo et al. 2019		

Cada elemento se asocia con un punto y el resultado final corresponderá a la suma de cada variable, que indicará la probabilidad de la deficiencia de la actividad del ADAMTS 13 para el diagnóstico de PTTa (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. Interpretación del puntaje FRENCH modificado	
Puntaje	Probabilidad de la PPT
0 puntos	2%
1 puntos	70%
2 puntos	94%
PTT: púrpura trombótica trombocitopénica. Tomada de Coppo et al 2019.	

Tabla 4. Interpretación del puntaje PLASMIC	
Puntaje	Probabilidad de la PPT
0 a 4 puntos	0% - 4%
5 puntos	24%
6 a 7 puntos	62 – 82% %
PTT: púrpura trombótica trombocitopénica. Tomada de Coppo et al 2019.	

Es crucial reconocer ambos puntajes, junto con el juicio clínico del médico, para guiar un diagnóstico temprano con un tratamiento oportuno y prevenir las complicaciones graves, incluso la muerte.

Tabla.5 Diagnóstico diferencial de trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática

- Hemólisis autoinmune/síndrome de Evans
- Coagulación intravascular diseminada
- Asociadas al embarazo, por ejemplo, HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas), eclampsia, síndrome hemolítico urémico
- MAT inducida por medicamentos, por ejemplo, interferón, inhibidores de la calcineurina.
- Hipertensión maligna

<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones, típicamente virales (citomegalovirus, adenovirus, virus del herpes simple) o bacterianas graves (meningococo, neumococo), fúngicas - Enfermedad autoinmune (nefritis lúpica, esclerodermia aguda) Vasculitis - Síndrome hemolítico urémico (diarrea positiva/negativa) - Esclerodermia - Malignidad - Pancreatitis - Hipertermia maligna, choque térmico - Estenosis valvular aórtica grave, fugas paravalvulares - Síndrome antifosfolípido catastrófico
Scully R.,2023

La PTT se sospecha a partir de la historia clínica, la exploración física y los parámetros de laboratorio, incluyendo el frotis sanguíneo, para descartar otras MAT. Las pruebas de ADAMTS13 ayudan a confirmar el diagnóstico y a monitorizar la evolución de la enfermedad y la necesidad de tratamientos adicionales. El diagnóstico de PTT debe sospecharse en cualquier paciente con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática.

➤ **Pruebas y resultados esperados para pacientes con sospecha de PTT:**

Se deben enviar muestras de sangre para análisis antes de la primera plasmaféresis (Scully M, 2023), (Castellano, M., 2022).

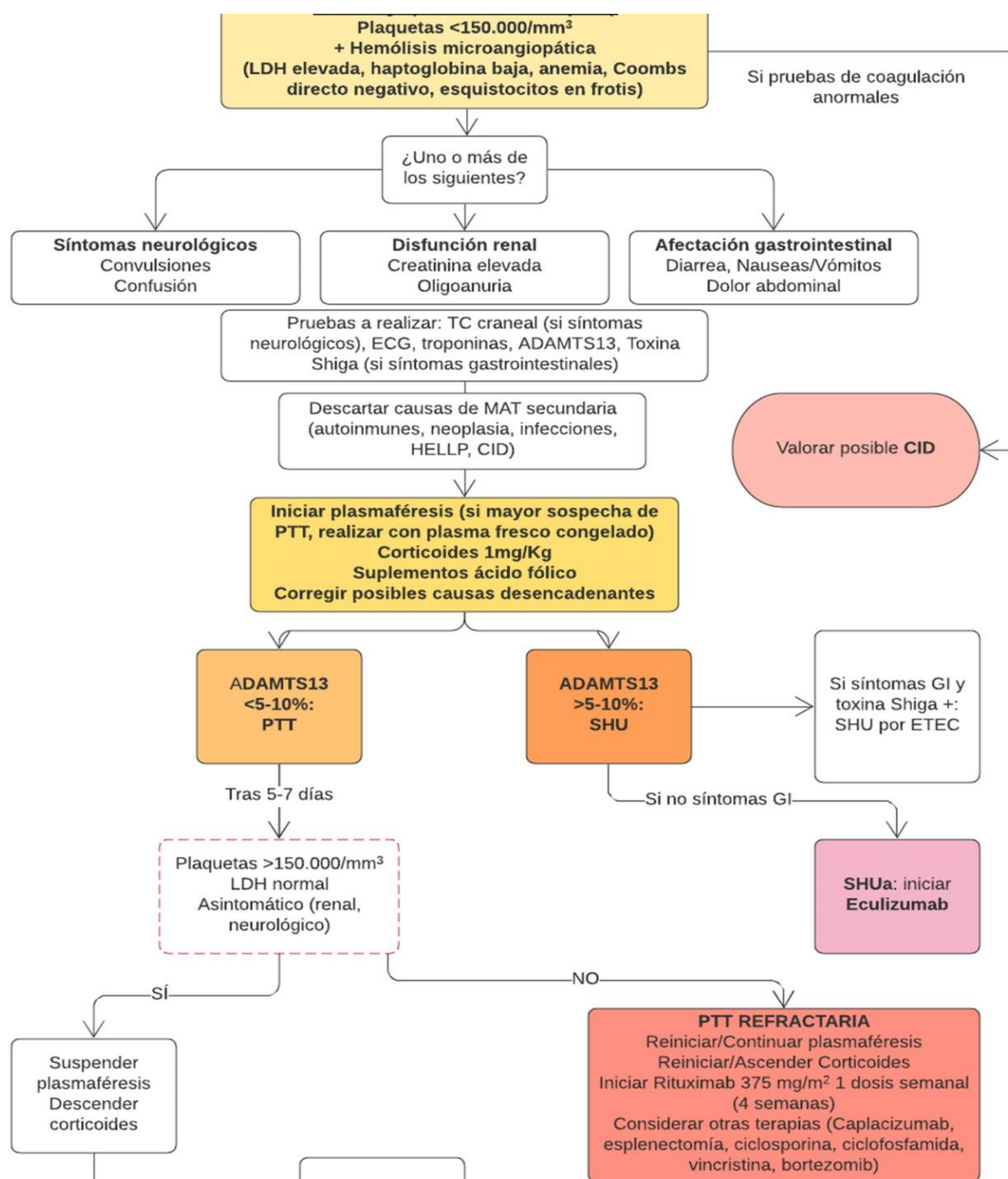
- Hemograma completo y frotis de sangre periférica: anemia, trombocitopenia, fragmentos/esquistocitos en el frotis de sangre.
- Recuento de reticulocitos: aumentado
- Haptoglobina: disminuida
- Pruebas de coagulación que incluya fibrinógeno: normal
- Urea y electrolitos: insuficiencia renal
- Troponina T/ troponina I: para afectación cardíaca
- Pruebas de función hepática: generalmente normal, bilirrubina elevada relacionada con hemólisis
- Medición de lactato deshidrogenasa (LDH): elevada debido a la hemólisis.
- Calcio: puede reducirse con la plasmaféresis.
- Análisis de orina: para verificar fuga de proteínas
- Relación proteína/creatinina en orina: afectación renal
- Prueba de Coombs directa: negativa.
- Estudios de B12/folato/hierro: para excluir la deficiencia hematínica
- Detección de grupo sanguíneo y anticuerpos: permitir el suministro de productos sanguíneos

- Pruebas de Hepatitis A/B/C y de VIH: para excluir un precipitante viral subyacente.
- Amilasa y glucosa: descartar pancreatitis y diabetes
- C3/4: reducción del complemento
- Ensayos ADAMTS 13: Actividad de ADAMTS13 < 10% es diagnóstico de PTT (No esperar el resultado antes de iniciar el tratamiento en caso de sospecha de PTT).

Pruebas adicionales:

- Pruebas de función tiroidea: para excluir la enfermedad de Graves
- Prueba de autoanticuerpos (ANA/RF/LA/ACLA), incluido el anticoagulante lúpico: descartar enfermedad autoinmune asociada
- Cultivo de heces: para Escherichia coli patógena (en caso de diarrea)
- TC de tórax/abdomen/pelvis (si está indicado), marcadores tumorales: para buscar malignidad subyacente.

Algoritmo diagnóstico-terapéutico de Microangiopatía trombótica



Tomado de Rubio-Haro, R., 2022

LDH: Lactato deshidrogenasa; CID: coagulación intravascular diseminada; TC: tomografía; MAT: microangiopatía trombótica; ECG: electrocardiograma; GI: gastrointestinal; PTT: purpura trombocitopénica trombótica; SHU: síndrome hemolítico urémico; SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico; ETEC: E. coli enterotoxigénica; HELLP: Hemolysis, Enzyme Liver Levated y Low Platelets (por sus siglas en inglés).

1.4. Tratamiento de la PTT

El diagnóstico sospechado de PTT es una emergencia médica que requiere la derivación urgente y el traslado urgente a un centro especializado. El tratamiento debe iniciarse inmediatamente ante la sospecha clínica de PTT, sin esperar los resultados de ADAMTS13 (Ruiz Delgado, 2015).

1.4.1 Plasmaféresis o Recambio plasmático

Es el tratamiento de primera línea. El diagnóstico de sospecha de MAT primaria (PTT o SHU) conlleva la realización de Recambio Plasmático (RP) incluso cuando se trata de pacientes gestantes. El diagnóstico precoz y el inicio rápido del RP son fundamentales en la evolución y pronóstico del paciente. Se aconseja realizar el RP en las primeras 4-6 horas tras la llegada del paciente a urgencias. Algunos cuadros de MAT diferentes a la PTT o al SHU asociados con agentes causales bien definidos, requieren, ocasionalmente, por su mala y rápida evolución tratamiento con RP. Los casos con predominio del deterioro de la función renal sugestivos de un SHUa, inicialmente también se benefician de RP (Castellano, M., 2022). Se debe evitar la transfusión de plaquetas (Scully M, 2023).

1.4.2 Caplacizumab

El caplacizumab es un fragmento de inmunoglobulina humanizado, bivalente y monoclonal. Se une a la región A1 del VWF, previniendo la unión de las plaquetas al receptor GpIb-IX-V. Tras la confirmación de la PTT, ya sea clínicamente, como en los estudios fundamentales, o mediante la confirmación de una deficiencia grave de ADAMTS13 (<10 UI/dl), se administra una dosis intravenosa de 10 mg de caplacizumab antes de la plasmaféresis. Se continúa con una dosis subcutánea de 10 mg una vez al día hasta 30 días después de completar la plasmaféresis. El caplacizumab reduce la duración de la trombocitopenia, las exacerbaciones, la enfermedad refractaria, la duración del ingreso, los procedimientos de plasmaféresis y el volumen de plasma utilizado. El caplacizumab previene una caída en el recuento de plaquetas asociada con la deficiencia de ADAMTS13, pero no modifica el proceso de la enfermedad inmunitaria subyacente. La persistencia de la deficiencia grave de ADAMTS13 se asocia con una recaída clínica; por lo tanto, se puede continuar con caplacizumab más allá de los 30 días posteriores al cese de la plasmaféresis si los niveles de actividad de ADAMTS 13 permanecen <10 UI/dL. (Scully M, 2023) (Castellano-Valverde, 2022)

1.4.3 Corticoides

Aún existen datos limitados sobre el uso de esteroides en la PTT aguda. Sin embargo, estudios preliminares en pacientes con enfermedad más leve demostraron remisión con esteroides. El

uso de metilprednisolona en dosis altas (10 mg/kg/día durante 3 días, seguido de 2,5 mg/kg/día) produce tasas de remisión más altas que la metilprednisolona en dosis estándar (1 mg/kg/día): 76,6 % frente a 46,6 %. Se debe evitar la exposición prolongada a esteroides y ajustar las dosis según la respuesta clínica. Se debe considerar la reducción gradual de la dosis de esteroides una vez que el recuento plaquetario se encuentre dentro de los límites normales de laboratorio (Castellano M, 2022).

1.4.4 Rituximab

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD. Su uso en la PTT recidivante o refractaria está bien establecido. El uso temprano de rituximab (dentro de los 3 días posteriores al ingreso por PTT) junto con la atención estándar reduce el número de plasmaféresis, los días de estancia en unidad de cuidados intensivos, las tasas de recaída y la mortalidad. Los niveles de actividad de ADAMTS13 se normalizan, lo que resulta en un aumento de las tasas de remisión. La mayoría de las publicaciones citan una dosis de 375 mg/m² de rituximab. Se administran al menos cuatro infusiones, pero puede requerirse inmunosupresión adicional si se produce un retraso en la normalización de la actividad de ADAMTS13. Durante la terapia con la plasmaféresis, el rituximab se infunde cada 3-4 días debido a la depuración asociada de los anticuerpos monoclonales. (Scully M, 2023)

Se puede ofrecer una terapia anti-CD20 alternativa, como obinutuzumab, a los pacientes que tienen anafilaxia o enfermedad del suero aguda con rituximab si los niveles de actividad de ADAMTS13 no mejoran o disminuyen dentro de los 12 meses de rituximab. Si se utiliza obinutuzumab, después de una dosis de prueba se administra 1 g semanalmente, durante dos a cuatro tratamientos. (Scully M, 2023)

1.4.5 Inmunosupresores adicionales

- Micofenolato de mofetilo (MMF): Su uso en la PTT es anecdótico, aunque se utiliza ampliamente en otras enfermedades autoinmunes como el LES.
- Ciclosporina: Un estudio controlado aleatorio en comparación con esteroides se detuvo debido a una mejor recuperación de ADAMTS13 en el grupo de esteroides.
- Azatioprina: Hay pocas publicaciones en TTP, pero puede ser útil en el embarazo y la lactancia.

1.4.6 Terapias inmunomoduladoras alternativas

- Vincristina: La vincristina se ha utilizado en el pasado tanto en casos de PTT aguda (menos de 3 días desde el ingreso) como en casos refractarios/recidivantes. Sin embargo, debido a su toxicidad, su uso ha sido reemplazado por rituximab.

- Ciclofosfamida: El uso de ciclofosfamida se ha reducido desde el uso de rituximab, pero puede ser beneficioso en la PTT refractaria/recidivante. Usada de forma aguda, con esteroides, puede aumentar el riesgo de infección.
- Esplenectomía: Varias series de casos sugieren que la esplenectomía puede ser útil en la PTT refractaria o recidivante.

1.4.7 Otras medidas:

- Transfusión de concentrado de hematíes: seguir criterios habituales de indicación de transfusión en función de la clínica y de la analítica del paciente.
- Transfusión de plaquetas: en general, debe evitarse, aunque no está contraindicada. Se transfundirá ante situaciones clínicas graves o de riesgo hemorrágico (sangrado activo). Idealmente, en caso de requerir transfusión de plaquetas esta debería realizarse tras el RP y no antes.
- Diálisis urgente: En caso de afectación renal se valorará la indicación de diálisis por parte del nefrólogo.
- Pacientes testigos de Jehová que no pueden recibir productos sanguíneos: esto ha sido un desafío terapéutico, pero se ha utilizado la PEX con albúmina o criosobrenadante. Más recientemente, se ha informado de éxito del tratamiento con esteroides, caplacizumab y rituximab. (Scully M., 2023)

1.5. Tratamiento de la PTT congénita

Está indicada la infusión de plasma. En estos casos, se puede administrar plasma a una dosis de 10-15ml/kg o concentrados de factor viii de pureza intermedia, donde se ha demostrado la existencia de actividad de ADAMTS13. La frecuencia y dosificación varía según el fenotipo del paciente (Castellano M., 2022) (Scully M, 2023)

La reposición de la deficiencia de ADAMTS13 se realiza mediante infusión de plasma o mediante un concentrado de factor VIII de pureza intermedia inactivado viralmente que contenga ADAMTS13, como 8Y (BPL; BioProducts Laboratory, Elstree, Herts). Se ha demostrado su eficacia tanto en la corrección aguda de la trombocitopenia como en la profilaxis para prevenir las recaídas de la PTT, y puede administrarse como terapia domiciliaria. (Scully M, 2023). La infusión de plasma es una fuente de ADAMTS13 más fiable que el 8Y, con una mayor actividad de ADAMTS13 después del tratamiento (Mackie, I., 2013), administrando 10-15 ml/kg cada 1-2 semanas. Las pautas de dosificación del concentrado de factor VIII suelen ser una dosis semanal de 15-30 U/kg. El contenido de ADAMTS13 es más variable, [pero no se han detectado](#)

[anticuerpos contra ADAMTS13 tras el uso de 8Y. El ADAMTS13 humano recombinante se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3, y los ensayos de fase 1](#) confirman su seguridad y tolerabilidad. Entre las ventajas propuestas se incluyen niveles significativamente más altos de ADAMTS13 y la facilidad de administración en comparación con la infusión de plasma.

Referencias

Bahloul, M., Dammak, H., Kallel, H., Khlaf-Bouaziz, N., Ben Hamida, C., Chaari, A., ... & Bouaziz, M. (2007). Thrombotic microangiopathies. Incidence, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Journal des Maladies Vasculaires*, 32(2), 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.jmv.2007.03.001>

Brocklebank, V., Wood, K. M., & Kavanagh, D. (2018). Thrombotic microangiopathy and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(2), 300–317. <https://doi.org/10.2215/CJN.00620117>

Castellano, M. E. M., Izquierdo, C. P., González, A., Llorente, A. V., Ferreira, D. V., Sebastián, E., ... & GEA, S. A. G. (2022). Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Medicina Clínica (English Edition)*, 158(12), 630–e1. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.013>

Coppo, P., Wolf, M., Veyradier, A., Bussel, A., Malot, S., Millot, G. A., ... & Réseau d'Etude des Microangiopathies Thrombotiques de l'Adulte. (2006). Prognostic value of inhibitory anti-ADAMTS13 antibodies in adult-acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*, 132(1), 66–74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05837.x>

Cuker, A., Cataland, S. R., Coppo, P., de La Rubia, J., Friedman, K. D., George, J. N., ... & Scully, M. (2021). Redefining outcomes in immune TTP: an international working group consensus report. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 137(14), 1855–1861. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009150>

DeLoughery, T. G. (2019). Thrombotic microangiopathy (TTP/HUS). En *Hemostasis and thrombosis* (pp. 81–88). Cham: Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-19330-0_12

George, J. N. (2022, November). Thrombotic thrombocytopenic purpura: from 1972 to 2022 and beyond. In *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* (Vol. 48, No. 08, pp. 926–936). Thieme Medical Publishers, Inc. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749589>

Mackie, I., Langley, K., Chitolie, A., Liesner, R., Scully, M., Machin, S., & Peyvandi, F. (2013). Discrepancies between ADAMTS13 activity assays in patients with thrombotic

microangiopathies. Thrombosis and haemostasis, 109(03), 488-496.
<https://doi.org/10.1160/TH12-08-0565>

Rubio-Haro, R., Quesada-Carrascosa, M., Hernández-Laforet, J., Gómez, C. F., & De Andrés, J. (2022). Diagnostic-therapeutic algorithm for thrombotic microangiopathy: A report of two cases. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*, 69(3), 179–182.
<https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.11.015>

Ruiz Delgado, G. J. (2015). Thrombotic microangiopathy coming of age. *Medicina Universitaria*, 17(69), 195. <https://doi.org/10.1016/J.RMU.2016.03.001>

Scully, M., Yarranton, H., Liesner, R., Cavenagh, J., Hunt, B., Benjamin, S., ... & Machin, S. (2008). Regional UK TTP registry: Correlation with laboratory ADAMTS 13 analysis and clinical features. *British Journal of Haematology*, 142(5), 819–826. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07276.x>

Thompson, G. L., & Kavanagh, D. (2022). Diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathy. *International Journal of Laboratory Hematology*, 44, 101–113.
<https://doi.org/10.1111/ijlh.13954>

Zheng, X. L., Vesely, S. K., Cataland, S. R., Coppo, P., Geldziler, B., Iorio, A., ... & Peyvandi, F. (2020). Good practice statements (GPS) for the clinical care of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(10), 2503–2512.
<https://doi.org/10.1111/jth.15009>

CAPÍTULO 2: SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Dra. Karen Courville

2.1 Definición

El Síndrome Hemolítico Urémico (SHU) es una condición clínica grave, incluida dentro de las microangiopatías trombóticas, que se caracteriza clásicamente por la tríada clínica de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y lesión renal aguda. (Campistol et al., 2015)

Las características clínicas y hematológicas del SHU pueden solaparse con las de la PTT. La actividad de ADAMTS13 en el SHU (de cualquier causa) rara vez es inferior a 20 UI/dl. Por el contrario, si los pacientes presentan MAT inexplicable, trombocitopenia y actividad de ADAMTS13 superior a 20 UI/dl, se debe considerar la posibilidad de un SHU.

Este síndrome ocurre como resultado de una lesión endotelial microvascular, que desencadena activación plaquetaria y formación de trombos de fibrina, lo cual obstruye el flujo sanguíneo y causa isquemia tisular, particularmente en los riñones. La fragmentación de los eritrocitos produce esquistocitos y anemia hemolítica, mientras que el consumo plaquetario contribuye a la trombocitopenia. (Campistol et al., 2015)

2.2 Clasificación

2.2.1 Síndrome hemolítico urémico típico (STEC-SHU)

El SHU típico comprende entre el 90 % y el 95 % de los casos. Es causado por una infección con cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga (STEC), particularmente el serotipo O157:H7, aunque también se han implicado otras variantes (Bhandari et al., 2023)

El proceso fisiopatológico inicia con la colonización intestinal por *E. coli* STEC, generalmente tras consumir alimentos contaminados (carne poco cocida, productos lácteos no pasteurizados o vegetales mal lavados) o agua contaminada. La bacteria libera toxinas Shiga (Stx1 y Stx2) que penetran la membrana intestinal, alcanzan la circulación sistémica y se unen a receptores Gb3 altamente expresados en células endoteliales del riñón. Esto desencadena un daño endotelial grave, activación plaquetaria, formación de microtrombos y posterior disfunción glomerular. (Bhandari et al., 2023)

Características clínicas típicas:

Diarrea que inicia como acuosa y posteriormente se vuelve sanguinolenta (colitis hemorrágica). Usualmente ocurre alrededor del segundo o tercer día posterior a la exposición. Además, puede

presentarse fiebre (37%), vómitos (67%), dolor abdominal tipo cólico (29%) (Bhandari et al., 2023).

La etapa hemolítico urémica aparece 5–10 días después del inicio de la diarrea, se puede presentar palidez intensa (por anemia), petequias o equimosis debido a trombocitopenia, oliguria o anuria, edema, hipertensión (por lesión renal aguda), letargia, irritabilidad, convulsiones o coma en casos con afectación neurológica. (Bhandari et al., 2023)

2.2.2 Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa):

Constituye entre el 5% y el 10% de los casos de SHU y es una forma rara, crónica y potencialmente mortal de microangiopatía trombótica. Surge debido a una activación descontrolada del sistema del complemento, que en la mayoría de los casos se debe a mutaciones genéticas en proteínas reguladoras. Estas alteraciones provocan una activación persistente de la vía alternativa, provocando daño endotelial sistémico y formación de trombos en la microvasculatura (Luquin-Irigoyen et al., 2022)

Los genes con mayor implicación son:

- CFH (factor H del complemento): las mutaciones en este gen representan la alteración más frecuente, y afectan la capacidad del factor H para controlar la activación de C3 en superficies celulares (Sepúlveda et al., 2018).
- CFI (factor I) y MCP (proteína cofactor de membrana o CD46): Estas mutaciones también comprometen la regulación negativa del complemento, con efectos acumulativos si coexisten (Bouarich et al., 2023).
- C3 y CFB (componente C3 y factor B): Mutaciones que provocan una ganancia de función, intensificando la cascada de activación del complemento (González-Marugán et al., 2024).
- THBD (trombomodulina) y DGKE (quinasa de diacilglicerol epsilon): Menos frecuentes, pero importantes en la modulación del estado procoagulante e inflamatorio.

En numerosas situaciones, estas mutaciones pueden coexistir con autoanticuerpos anti-factor H, dificultando aún más la regulación del complemento.

La manifestación clínica inicial del SHUa suele incluir síntomas inespecíficos como fatiga, palidez o somnolencia. Estos síntomas pueden progresar a signos de lesión renal aguda (LRA), como oliguria, uremia y sobrecarga hídrica. Por lo general, no se presenta el pródromo diarreico. (Jiménez-García et al., 2018)

A pesar de que representa solo el 5–10% de todos los SHU, el SHUa tiene un curso clínico más severo, con elevada recurrencia y riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal o daño multiorgánico.

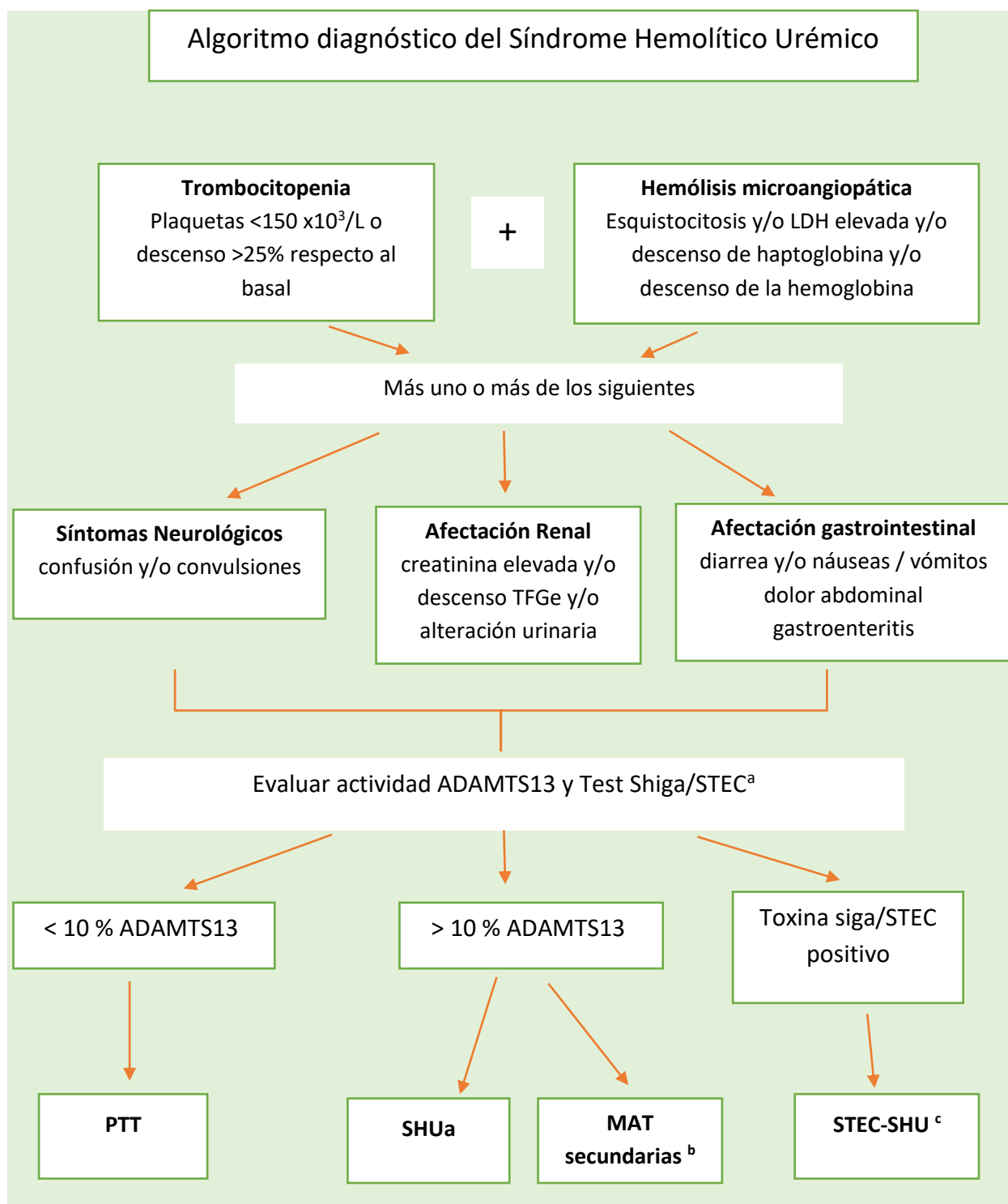
2.2.3 Síndrome Hemolítico Urémico secundario:

El síndrome hemolítico urémico secundario es una forma de microangiopatía trombótica que comparte la misma tríada clínica del SHU típico y atípico (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda) pero cuyo origen se debe a condiciones subyacentes adquiridas y no a alteraciones genéticas primarias del sistema del complemento ni a infecciones por toxina Shiga.

Este tipo de SHU se considera una manifestación secundaria a enfermedades o factores desencadenantes, los cuales inducen una activación endotelial sistémica, favoreciendo la formación de trombos en la microvasculatura, especialmente a nivel renal (Bouarich et al., 2023); (González-Marugán et al., 2024).

Las causas más reconocidas del SHU secundario incluyen:

- Trastornos autoinmunes y vasculitis: Enfermedades como lupus eritematoso sistémico o el síndrome antifosfolípido pueden inducir una microangiopatía trombótica a través del daño endotelial provocado por inmunocomplejos y citoquinas inflamatorias.
- Infecciones virales o bacterianas: Algunas infecciones severas (por ejemplo, VIH, neumococo, citomegalovirus) pueden causar SHU, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. En estos casos, la destrucción endotelial es directa o mediada por toxinas bacterianas no Shiga. Estudios recientes han demostrado que la COVID-19 puede desencadenar SHUa en adultos y niños.
- Fármacos: Medicamentos como mitomicina C, ciclosporina, tacrolimus, gemcitabina y algunos agentes antiangiogénicos (como bevacizumab) pueden inducir SHU mediante toxicidad directa endotelial o inmunogenicidad.
- Trasplante de órganos sólidos o médula ósea: El SHU puede desarrollarse como una complicación postrasplante, relacionado con la inmunosupresión, la enfermedad injerto contra huésped (en trasplante de médula ósea) o la disfunción vascular del injerto (Rubio-Haro et al., 2022).



Modificado de Córdoba et al., 2015

ADAMTS13: A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13. LDH: Lactato deshidrogenasa. MAT: Microangiopatía trombótica. PTT: Púrpura trombótica trombocitopénica. SHUª: Síndrome hemolítico urémico atípico. STEC-SHUªª: Síndrome hemolítico urémico ocasionado por Escherichia coli Shiga toxigénica. TFG e: Tasa de Filtrado Glomerular estimada. a) La prueba de la toxina Shiga está indicada cuando existen antecedentes de afectación gastrointestinal) Puede tratarse de la coexistencia de un SHUª con un desencadenante secundario de la MAT. c) Excepcionalmente, en algunos pacientes con SHUª la infección por STEC puede precipitar el inicio de cuadro de MAT.

2.4 Diagnóstico diferencial del SHU

Inicialmente, el SHU puede presentarse de forma similar a otras MAT, como la PTT, la CID, la HELLP y la vasculitis sistémica. A menudo, las presentaciones clínicas y las pruebas de laboratorio descartan otras causas. (Bhandari et al., 2023)

2.5 Tratamiento

2.5.1 Tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico Típico (SHU típico)

El tratamiento del SHU típico es principalmente de soporte, ya que la mayoría de los casos son autolimitados, especialmente en niños. No existe una terapia específica dirigida a la toxina Shiga, y el uso de antibióticos o medicamentos anti motilidad están contraindicado en ciertas fases. (Bhandari et al., 2023)

Todos los pacientes con SHU típico confirmado o sospechado deben ser hospitalizados para vigilancia estrecha de la función renal, estado hemodinámico, y evolución hematológica.

El pilar del manejo en SHU típico es el tratamiento intensivo de síntomas y vigilancia estrecha. Las principales intervenciones incluyen:

a) Manejo de la lesión renal aguda:

- Hidratación adecuada con control estricto de líquidos
- Corrección de desequilibrios electrolíticos
- Monitoreo de diuresis
- Diálisis (hemodiálisis o diálisis peritoneal) en casos de:
 - Anuria persistente
 - Sobrecarga hídrica no controlada
 - Hiperpotasemia refractaria
 - Uremia sintomática

b) Soporte hematológico:

- Transfusión de glóbulos rojos si hay anemia severa ($Hb < 6 \text{ g/dl}$) y/o repercusión hemodinámica.
- Se evita transfundir plaquetas a menos que haya sangrado activo o ante técnicas invasivas.
- Monitoreo de LDH, hemoglobina, y recuento plaquetario

c) Evitar tratamientos como:

- Antibióticos: no se recomiendan antibióticos durante la fase entérica de infección por STEC, ya que pueden inducir una mayor liberación de toxina Shiga y empeorar la evolución clínica (Bouarich et al., 2023).
- Antidiarreicos o antimotilidad: contraindicados por riesgo de prolongar la exposición intestinal a la toxina. (Bhandari et al., 2023)
- Plasmaféresis y eculizumab no están indicados en SHU típico. Su uso está reservado para casos de SHU atípico (aSHU) o cuadros dudosos con compromiso neurológico grave y sin evidencia de STEC (Rubio-Haro et al., 2022).

2.5.2 Tratamiento del Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SHUa)

El SHUa es una emergencia médica que requiere un diagnóstico precoz y tratamiento específico urgente para evitar progresión a enfermedad renal crónica terminal o muerte. A diferencia del SHU típico, el SHUa no es autolimitado y tiene una alta tasa de recurrencia si no se interviene. El objetivo terapéutico principal es interrumpir esta activación del complemento, controlar la hemólisis y proteger la función renal. (Raina et al., 2019)

a) Tratamiento dirigido con inhibidores del complemento:

- Eculizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la fracción C5 del complemento, inhibiendo la activación terminal. Previene la formación del complejo de ataque de membrana (MAC). Reduce la hemólisis, mejora la función renal y previene recurrencias. Es el tratamiento de primera elección. La dosis inicial en adultos es de 900 mg i.v. semanal por 4 semanas, luego 1200 mg cada 2 semanas. En niños las dosis iniciales recomendadas son de 300 mg/dosis en niños entre 5-10 kg, 600 mg entre 10-40 kg y 900 mg en pacientes con peso superior a 40 kg. (Raina et al., 2019)
El tratamiento, se debe mantener de forma crónica, administrándose entre 600-1200 mg cada 1-2 semanas, dependiendo del peso, los efectos secundarios y el mantenimiento de la recuperación clínica y analítica.
- Ravulizumab: es un inhibidor del complemento de acción prolongada. Fue desarrollado con una vida media más larga. Se administra cada 8 semanas tras una fase inicial. Equivalente en eficacia, permite una menor frecuencia de dosificación.

b) Plasmaféresis (intercambio plasmático): tratamiento de segunda línea, indicado si no se tiene acceso inmediato a eculizumab o si se sospechan autoanticuerpos anti-factor H. También es útil mientras se descarta TTP. Permite retirar anticuerpos circulantes y reemplazar proteínas reguladoras del complemento. (Raina et al., 2019)

c) Trasplantes: Antes de considerar un trasplante, todo paciente con SHUa debe recibir evaluación genética completa y valoración por un equipo multidisciplinario. El eculizumab ha desplazado la necesidad del trasplante hepático en la mayoría de los casos, al controlar eficazmente la activación del complemento. El trasplante hepatorenal sólo debe considerarse en casos excepcionales, refractarios o sin acceso a inhibidores del complemento. (Raina et al., 2019)

Referencias

- Bhandari, J., Preeti, D., & Sedhai, Y. R. (2023). *Hemolytic uremic syndrome (HUS)*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556038/>
- Bouarich, H., Fernández Rodríguez, M. L., Pérez del Valle, K., & Díaz Crespo, F. J. (2023). Microangiopatías tromboticas. *Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(82), 4831–4840. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.06.009>
- Campistol, J. M., Arias, M., Ariceta, G., Blasco, M., Espinosa, L., Espinosa, M., Grinyó, J. M., Macía, M., Mendizábal, S., Praga, M., Román, E., Torra, R., Valdés, F., Vilalta, R., & Rodríguez de Córdoba, S. (2015). An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrología (English Edition)*, 35(5), 421–447. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.006>
- Córdoba, JP, Contreras, KM, Larrarte, C., Espitaleta, Z., González, LE, Ibarra, M., Echeverri, JE, Carrascal, M., Valderrama, LA, & Prada, M. (2015). Síndrome hemolítico urémico atípico, revisión de la literatura y documento de consenso. Enfoque diagnóstico y tratamiento. *Revista Colombiana de Nefrología*, 2 (1), 19-40. <http://doi.org/10.22265/acnef.2.1.199>
- González-Marugán, P., Mendoza Martínez, A., Galván Platas, S. C., & Jiménez Yuste, V. (2024). Protocolo diagnóstico de las microangiopatías tromboticas. *Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 14(22). <https://doi.org/10.1016/j.med.2024.11.014>
- Jiménez-García, R., Rebolledo-Zamora, A., Vázquez-Perdomo, M. R., Bojórquez-Ochoa, A., & Corcuera-Delgado, C. T. (2018). Síndrome urémico hemolítico atípico: Reporte de caso y revisión de la bibliografía. *Acta Pediátrica de México*, 39(3), 250–255. <https://doi.org/10.18233/apm39no3pp250-2551609>
- Luquin-Irigoyen, M., Armendariz-Brugos, C., & Vallejo-Ruiz, M. (2022). *Claves diagnósticas en el síndrome hemolítico urémico atípico: a propósito de un caso*. In *Anales del Sistema Sanitario de Navarra (Vol. 45, No. 2)* <https://dx.doi.org/10.23938/assn.1006>
- Raina, R., Krishnappa, V., Blaha, T., Kann, T., Hein, W., Burke, L. y Bagga, A. (2019), Síndrome hemolítico-urémico atípico: Actualización sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Ther Apher Dial*, 23: 4-21. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12763>
- Rubio-Haro, R., Quesada-Carrascosa, M., Hernández-Laforet, J., Ferrer Gómez, C., & De Andrés, J. D. (2022). Diagnostic-therapeutic algorithm for thrombotic microangiopathy: A report of two cases. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. <https://doi.org/10.1016/j.redare.2020.11.015>
- Sepúlveda, R. A., Tagle, R., & Jara, A. (2018). Síndrome hemolítico urémico atípico. *Revista Médica de Chile*, 146(6), 770–779. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872018000600770>

CAPÍTULO 3: COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

Dr. Dimas Quiel

3.1 Definición y etiología:

La coagulación intravascular diseminada (CID) se define como un trastorno adquirido de la hemostasia secundario a un cuadro clínico subyacente, se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación y una fibrinólisis endógena inadecuada que da como resultado la formación de fibrina intravascular. La trombina circulante hace que se formen microtrombos en vasos sanguíneos pequeños y trombos en vasos sanguíneos medianos y grandes, lo que finalmente produce hipoxia de los tejidos. Debido a la generación excesiva de trombina, el consumo de plaquetas y factores de coagulación; el trastorno paradójicamente produce hemorragia generalizada, hemorragias difusas multiorgánicas y necrosis hemorrágica, que pueden comprometer el suministro de sangre a diferentes órganos y finalmente producir falla orgánica (Mogollón-Gallo, 2020).

Etiología:

La CID no es una enfermedad primaria, sino una manifestación secundaria de una condición subyacente (Tabla1). La CID nunca se presenta de forma aislada, y reconocer que un paciente presenta un trastorno clínico que puede provocarla es clave para un tratamiento adecuado.

Tabla 1 Etiología de la coagulación intravascular diseminada

- | |
|--|
| <p>1. Infecciones graves (especialmente sepsis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • La sepsis bacteriana (especialmente por gramnegativos) es la causa más frecuente. • Mecanismo: liberación masiva de citocinas proinflamatorias → activación del endotelio y del sistema de coagulación. <p>2. Complicaciones obstétricas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento prematuro de placenta. • Embolia de líquido amniótico. • Muerte fetal retenida. • Preeclampsia/eclampsia. <p>3. Cáncer (especialmente hematológicos y adenocarcinomas):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia promielocítica aguda (LPA) es un desencadenante clásico. • Tumores sólidos metastásicos también pueden producir activación crónica de la coagulación. |
|--|

4. Trauma masivo y quemaduras extensas:

- Lesión tisular masiva → liberación de factores procoagulantes.

5. Reacciones transfusionales masivas o Incompatibilidad transfusional ABO

6. Enfermedades hepáticas avanzadas:

- El hígado es el sitio principal de síntesis de factores de coagulación → su falla agrava el cuadro.

7. Enfermedades inmunológicas graves:

- Lupus eritematoso sistémico.
- Reacciones por incompatibilidad inmunológica.

8. Picaduras o mordeduras (rara):

- Algunas serpientes venenosas pueden inducir CID por toxinas procoagulantes.

9. Drogas recreativas

10. Rechazo de trasplante

Fuente: Levi M., 2009

Entre las causas que pueden desencadenar la CID se encuentran la sepsis, que representa un porcentaje de riesgo entre el 30% y el 50%; las complicaciones obstétricas graves también pueden ser responsables del 10% de los casos (como desprendimiento de la placenta, placenta previa, embolia de líquido amniótico, muerte intrauterina, eclampsia, síndrome de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia [HELLP]), así como los traumatismos graves, neoplasias, entre otros (Nieto-Ríos, 2025). Todas estas afecciones comparten la capacidad de inducir la activación sistémica de la coagulación, ya sea activando citocinas como parte de una respuesta inflamatoria sistémica o provocando la liberación o exposición a sustancias procoagulantes (Levi, M., 2009).

3.2 Diagnóstico:

La CID posee características dinámicas, por lo cual se precisa de la repetición de las pruebas. Su diagnóstico se confirma solo por paraclínicos los cuales deben ser tomados en una secuencia lógica según la clínica del paciente. Con los estudios de laboratorio se evalúa la vía procoagulante mediante el TP y el TPT, además del recuento plaquetario y los niveles de fibrinógeno. En la vía fibrinolítica se evalúa los FDP o D-D, el perfil de laboratorios siempre debe vincularse al estado clínico y desarrollo del paciente, la ventaja que ofrecen estas pruebas de laboratorio es que poseen una alta disponibilidad en la práctica clínica. (Mogollón Gallo, 2020)

No existe una prueba diagnóstica definitiva para la CID. El diagnóstico se basa en la evaluación del cuadro clínico que desencadena esta entidad. Además, se utiliza una serie de pruebas

simples que suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico. Existen 5 sistemas de puntuación de diagnóstico diferentes para la CID (Participantes & Rojas-Suarez, 2025):

1. Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)
2. Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW)
3. Asociación Japonesa de Medicina Aguda (JAAM)
4. Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH)
5. Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia (SISIT)

Los criterios de la ISTH son los más usados desde el 2001, aunque se utilizan también los de la JAAM que presenta un mejor valor pronóstico en disfunción multiorgánica y mortalidad en pacientes con sepsis intrahospitalaria y los del Ministerio Japonés de Salud y Bienestar (JMHW) el cual fue el primero en usarse para el diagnóstico de CID (Mogollón Gallo, 2020). Las pruebas de laboratorio que se incluyen para el diagnóstico de CID son recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, fibrinógeno, producto de degradación del fibrinógeno (PDF), dímero D y extendido de sangre periférica, además de tromboelastografía, si se cuenta con este examen. Estos laboratorios permiten diferenciar la CID de las MAT, donde en la CID se alteran las pruebas de coagulación y se consume el fibrinógeno, entre otros (Toh C., 2001).

3.2.1 Sospecha Clínica Inicial:

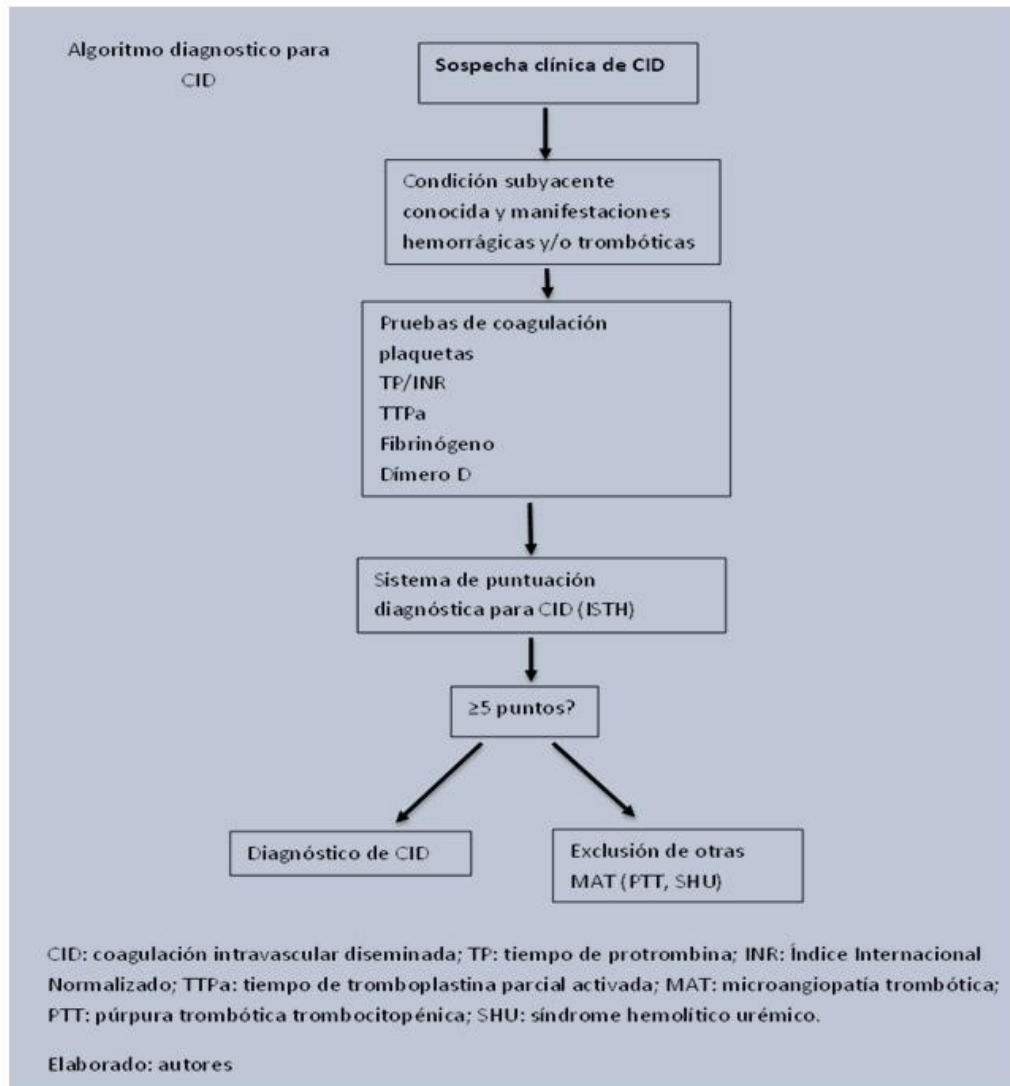
- **Presencia de condición predisponente** (una o más): Sepsis grave o shock séptico, complicaciones obstétricas, neoplasias, trauma mayor, quemaduras, cirugía mayor, reacciones transfusionales.
- **Signos clínicos orientadores:** Hemorragias anormales, fenómenos trombóticos como necrosis digital, disfunción orgánica (renal, pulmonar, hepática), signos de sepsis.
- **Pruebas de laboratorio:** recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, fibrinógeno, producto de degradación del fibrinógeno (PDF), dímero D, antitrombina III y frotis de sangre periférica.

3.2.2. Aplicar Sistema de Puntuación ISTH (International Society on Thrombosis and Hemostasis)

Tabla 2. Sistema de Puntuación ISTH para diagnóstico de coagulación intravascular diseminada		
Laboratorio	Valor	Puntaje
Conteo de plaquetas	≥ 100.000	0
	100.000-50.000	1
	< 50.000	2

Tiempos de protrombina elevados	< 3 segundos	0
	3-6 segundos	1
	≥6 segundo	2
Niveles de fibrinógeno	≥1 g/L	0
	<1g/L	1
Niveles de FDP o similares como D-D	No incrementados	0
	Moderadamente incrementados	1
	Fuertemente incrementados	2
Total ≥5 puntos = CID confirmado (repetir la puntuación diariamente) <5 puntos = CID no concluyente o incipiente (repetir en los siguientes 1-2 días) Tomado de Romero et al., 2018 y Bouarich et al. 2023.		

La condición clínica subyacente puede tener influencia en las pruebas de laboratorio que usualmente se realizan para diagnosticar CID. La puntuación ISTH de CID manifiesta es útil para el diagnóstico de CID resultante de etiologías infecciosas y no infecciosas (Wada,2013). La CID no es un proceso único, sino un espectro que va desde formas agudas, fulminantes y hemorrágicas hasta formas crónicas, compensadas y trombóticas. Esta distinción es



fundamental para el diagnóstico, pronóstico y manejo.

Tabla 4. Diferencias entre CID Aguda vs CID Crónica		
Característica	CID Aguda (Manifiesta/Fulminante)	CID Crónica (Compensada/Oculta)
Fisiopatología central	Descompensación masiva del sistema: Consumo > Síntesis	Estado procoagulante compensado: Síntesis/reposición ≈ Consumo
Velocidad de Instalación	Horas a pocos días	Semanas a meses
Contexto Clínico	Típico Sepsis grave, trauma mayor, complicaciones obstétricas, LPA no tratada	Neoplasias sólidas (adenocarcinomas), aneurismas aórticos, hemangiomas gigantes
Manifestación Principal	HEMORRAGIA (por depleción de plaquetas y factores)	TROMBOSIS (venosa profunda, trombosis atípicas, émbolos sépticos)
Estado del Paciente	Crítico. Shock, fallo multiorgánico	Estable o con deterioro progresivo de la enfermedad de base
Pronóstico a Corto Plazo	Muy grave. Alta mortalidad (40-80%)	Relacionado con la enfermedad subyacente (ej. cáncer avanzado).
Plaquetas	↓↓↓	Normal/↓ Leve
Fibrinógeno	↓↓↓	Normal/↑
TP/TTPa:	↑↑↑	Normal/↑ Leve
Dímero-D	↑↑↑↑↑	↑↑ (Persistente)
LPA leucemia promielocítica aguda		

Fuente: autores

3.5 Tratamiento:

La piedra angular del tratamiento de la CID es el tratamiento de la enfermedad subyacente (Wada, 2013). En algunos casos, puede ser necesario un tratamiento de soporte adicional, dirigido específicamente a las anomalías de la coagulación (Levi.2009). Si no hay control de la causa precipitante; la sustitución de componentes hemostáticos deficientes y el control del proceso trombótico o fibrinolítico no serán de utilidad.

3.5.1. Transfusión de plaquetas

Si no hay control del proceso de la coagulación así haya sido manejada la causa subyacente, se iniciará con la sustitución de los componentes hemostáticos deficientes solo en aquellos enfermos que tienen hemorragia o están en riesgo de tenerla. (Mogollón. 2024). Sin embargo, algunos casos requieren tratamiento de apoyo adicional, dirigido específicamente a la anomalía en el sistema de coagulación. (Wada, 2013):

- Se recomienda la transfusión de plaquetas en pacientes con CID con sangrado activo y un recuento de plaquetas de $<50 \times 10^9$ L o en aquellos con alto riesgo de sangrado y un recuento de plaquetas de $<20 \times 10^9$ L.
- La administración de plasma fresco congelado (PFC) puede ser útil en pacientes con sangrado activo con TP/TTPA prolongado ($>1,5$ veces el valor normal) o disminución del fibrinógeno ($<1,5$ g/dL). Debe considerarse en pacientes con CID que requieran un procedimiento invasivo y presenten anomalías de laboratorio similares.
- Se puede recomendar la administración de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado en pacientes con sangrado activo con hipofibrinogenemia grave persistente ($<1,5$ g/dL) a pesar del reemplazo de PFC.
- Se puede considerar la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) en pacientes con hemorragia activa si no es posible la transfusión de PFC.

El umbral para la transfusión de plaquetas y del plasma fresco congelado, depende del estado clínico del paciente. Un paciente con hemorragia y una concentración plaquetaria menor a $50\,000/\text{mm}^3$ ($50 \times 10^9/\text{L}$) o un paciente no hemorrágico, pero con una concentración plaquetaria menor a $20\,000/\text{mm}^3$, son motivo para la transfusión de plaquetas en dosis de 1- 2 U/kg/día. Si el paciente tiene unos tiempos de coagulación prolongados (TP, TPT) o un nivel reducido de fibrinógeno (<1.5 g/dL) es recomendado usar plasma fresco congelado de 15 ml/kg. Como las deficiencias específicas en fibrinógeno asociadas con el tipo de hemorragia masiva de CID pueden corregirse con la administración de concentrados de fibrinógeno purificado o crioprecipitado, la sociedad europea de anestesia, aconseja una reposición de 5ml/kg de crioprecipitado (aproximadamente 2,5 U por cada 10 kg) o 3-4 g de concentrado de fibrinógeno (Mogollón Gallo, 2020).

3.5.2. Anticoagulantes

Wada en su revisión de las tres directrices recomienda:

1. Se deben considerar dosis terapéuticas de heparina en casos de CID con predominio de trombosis. En estos casos, se prefiere el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a la heparina no fraccionada (HNF).
2. Se recomienda la profilaxis de la TEV con dosis profilácticas de HNF o HBPM en pacientes críticos, sin hemorragia, con CID, pero no hay evidencia directa de los efectos de los anticoagulantes sobre la CID.

La terapia anticoagulante se recomienda cuando la actividad protrombótica domina en la CID. La dosis terapéutica depende de las condiciones clínicas del paciente, se ha demostrado en diversos ensayos clínicos aleatorizados, que la heparina de bajo peso molecular es superior a la heparina no fraccionada para el tratamiento de la CID. Si el paciente con un episodio de CID, tiene factores de riesgo para desarrollar enfermedad tromboembólica tales como tener una edad avanzada, cirugía reciente, inmovilización, o antecedentes de dicha enfermedad, debe recibir dosis profiláctica de anticoagulante ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular junto con métodos mecánicos. El uso de dosis bajas de heparina (70 U/kg/24horas por infusión continua durante 5 – 7 días) para CID causada por sepsis mejora la puntuación APACHE y disminuye los días de ventilación mecánica y la estancia total en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Es importante recordar que el uso de heparina no se recomienda para pacientes con hemorragia masiva debido al mayor riesgo de sangrado (Mogollon Gallo, 2020).

3.5.3. Concentrados de factores anticoagulantes

Wada nos recomienda según las tres directrices:

1. Se requiere más evidencia prospectiva proveniente de ECA que confirmen un beneficio.
2. Se puede considerar la administración de antitrombina, trombomodulina humana recombinante (rhTM) o proteína C activada (APC) en pacientes con CID.

Los inhibidores naturales de la coagulación contrarrestan el desequilibrio hemostático de esta enfermedad. Se ha pensado en el uso de concentrados de antitrombina, proteína C activada recombinante y trombomodulina como tratamiento de la CID. Estos agentes inhiben los efectos de las proteasas que actúan tanto en la activación de la coagulación además de ejercer un efecto antiinflamatorio. La trombomodulina es una proteína de membrana celular ubicada en el endotelio vascular, esta se une a la trombina e inhibe su función, generando su acción

anticoagulante. El uso de trombomodulina recombinante (rhTM) utilizado para la CID, ha sido evaluado por múltiples estudios.

En Japón, del año 2000 al 2005 se realizó un ensayo clínico fase III multicéntrico, prospectivo, que demostró que el uso de rhTM disminuye los efectos adversos relacionados con la hemorragia y mejora el curso clínico del paciente. Así mismo, también en Japón entre enero de 2006 y junio de 2011 se hizo un estudio de cohortes retrospectivo a 162 pacientes ingresados a UCI por CID secundaria a infección y con necesidad de ventilación mecánica para estabilizar el estado general del paciente. Los resultados del estudio afirman que la administración de rhTM disminuye el tiempo de ventilación mecánica y el uso de vasopresores, sumado la reducción de la estancia en UCI, además de mejorar la mortalidad y la normalización rápida de los puntajes del ISTH y la JAAM. Otra vía anticoagulante se da debido a la formación del complejo trombina-trombomodulina que activan la proteína C, la cual es amplificada por el Receptor Endotelial de la Proteína C (EPCR) y lleva a la inactivación de cofactores importantes para mantener la formación de la trombina como lo son el factor Va y VIIIa (Mogollón Gallo, 2020).

El uso de proteína C activada recombinante fue el anticoagulante recomendado para el tratamiento de la sepsis grave y CID hasta el 2011, posteriormente fue retirado del mercado mundial, al no mostrar una reducción de la mortalidad del paciente y aumentar el riesgo de sangrado en pacientes con CID en un ensayo controlado aleatorizado PROWESS-SHOCK. Sin embargo, la utilización de la proteína C activada recombinante es controversial, puesto que existen otros estudios que demuestran una reducción de la mortalidad de los pacientes con shock séptico.

Estos tratamientos que reemplazan los anticoagulantes naturales, han sido probados principalmente en pacientes en sepsis grave o en shock séptico. Tal es el caso de la antitrombina III (AT III) probada en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado donde la administración de AT III a dosis inicial de 3000 UI seguida por una dosis de mantenimiento de 1500 UI cada 12 horas por 5 días, redujo la mortalidad a un 39% durante los primeros 30 días además de disminuirla la estancia en UCI y mejorar la falla orgánica múltiple. Un ensayo aleatorizado, controlado y multicéntrico dio como resultado una disminución de los puntajes de la JAAM y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) usando dosis de AT III de 30 UI/kg/día durante 3 días y con ninguna hemorragia relacionada durante el tratamiento con antitrombina.

Estudios indican que el uso de AT III en conjunto con rhTM en pacientes con sepsis grave y que confluyen en CID, es efectiva para mejorar el número de plaquetas, los niveles de dímero D y

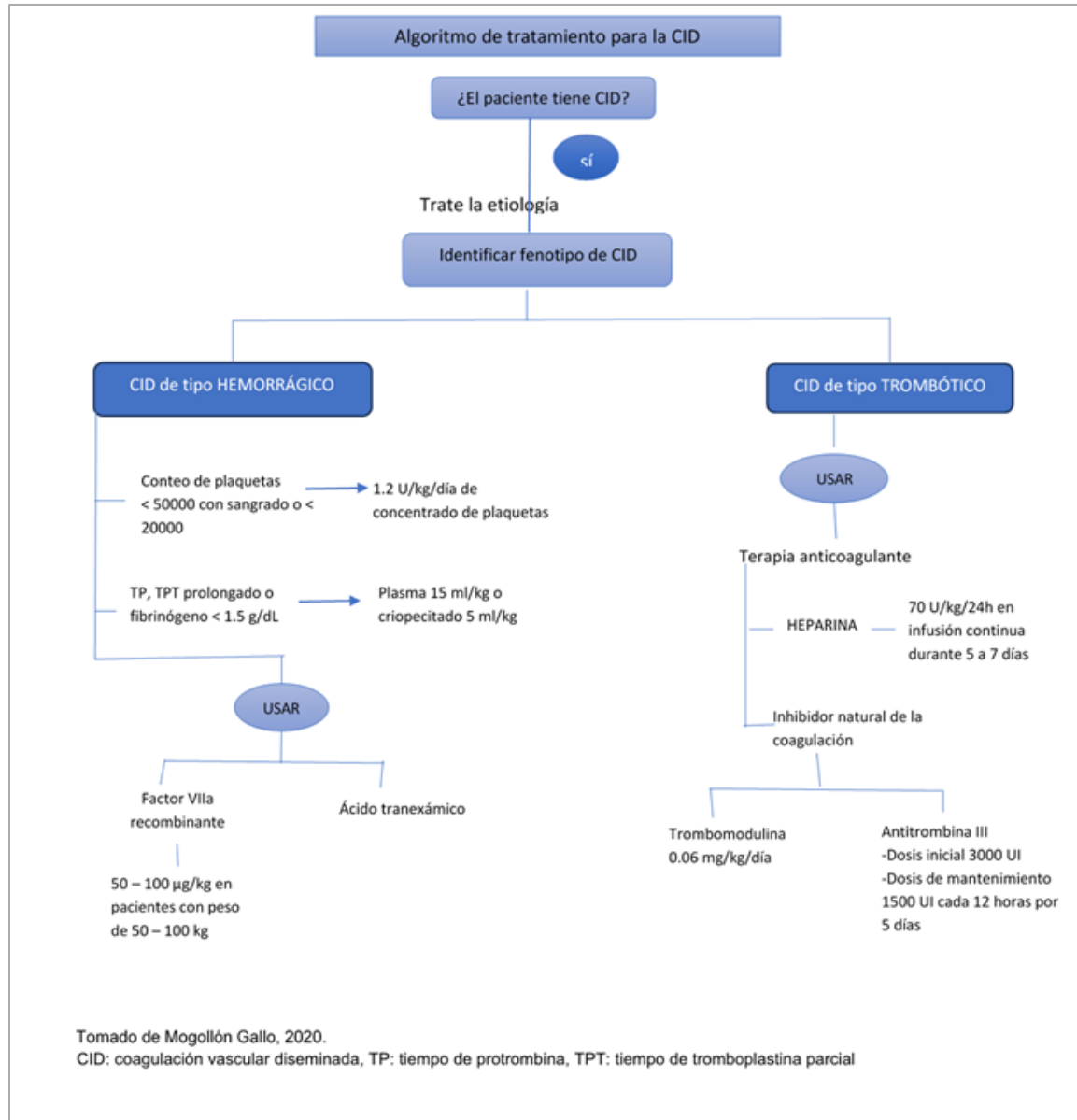
la mortalidad de la misma. El factor VIIa recombinante se considera en situaciones de sangrado masivo, se recomienda un vial de 4,8mg (50 – 100 µg/kg para un paciente entre 50 – 100 kg); sin embargo, se necesitan más estudios para implementar este tipo de medicamento. Se ha probado el uso de otros medicamentos para tratar la coagulación intravascular diseminada, como lo es el ácido tranexámico y el dermatán sulfato donde se concluyó que no hay diferencia significativa en cuanto a la mejoría de estos pacientes. Se sugiere nuevos estudios de la misma.

3.5.4. Tratamiento antifibrinolítico:

Recomendaciones según las tres directrices (Wada H, 2013):

1. Por lo general, los pacientes con CID no deben ser tratados con agentes antifibrinolíticos.
2. Los pacientes con CID que presentan sangrado grave, caracterizado por un marcado estado hiperfibrinolítico como leucemia o trauma, podrían tratarse con agentes antifibrinolíticos.

Los agentes antifibrinolíticos son eficaces en pacientes con sangrado, pero generalmente no se recomienda su uso en pacientes con sangrado resultante de CID. Se puede hacer una excepción en los casos en que la hiperfibrinólisis predomine en el cuadro clínico, como se observa en la coagulopatía asociada con la leucemia promielocítica aguda (LMA-M3) y en algunos casos de malignidad (p. ej., carcinoma de próstata). Un estudio en LMA-M3 ha demostrado un efecto beneficioso de los agentes antifibrinolíticos en esta situación, pero se han documentado casos complicados con trombosis grave debido al uso combinado de ATRA y ácido tranexámico. Un ECA reciente mostró que el ácido tranexámico redujo significativamente la mortalidad de los pacientes con traumatismo. En estos casos, los antifibrinolíticos deben administrarse en la fase inicial del tratamiento, antes de que se eleven los niveles de PAI-1 y otros antifibrinolíticos endógenos (Mogollón Gallo, 2020).



Referencias

- Adelborg, K., Larsen, J. B., & Hvas, A.-M. (2021). Disseminated intravascular coagulation: Epidemiology, biomarkers, and management. *British Journal of Haematology*, 192(5), 803–818. <https://doi.org/10.1111/bjh.17172>
- Bernal, R. A. B., Monsalve, E. S., Saavedra, A. A. S., Orozco, J. S. F., & Bellen, G. A. F. (2019). Microangiopatía trombótica desencadenada por varicela: La teoría de los 2 hits. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 19(4), 247–251. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2019.07.001>
- Bouarich, H., Rodríguez, M. F., del Valle, K. P., & Crespo, F. D. (2023). Microangiopatías trombóticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(82), 4831–4840. <https://doi.org/10.1016/j.med.2023.06.009>
- Campistol J, Arias M, Ariceta G, et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología*. 2015;35(5):421-47.
- Contreras, E., de la Rubia, J., del Río-Garma, J., Díaz-Ricart, M., García-Gala, J. M., & Lozano, M. (2015). Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. *Medicina Clínica*, 144(7), 331.e1. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2014.09.013>
- González-Marugán, P., Martínez, A. M., Platas, S. G., & Yuste, V. J. (2024). Protocolo diagnóstico de las microangiopatías trombóticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 14(22), 1319–1322. <https://doi.org/10.1016/j.med.2024.11.014>
- Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., & Watson, H. G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology*, 145(1), 24–33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x>
- Mogollón Gallo, J. D., Merchán Figueroa, M. K., Gualdrón Frías, C. A., Parra Pinzón, P. A., Niño Rodríguez, D. P., & Obando Bustos, V. J. (2020). Coagulación intravascular diseminada. *Medicas UIS*, 33(2), 75–84. <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n2-2020008>
- Nieto-Ríos, J. F., Bello Márquez, D. C., MORALES-BUENROSTRO, L. U. I. S., Musalem, P., Vaisbich, M. H., Fortunato, R. M., ... & Rico-Fontalvo, J. (2025). Consenso latinoamericano de síndrome hemolítico urémico atípico. <https://doi.org/10.24875/NEFRO.M25000070>
- Romero, S., Sempere, A., Gómez-Seguí, I., Román, E., Moret, A., Jannone, R., & Jarque, I. (2018). Practice guidelines for the emergency treatment of thrombotic microangiopathy.

Medicina Clínica (English Edition), 151(3), 123.e1.
<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.013>

Wada, H., Thachil, J., Di Nisio, M., Mathew, P., Kurosawa, S., Gando, S., ... & Scientific, T. (2013). Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 11(4), 761-767. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>

CAPÍTULO 4: MANEJO DEL PACIENTE CON PTT, SHU, CID EN UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS

Dr. José Manuel Trujillo

La microangiopatía trombótica (MAT) constituye un síndrome clínico-hematológico caracterizado por la tríada de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática y daño orgánico variable, que suele comprometer riñones, sistema nervioso central, corazón e hígado. En la unidad de cuidados intensivos (UCI), el reconocimiento temprano y la diferenciación entre las principales entidades (PTT, SHU típico, SHU atípico y coagulación intravascular diseminada [CID]) resultan determinantes para el pronóstico del paciente. (Bandari, 2023)

4.1. Evaluación inicial y estudios urgentes

Ante la sospecha de MAT, la primera prioridad es confirmar el proceso hemolítico y evaluar la extensión del daño. Se solicitan los siguientes laboratorios. (Tabla 1) (Taylor, 2001)

Tabla 1. Laboratorios solicitados para el diagnóstico de MAT	
Laboratorios	Indicación
Hemograma completo y frotis de sangre periférica	identificación de esquistocitos
LDH y haptoglobina	marcadores de hemólisis
Función renal, TP, TPT y dímero D	valuar compromiso renal y descartar CID
ADAMTS13	diferenciar PTT (actividad <10%)
Estudios de complemento, hemocultivos e imágenes diagnósticas	según sospecha clínica

4.2. Estratificación diagnóstica y terapéutica

Una vez identificado el diagnóstico, se debe proceder según la causa.

- Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT): Constituye una emergencia vital. El tratamiento debe iniciarse con plasmaféresis urgente, asociado a corticoides sistémicos y, en casos refractarios o de alto riesgo, rituximab. El

monitoreo neurológico y el soporte intensivo son esenciales, dado el riesgo de convulsiones, encefalopatía y compromiso multiorgánico (Joly, 2017).

- Síndrome hemolítico urémico (SHU) típico: Usualmente postinfeccioso, asociado a toxinas de *E. coli* productoras de Shiga. El manejo consiste en hidratación adecuada, evitar antibióticos que puedan exacerbar la liberación de toxina y proveer soporte dialítico en caso de insuficiencia renal aguda. (Joseph, 2020)
- Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa): De etiología complementaria. El pilar terapéutico es eculizumab, un inhibidor del C5, previa profilaxis antimeningocócica. El control de la presión arterial, soporte ventilatorio y renal en UCI son fundamentales. (Noris, 2019)
- Coagulación intravascular diseminada (CID): Requiere un enfoque etiológico. El manejo se centra en tratar la causa de base, transfundir hemoderivados en caso de sangrado y, en la CID crónica, valorar el uso de heparina. (Costello, 2024)

4.3. Seguimiento en UCI

El paciente con MAT requiere reevaluación clínica y de laboratorio de manera diaria; prevención de infecciones, especialmente en pacientes inmunosuprimidos o tratados con eculizumab; y continuar el abordaje multidisciplinario con hematología, nefrología y neurología.

La toma de decisiones en MAT debe ser inmediata: iniciar plasmaféresis en PTT sin esperar confirmación de ADAMTS13 es una medida que salva vidas. De igual forma, identificar un SHUa y no retrasar el inicio de eculizumab mejora la recuperación renal y reduce la mortalidad (Coppo, 2021).

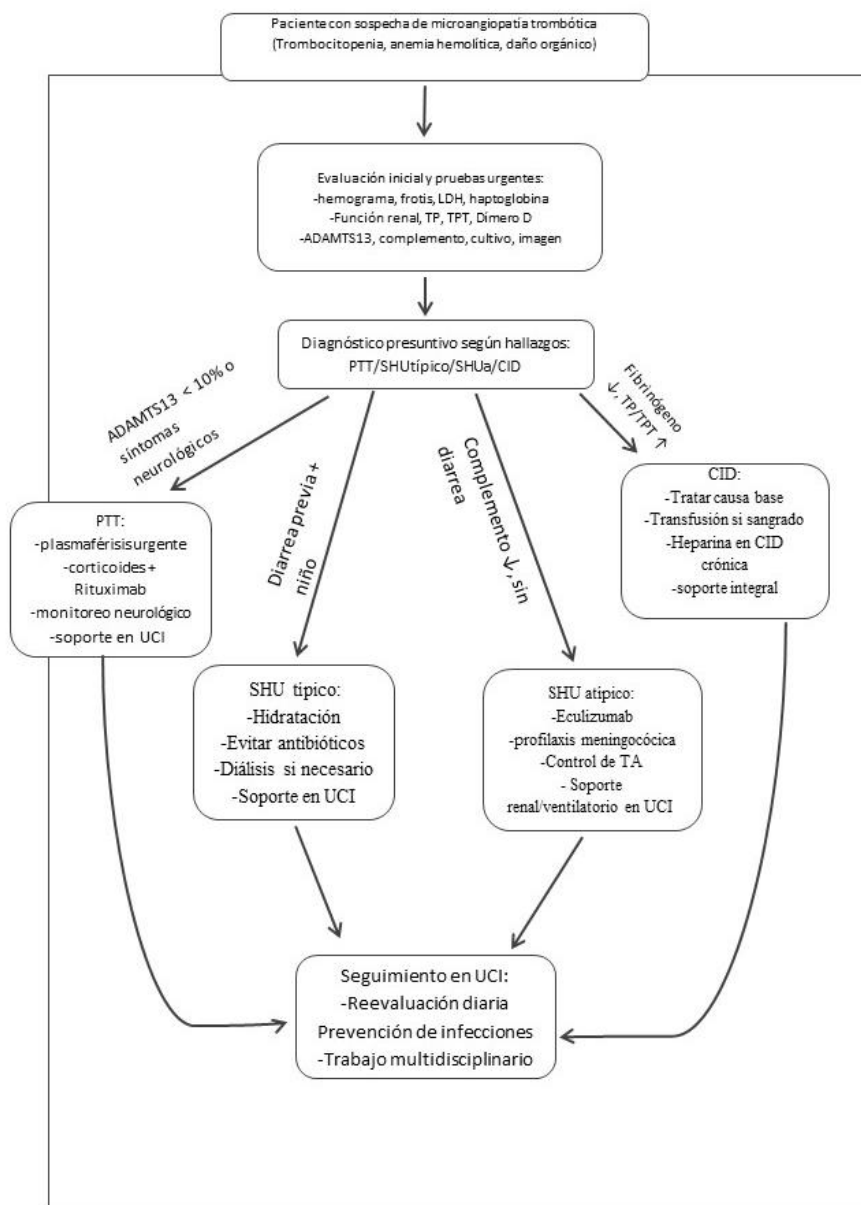


Figura 4.1. Manejo UCI. LDH: lactato deshidrogenasa, TP: tiempo de protombina, TPT: tiempo de tromboplastina parcial, PTT: púrpura trombocitopénica trombótica, SHU: síndrome hemolítico urémico, SHUa: síndrome hemolítico urémico atípico, CID: coagulación intravascular diseminada, UCI: unidad de cuidados intensivos, TA: tensión arterial

Referencias

Bhandari, J., Rout, P., & Sedhai, Y. R. (2023). Hemolytic Uremic Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Coppo, P., & Cuker, A. (2021). Thrombotic microangiopathies: New insights and treatments. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 35(6), 1097–1116. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.08.001>

Costello, R. A., Leslie, S. W., & Nehring, S. M. (2024). Disseminated Intravascular Coagulation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Joly, B. S., Coppo, P., & Veyradier, A. (2017). Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*, 129(21), 2836–2846. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-709857>

Joseph, A., Cointe, A., Mariani Kurkdjian, P., Rafat, C., & Hertig, A. (2020). Shiga Toxin-Associated Hemolytic Uremic Syndrome: A Narrative Review. *Toxins*, 12(2), 67. <https://doi.org/10.3390/toxins12020067>

Noris, M., & Remuzzi, G. (2019). Atypical hemolytic–uremic syndrome. *New England Journal of Medicine*, 361(17), 1676–1687. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0902814>

Taylor, F. B., Toh, C. H., Hoots, W. K., Wada, H., & Levi, M. (2001). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 86(5), 1327–1330. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616068>

CAPÍTULO 5. OTRAS ENFERMEDADES INCLUIDAS EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

5.1 SÍNDROME DE HELLP

Dr. José Peñate- Ginecoobstetra

5.1.1 Definición

El síndrome HELLP es una complicación grave del embarazo, considerada una variante de la preeclampsia severa, aunque puede presentarse sin hipertensión o proteinuria. Su importancia clínica radica en la alta morbilidad materna y perinatal y en la dificultad para diferenciarlo de otras microangiopatías trombóticas (MAT), como la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y el síndrome hemolítico urémico (SHU) (Gardikioti et al. 2022; Wade et al. 2021; Urra et al. 2024).

SÍNDROME DE HELLP:
H – Hemolysis (hemólisis) → Anemia hemolítica microangiopática
EL – Elevated Liver enzymes → Aumento de AST/ALT (daño hepático)
LP – Low Platelets → Trombocitopenia < 100,000/ μ L

Se trata de una entidad clínica considerada como una variante o una complicación de la preeclampsia (PE) y eclampsia, pero algunos autores consideran que se trata de un síndrome no relacionado con la PE, puesto que hasta el 15-20% de los casos se presenta sin proteinuria ni hipertensión arterial. (Gardikioti et al. 2022)

Se presenta de 5 a 9 de cada 1000 gestaciones y en el 10-20% de los casos con preeclampsia con signos de severidad. En el 70% de los partos aparece antes del parto, desarrollándose el 80% por debajo de la semana 37 de gestación y el 10% por debajo de la semana 27 de gestación. En el postparto, la mayoría aparece en las primeras 48h, aunque puede aparecer 48h después. Se asocia con complicaciones maternas y neonatales con una mortalidad materna de 1% y entre 7-20% neonatal.

5.1.2. Causas y mecanismos principales

Aunque su fisiopatología no está completamente dilucidada, se reconocen varios factores desencadenantes y mecanismos asociados:

1. Disfunción endotelial sistémica

- Similar a la preeclampsia, con activación del endotelio y de la cascada de coagulación → microangiopatía trombótica.

2. Activación del sistema inmunológico materno

- Puede generar una respuesta inflamatoria descontrolada, con afectación hepática y hematológica.

3. Anomalías vasculares placentarias

- Disminución del flujo útero-placentario → isquemia placentaria → liberación de factores anti angiogénicos.

4. Genética e historia materna

- Mujeres con antecedentes personales o familiares de preeclampsia/HELLP tienen mayor riesgo.

5. Asociaciones clínicas comunes

- Preeclampsia o eclampsia (en > 80% de los casos)
- Embarazo múltiple
- Edad materna avanzada
- Hipertensión crónica

Estas etiologías coinciden con las descritas en la literatura clínica especializada y se superponen en mecanismos con otras MAT obstétricas como SHUa (Romero et al., 2018), (Bouarich et al., 2023)

5.1.3. Diagnóstico clínico y de laboratorio

Criterios de Tennessee (clásicos). Requiere los tres elementos:

- Hemólisis microangiopática: esquistocitos, LDH elevada, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta > 1.2 mg/dL.
- Elevación de enzimas hepáticas: AST o ALT > 2 × LSN.
- Trombocitopenia: < 100 × 10⁹/L.

Clasificación de Mississippi (gravedad)

- Clase I: plaquetas < 50 × 10⁹/L.
- Clase II: 50–100 × 10⁹/L.
- Clase III: 100–150 × 10⁹/L.

Laboratorios esenciales

- Hemograma con frotis.
- Perfil hepático y LDH.

- Coagulación: PT, TTPa, fibrinógeno.
- Función renal (creatinina, urea).
- Estudios de ADAMTS13 y complemento si sospecha MAT atípica (Urra, 2024).

Tabla 5.1 Parámetros de laboratorio en los principales criterios diagnósticos			
	LDH	AST/ALT	Plaquetas
Criterios Tennessee	≥600UI/L	≥70UI/L	<100x10 ⁹ /L
Criterios ACOG	≥600UI/L	>2 veces el límite alto de normalidad	<100x10 ⁹ /L
Tomado de Urra, 2024			

A menudo se acompaña de hipertensión, proteinuria, dolor epigástrico o en hipocondrio derecho, y náuseas/vómitos.

5.1.4 Diagnóstico diferencial

Tabla 5.2 Diagnóstico diferencial del síndrome de HELLP					
Signos y síntomas/datos de laboratorio	HELLP	Hígado graso agudo del embarazo	Púrpura trombótica trombocitopénica	Síndrome hemolítico urémico	Lupus eritematoso sistémico
Hipertensión	85%	50%	20-70%	80-90%	80% si AAF o Nefritis
Proteinuria	85%	30-50%	Asociado a hematuria	80-90%	100% si nefritis
Anemia hemolítica	50-100% Severa	Poco frecuente	100% Severa	100% Severa	7% si AAF
Lactato deshidrogenasa	>600	Variable	>1.000	>1.000	Si AAF
Plaquetopenia (X10 ⁹ /L)	>20x	>50	<20	>20	>20

Transaminasas	++	++	+/-	+/-	Elevadas si AAF
Insuficiencia renal	20%	90-100%	30%	100%	40-80%
Hipoglicemia	No	Presente Severa	No	No	No
CID	Raro	Frecuente	Raro	Raro	Raro
Tomado de Urra 2024					

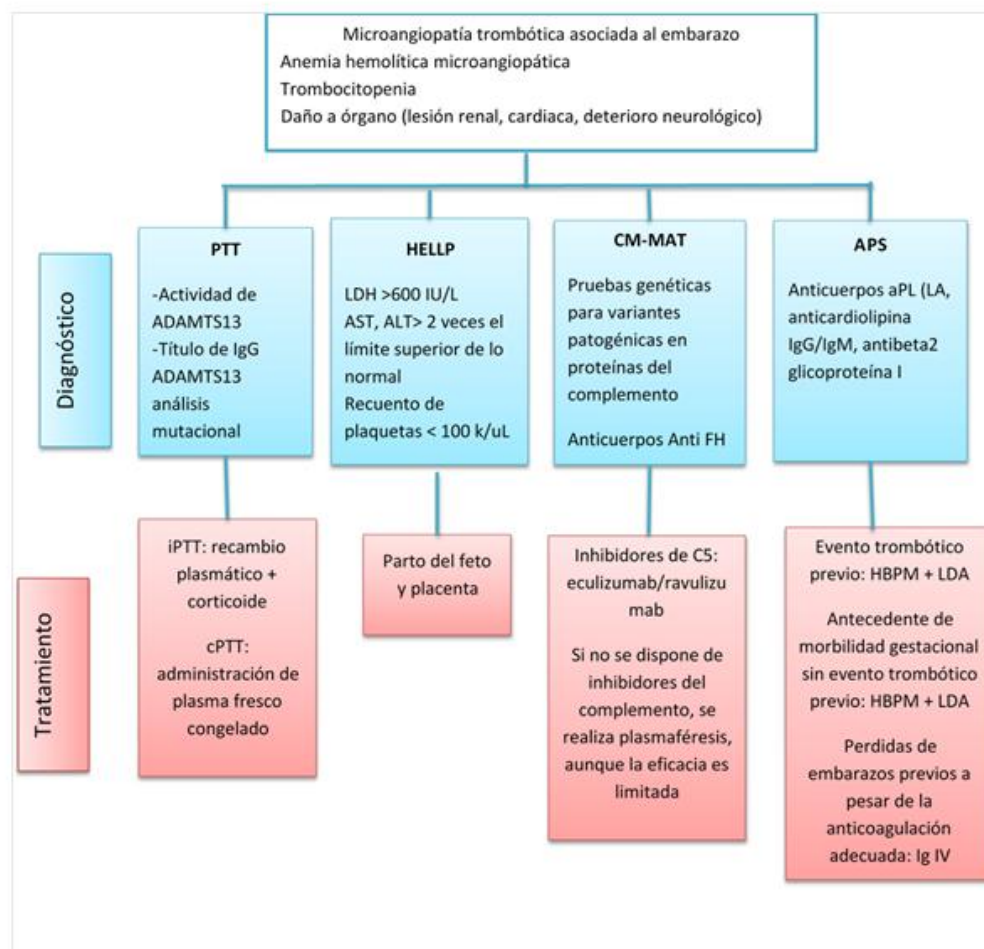


Figura 5.1.

aPL, antifosfolípido; APS, síndrome antifosfolípido; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CM-MAT, microangiopatía trombótica mediada por complemento; cPTT, PTT congénita; FH, factor H; HELLP, hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, síndrome de recuento bajo de plaquetas; Ig IV, inmunoglobulina intravenosa; iPTT, PTT inmune; LA, anticoagulante lúpico; LDA.

5.1.6. Tratamiento

Principios generales (Urra, 2024)

- Estabilización materna inmediata.
- Prevención de convulsiones: sulfato de magnesio.
- Control de hipertensión: labetalol, hidralazina o nifedipino.
- Evaluar y corregir coagulopatía: transfusión de plaquetas si $< 20 \times 10^9/L$ o $< 50 \times 10^9/L$ previo a cirugía; plasma fresco congelado si coagulopatía significativa.

➤ Interrupción del embarazo:

- ≥ 34 semanas o deterioro materno/fetal: parto inmediato.
- < 34 semanas y estable: manejo expectante máximo 48–72 h para corticoides fetales.
- En casos graves con complicaciones viscerales (hematomas hepáticos/esplénicos, ruptura capsular): individualizar vía de parto, preferir cesárea si hay inestabilidad (Lewandowska., 2022).

➤ Considerar MAT atípicas:

- ✓ Si laboratorio sugiere déficit ADAMTS13 o curso refractario al parto: iniciar plasmaféresis de inmediato (Wade, 2021; Scully, 2014).
- ✓ Si sospecha SHU atípico: valorar uso de inhibidores del complemento (eculizumab) según protocolos nefrológicos (Urra, 2024).

➤ Complicaciones y su manejo:

- Hematomas hepáticos/esplénicos: vigilancia hemodinámica estricta, imágenes seriadas; cirugía o embolización si ruptura o expansión (Lewandowska, 2022).
- CID: transfusión guiada por laboratorio.
- Eclampsia: manejo con sulfato de magnesio y control de presión arterial.

➤ Seguimiento posparto:

- Laboratorios cada 6–12 h hasta normalización.
- Monitoreo de función renal y hepática.
- En casos con sospecha de MAT primaria, derivar a hematología para estudios de ADAMTS13, complemento y genética.

El tratamiento definitivo del síndrome HELLP se centra en el parto del feto y la placenta, independientemente de la edad gestacional. El síndrome HELLP debería empezar a resolverse entre 3 y 4 días después del parto. La persistencia de trombocitopenia grave ($< 30\,000/\mu l$) o lesión renal aguda en el período posparto más allá de las 72 horas debería motivar la consideración de un diagnóstico alternativo, como PTT o SHUa. La PTT se puede descartar comprobando el nivel

de actividad de ADAMTS13. Si hay un retraso en el tiempo de respuesta para esta prueba diagnóstica, se debe iniciar un tratamiento empírico con plasmaféresis mientras se esperan los resultados, especialmente si hay trombocitopenia profunda o síntomas neurológicos. Las personas que padecen el síndrome HELLP tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia y HELLP durante embarazos posteriores y de desarrollar hipertensión crónica, convulsiones, accidente cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, edema pulmonar, insuficiencia renal y depresión. Las complicaciones fetales pueden incluir restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad. (Urra, 2024)

Referencias

- Gallwas, J., Ackermann, H., & Friedmann, W. (2008). Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura--Eine seltene und schwierige Differenzialdiagnose zum HELLP-Syndrom in der Spätschwangerschaft [Thrombotic thrombocytopenic purpura--a rare and difficult differential diagnosis to HELLP syndrome in late pregnancy]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 212(2), 64-66. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1004710>
- Gardikioti, A., Venou, T. M., Gavriilaki, E., Vetsiou, E., Mavrikou, I., Dinas, K., Daniilidis, A., & Vlachaki, E. (2022). Molecular advances in preeclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3851. <https://doi.org/10.3390/ijms23073851>
- Gounder, P., & Scully, M. (2024). TTP and pregnancy. *British Journal of Haematology*, 205(4), 1288-1290. <https://doi.org/10.1111/bjh.19723>
- Lewandowska, M., Englert-Golon, M., Krasiński, Z., Jagodziński, P. P., & Sajdak, S. (2022). A rare case of HELLP syndrome with hematomas of spleen and liver, eclampsia, severe hypertension and prolonged coagulopathy—a case report. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(13), 7681. <https://doi.org/10.3390/ijerph19137681>
- Scully, M., Thomas, M., Underwood, M., Watson, H., Langley, K., Camilleri, R. S., Clark, A., & Collaborators of the UK TTP Registry. (2014). Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood*, 124(2), 211-219. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-553131>
- Urrea, M., Lyons, S., Teodosiu, C. G., Burwick, R., & Java, A. (2024). Thrombotic microangiopathy in pregnancy: Current understanding and management strategies. *Kidney International Reports*, 9(8), 2353-2371. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.016>
- Wade, A. N., Panchmatia, R., & Calderon, P. (2021). Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome with severe thrombocytopenia and severe ADAMTS13 activity deficiency. *Obstetrics & Gynecology*, 137(5), 873-876. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004361>

5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL MALIGNA

Dra. Karen Courville

5.2.1. Definición

La hipertensión arterial maligna (HTA maligna) es una urgencia hipertensiva grave caracterizada por elevación súbita y sostenida de la presión arterial (generalmente $\geq 180/120$ mmHg), (Boulestreau, R., 2022) asociada con retinopatía bilateral avanzada (hemorragias, manchas algodonosas, edema de papila), según las directrices ISH 2020. La hipertensión arterial maligna (cifras elevadas de presión arterial y la realización de un fondo de ojo con datos de retinopatía hipertensiva grado III o IV) puede presentarse en forma de fracaso renal aguda (FRA) grave, raramente acompañada de microangiopatía trombótica (MAT) renal, ocasionado por daño endotelial (de la Flor, J. 2022)

5.2.2. Etiología de la HTA Maligna

1. Hipertensión arterial esencial malignizada
2. Hipertensión arterial maligna secundaria:
 - a) Enfermedad vasculorrenal
 - b) Patología renal:
 - Glomerulopatías
 - Primarias
 - Nefropatía mesangial IgA
 - Glomerulonefritis membranoproliferativa
 - Glomerulonefritis membranosa
 - Secundarias
 - Glomerulonefritis postinfecciosa
 - Glomerulopatías asociadas a infección por virus (VIH, VHC)
 - Nefropatía por reflujo
 - Otras: pielonefritis crónicas, malformaciones renales
 - c) Enfermedades sistémicas:
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Esclerodermia
 - Crioglobulinemia
 - Vasculitis
 - Síndrome antifosfolípido
 - Microangiopatía trombótica
 - d) Endocrinológicas:
 - Feocromocitoma

- Hiperaldosteronismo primario
- Síndrome de Cushing

e) Tumores:

- Carcinoma de células renales
- Linfoma
- Tumor de Wilms

f) Eclampsia

5.2.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio:

Tabla 5.2.1. Presentación clínica de la Hipertensión arterial maligna	
Órganos	Síntomas clínicos
Sistema nervioso central	Hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea Encefalopatía hipertensiva: -cefalea -alteración de nivel de conciencia -coma -convulsiones Déficit neurológico focal (hemiparesia) Alteraciones visuales: -visión borrosa -Disminución de la agudeza visual - escotomas
Cardiológico	Síndrome coronario agudo: -infarto agudo de miocardio - angina inestable, angina hemodinámica Disfunción del ventrículo izquierdo: -disnea de esfuerzo -ortopnea -edema agudo de pulmón Disección aórtica aguda
Renal	Proteinuria, hematuria Fracaso renal agudo lesión renal crónica hiperaldosteronismo
Digestivo	Hemorragia digestiva Pancreatitis aguda Isquemia mesentérica
Hematológico	Microangiopatía trombótica

Tomado de Morales, E., 2011

g) Otros:

- Abuso de simpaticomiméticos: cocaína, anfetaminas
- Anticonceptivos hormonales
- Eritropoyetina
- Fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus)
- Consumo de regaliz
- Fármacos antineoplásicos (antiangiogénesis): inhibidores de la tirosinasa, anti-VEFG

Laboratorio y hallazgos MAT:

- Anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos en frotis)
- LDH ↑, haptoglobina ↓
- Plaquetas: normales o ↓ moderadamente
- Creatinina ↑, proteinuria, hematuria
- Actividad ADAMTS13: normal

5.2.4. Diagnóstico

La hipertensión arterial maligna puede presentarse en forma de insuficiencia renal aguda grave, raramente acompañada de microangiopatía trombótica renal. Siendo difícil diferenciarla de otros procesos similares como el síndrome hemolítico urémico atípico, cuyo tratamiento difiere sustancialmente. La discrepancia se genera con respecto a la activación del complemento, siendo transitoria o permanente bajo un contexto genético (de la Flor, J. 2022).

Evaluación de un paciente con hipertensión arterial maligna

- Antecedentes
- Hipertensión previa (grado de control)
- Tratamientos previos (Antihipertensivos, Anticonceptivos orales, Antitumorales)
- Hábitos tóxicos (tabaco, cocaína, anfetaminas)
- Sintomatología previa (Neurológica, visual, cardíaca, renal)
- Examen físico
- Examen del fondo de ojo
- Exploración completa: Neurológica, Cardiopulmonar, Abdominal (soplos, masas), Vascular (pulsos)

Pruebas complementarias básicas

- Radiografía de tórax
- Electrocardiograma
- Ecografía abdominal

Otras pruebas complementarias secundarias

- Eco-Doppler renal
- Arteriografía renal

- Ecocardiograma
- Tomografía computarizada craneal

5.2.5 Diagnóstico diferencial con otras MAT

Tabla 5.2.2 Diagnóstico diferencial de la HTA maligna con otras MAT				
Característica	HTA maligna	PTT	SHU típico/atípico	CID
Contexto clínico	HTA severa + daño a órganos	Neurológico, febril	Diarrea (SHU típico), o sin causa clara (SHUa)	Sepsis, trauma, neoplasia
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓ o normales	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Alterada severamente	Leve-moderada	Muy afectada	Frecuentemente afectada
Retinopatía hipertensiva	Grado III/IV (patognomónica)	Ausente	Ausente	Ausente
Enzimas hepáticas	Normal	Normal o levemente ↑	Normal	↑ por isquemia
Actividad ADAMTS13	Normal	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal o ↓ leve
Fibrinógeno / Dímero D	Normal	Normal	Normal	↓ marcado, Dímero D ↑↑
Fuente: autores				

5.2.6. Tratamiento

a. Hospitalización y monitoreo intensivo en unidad de cuidados intensivos o sala de cuidados intermedios.

b. Reducción controlada de presión arterial

- Objetivo inicial: Reducción de 20–25% en presión arterial media durante las primeras 24 horas (no normalizar bruscamente)

c. Fármacos de elección (IV)

Las guías recientes de hipertensión recomiendan el uso de terapia antihipertensiva intravenosa con el objetivo de reducir la PA media en no >25% en las primeras horas para evitar la hipoperfusión cerebral. Dependiendo de la disponibilidad, el labetalol, el nicardipino, la nitroglicerina, el enalaprilato, el fenoldopam, la hidralazina y el urapidil son los fármacos antihipertensivos intravenosos más comúnmente utilizados. En ausencia de datos sobre los resultados de morbilidad y mortalidad, no hay evidencia para preferir uno de estos fármacos sobre otro. (Boulestreau, R., 2024)

d. Manejo del daño renal asociado

- Monitorización estrecha de función renal
- Posible necesidad de diálisis si insuficiencia severa

e. Evitar transfusiones innecesarias

La anemia hemolítica microangiopática puede revertir al controlar la presión arterial, por lo que las transfusiones deben ser conservadoras.

Tabla 3. Fármacos hipotensores por vía parenteral para el uso en la hipertensión arterial maligna y otras emergencias hipertensivas.						
Fármaco	Mecanismo de acción	Administración y dosis	Inicio de acción	Duración	Efectos secundarios	Indicaciones y contraindicaciones
Nitroprusiato sódico	Vasodilatador arterial y venoso	0.25 – 10 μ /kg/min en perfusión	inmediato	1-2 min	Vómitos, sudoración, contracciones musculares	Mayoría de las emergencias hipertensivas. Precaución porque puede aumentar la presión intracraneal
Nitroglicerina	Vasodilatador arterial y venoso	5-100 μ /min en perfusión	2-5 min	5-10 min	Cefalea, taquicardia, vómitos, rubor facial	Cardiopatía isquémica y edema agudo de pulmón
Labetalol	Alfa- beta bloqueante	10-80 mg cada 10 min (bolo) o 0.5 -2 mg/min en perfusión	5-10 min	2-6 horas	Broncoespasmo náuseas, prurito, quemazón de garganta, trastornos de la conducción eléctrica	Mayoría de las emergencias hipertensivas. Contraindicado en insuficiencia cardíaca aguda
Enalapril	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina	1.25 – 5 mg (bolo en 5 min) cada 6 horas	15 min	4-6 horas	Angioedema, insuficiencia renal	Disfunción ventricular izquierda, crisis renal esclerodérmica
Nicardipino	Antagonista del calcio dihidropiridínico	2-10 mg/h en perfusión	5-10 min	2-4 horas	Taquicardia refleja, enrojecimiento facial	Mayoría de las emergencias hipertensivas, excepto en la insuficiencia cardíaca
Tomado de Morales 2011						

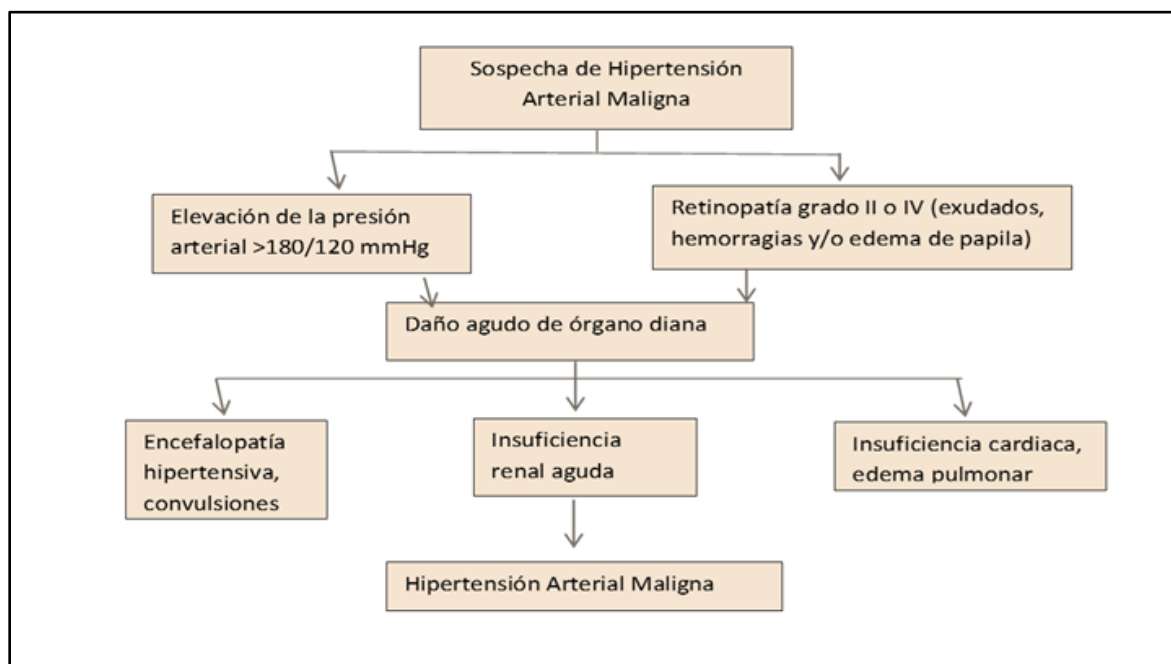


Figura 5.2.1 Algoritmo diagnóstico. (de la Flor, 2022)

Referencias

Boulestreau, R., Śpiewak, M., Januszewicz, A., Kreutz, R., Guzik, T. J., Januszewicz, M., ... & Messerli, F. H. (2024). Malignant hypertension: a systemic cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology*, 83(17), 1688-1701.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.037>

Boulestreau, R., van den Born, B. H., Lip, G. Y. H., & Gupta, A. (2022). Malignant Hypertension: Current Perspectives and Challenges. *Journal of the American Heart Association*, 11(7), e023397.

<https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023397>

de la Flor, J., Gomez-Berrocal, A., & Alonso, M. (2022). ¿Hipertensión arterial maligna con microangiopatía trombótica o nefroangioesclerosis maligna mediada por complemento, evento transitorio o permanente? A propósito de un caso. *Medicina Clínica Práctica*, 5(1), 100278.

<https://doi.org/10.1016/j.mcpsp.2021.100278>

Morales, E., González, R., Gutiérrez, E., Gutiérrez-Solís, E., Segura, J., & Praga, M. (2011). Hipertensión arterial maligna. Una visión actualizada. *Nefrología*, 4(1), 34-43.

<https://doi.org/10.3265/NefroPlus.pre2011.Feb.10856>

5.3 ESCLERODERMIA - CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

Dra. Ireni Mendieta

5.3.1. Definición

La crisis renal esclerodérmica (CRE) es una complicación grave y aguda de la esclerosis sistémica (esclerodermia), caracterizada por una rápida elevación de la presión arterial, lesión renal aguda y signos de microangiopatía trombótica, con hemólisis y trombocitopenia (Mouthon et al., 2014). Su curso puede ser fulminante si no se trata oportunamente. Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico para la CRE del UKSSG 2016

Criterios diagnósticos:(esenciales)

- PA de nueva aparición >150/85 mmHg u obtenida al menos dos veces en 24 h
- Aumento de ≥ 20 mmHg de la presión arterial sistólica habitual
- Lesión renal aguda: > 50% de aumento de la creatinina sérica desde un valor basal estable, aumento de 0.3 mg/dL en el nivel de creatinina sérica

Evidencia de apoyo:

- MAHA sobre frotis de sangre, trombocitopenia y otros hallazgos bioquímicos compatibles con hemólisis.
- Hallazgos compatibles con hipertensión acelerada en el examen de retina
- Hematuria microscópica en la tira reactiva de orina y/o glóbulos rojos en el microscopio de orina
- Oliguria o anuria
- Biopsia renal con características típicas de SRC, incluyendo proliferación en forma de cebolla dentro de las paredes de las arterias y arteriolas intrarrenales, necrosis fibrinoide y contracción glomerular.
- Edema pulmonar repentino

UKSSG: grupo de estudio de esclerodermia del Reino Unido, CRE: crisis renal esclerodérmica PA: presión arterial, MAHA: anemia hemolítica microangiopática

Adaptado de Akdoğan et al., 2023

5.3.2. Etiología y factores de riesgo:

- **Etiología:**

La lesión de las células endoteliales provoca cambios estructurales en los vasos sanguíneos (engrosamiento y proliferación de la íntima, depósito de fibrina) en las etapas iniciales. La disminución del flujo sanguíneo debido a los cambios estructurales en los vasos sanguíneos, así como el vasoespasmo renal (fenómeno de Raynaud secundario), causa isquemia renal, hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y aumento de la presión arterial. El aumento crítico de la presión arterial causa mayor daño a los vasos sanguíneos renales e inicia un círculo vicioso que finalmente conduce a la hipertensión maligna. (Basyal et al., 2023)

- **Factores de riesgo:** (Akdoğan et al., 2023, Cole et al., 2023)
 - Esclerodermia con subtipo difusa mayor que limitada
 - Enfermedad de corta evolución (<4 años)
 - Nuevo evento cardíaco: pericarditis e insuficiencia ventricular izquierda
 - Presencia de anemia microangiopática previa
 - Positividad de anticuerpos anti-RNA polimerasa III
 - Uso de corticoides en dosis altas (>15 mg/día) en los últimos 3 meses
 - Uso de ciclosporina en los últimos 3 meses.

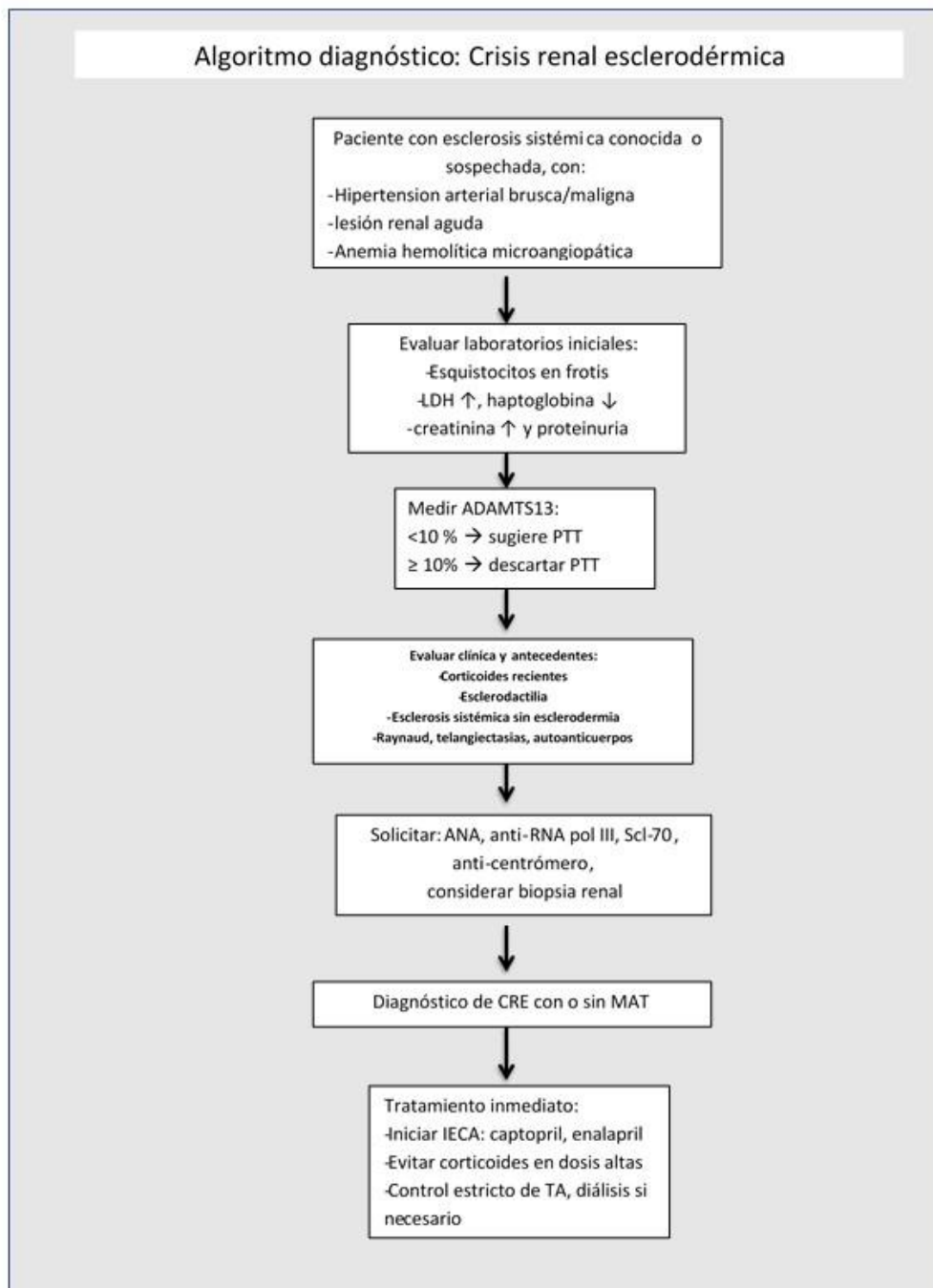
5.3.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio:

Clínica: La presentación típica de la crisis renal esclerodérmica es una combinación de hipertensión grave de inicio abrupto asociada con lesión renal aguda en un paciente con esclerodermia difusa. Otras características clínicas incluyen retinopatía hipertensiva, dolor de cabeza, convulsiones, encefalopatía, alteración del estado mental, edema agudo de pulmón y disminución rápida de la diuresis (Basyal et al., 2023)

- **Laboratorios:**
 - Creatinina ↑↑ (rápida progresión)
 - Hemólisis microangiopática: esquistocitos, LDH ↑, haptoglobina ↓
 - Plaquetas: ↓ moderadamente
 - Proteinuria leve (0.5 – 2.5 g/l) y hematuria microscópica
 - ADAMTS13: normal
 - ANA HEP2/ANA Screen, Anti-Scl70, Anti-ARN polimerasa III, Anti-centrómero (Mouthon et al., 2014)

5.3.4. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	Crisis renal esclerodérmica	PTT	SHU típico/atípico	CID
Contexto clínico	Esclerosis sistémica	Neurológico, fiebre, púrpura	Diarrea (SHU típico), o idiopático (aSHU)	Sepsis, trauma, neoplasia
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓ moderadas	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Presión arterial	Muy elevada	Normal o levemente ↑	Normal o levemente ↑	Variable
Función renal	Severamente afectada	Leve-moderada	Muy afectada	Afectada frecuentemente
Anticuerpos específicos	Anti-RNA polimerasa III Anti-Scl70 Anti-centrómero (+)	No	No	No
ADAMTS13	Normal	↓↓↓ (<10%)	Normal	Normal
Fibrinógeno / Dímero D	Normal	Normal	Normal	↓ marcado, Dímero D ↑↑
Fuente: autores				



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; CRE: crisis renal esclerodérmica; MAT: microangiopatía trombótica; IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TA: tensión arterial.

5.3.5. Tratamiento

La CRE es una emergencia que requiere hospitalización, monitoreo y tratamiento estrecho.

a. Fármaco clave: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)

- Captopril oral: primera línea, iniciar incluso con creatinina elevada (Pedroza et al., 2022)
- Titular hasta controlar PA o aparición de efectos adversos (Akdoğan et al., 2023)
- Si un fármaco perteneciente al grupo de los IECA debe suspenderse debido a sus efectos secundarios, se debe probar primero con otro IECA (cambiarlo). (Akdoğan et al., 2023)
- Otros IECA: enalapril, lisinopril (menos usados inicialmente) (Zubiría et al., 2020)
- No usar IECAS de forma profiláctica (Cole et al., 2023)

b. Control de presión arterial:

- Objetivo: reducción gradual, evitar hipo perfusión renal adicional
- La presión arterial sistólica debe reducirse en 20 mmHg al día y la presión arterial diastólica en alrededor de 10 mmHg al día hasta que la presión arterial vuelva a los límites normales. (Akdoğan et al., 2023)
- De requerir tratamiento coadyuvante, los bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas alfa y beta adrenérgicos son los de preferencia (Pedroza et al., 2022)
- Evitar ARA-II y antagonistas de aldosterona inicialmente. (Pedroza et al., 2022)

c. Soporte renal

- La diálisis está indicada frente a sobrecarga hídrica e hipertensión refractaria a manejo farmacológico, sin embargo, el 55 % de los pacientes que requieren terapia de reemplazo renal (TRR) logran recuperar función renal transcurridos 12 a 18 meses. (Pedroza et al., 2022)
- Recuperación de función renal puede tardar semanas o meses (Zubiría et al., 2020)

d. Evitar corticoides (Zubiría et al., 2020)

- Si son absolutamente necesarios, usar la mínima dosis posible
- Asociación clara con desencadenamiento de crisis renal

Referencias

- Akdoğan, MR, Albayrak, F., Karataş, A. y Koca, SS (2023). ESCLERODERMA CRISIS RENAL. *Reumatología trimestral*, 1(2), 33-38. <https://doi.org/10.4274/grheumatol.galenos.2023.87587>
- Basyal, B. y Finnigan, NA (2023). Esclerodermia y crisis renal. En *StatPearls [Internet]* . StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482424/>
- Cole, A., Ong, V. H., & Denton, C. P. (2023). Renal disease and systemic sclerosis: Update on scleroderma renal crisis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 64, 378–391. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08945-x>
- Mouthon, L., Bussone, G., Berezné, A., Noël, L. H., & Guillevin, L. (2014). Scleroderma renal crisis. *The Journal of rheumatology*, 41(6), 1040–1048. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131210>
- Pedroza Pallares, A., Castiglioni, T., & Bouza, G. (2022). Crisis renal esclerodérmica. *Revista Colombiana De Nefrología*, 9(1), e526. <https://doi.org/10.22265/acnef.9.1.526>
- Zubiría-María A, Flores-Suárez J, Méndez-Patarrollo P, Quintana-López G. (2020). Tratamiento farmacológico de la crisis renal en esclerosis sistémica: una revisión sistemática de la literatura. *Rev. Colomb. Reumatología*. 27 (S1) pág. 111-125. <https://doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.01.003>

5.4 LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO – NEFRITIS LÚPICA CON MAT

Dra. Ireni Mendieta

5.4.1. Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica caracterizada por la producción de autoanticuerpos e inflamación sistémica. En algunos pacientes, especialmente con nefritis lúpica activa, puede desarrollarse una microangiopatía trombótica secundaria, que puede simular clínicamente un SHU atípico o una PTT. (García et al., 2024)

5.4.2. Etiología y factores de riesgo relevantes

- Etiología del MAT en LES:
 - Lesión endotelial secundaria a inflamación inmunomediada
 - Desregulación de la vía alternativa del complemento
 - Baja actividad de ADAMTS13
 - Presencia de anticuerpos antifosfolípidos (riesgo trombótico aumentado) (Musa et al., 2025)
- Factores de riesgo: (Musa et al., 2025)
 - Nefritis Lúpica Clase III o IV
 - Brote grave de LES con compromiso renal activo
 - Activación excesiva del complemento (C3/C4 bajos)
 - Presencia de anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina
 - Uso reciente de inmunosupresores como los inhibidores de calcineurinas (Tacrolimus o ciclosporina)
 - Infecciones intercurrentes
 - Hipertensión resistente en pacientes con LES

5.4.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio

- Clínica:
 - Síndrome nefrítico o nefrótico (edema, proteinuria, hematuria, HTA)
 - Síntomas de LES activo: artralgias, fiebre, erupción malar, úlceras orales, alopecia, serositis
 - En casos de MAT asociada: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y falla renal rápidamente progresiva. (García et al., 2024)

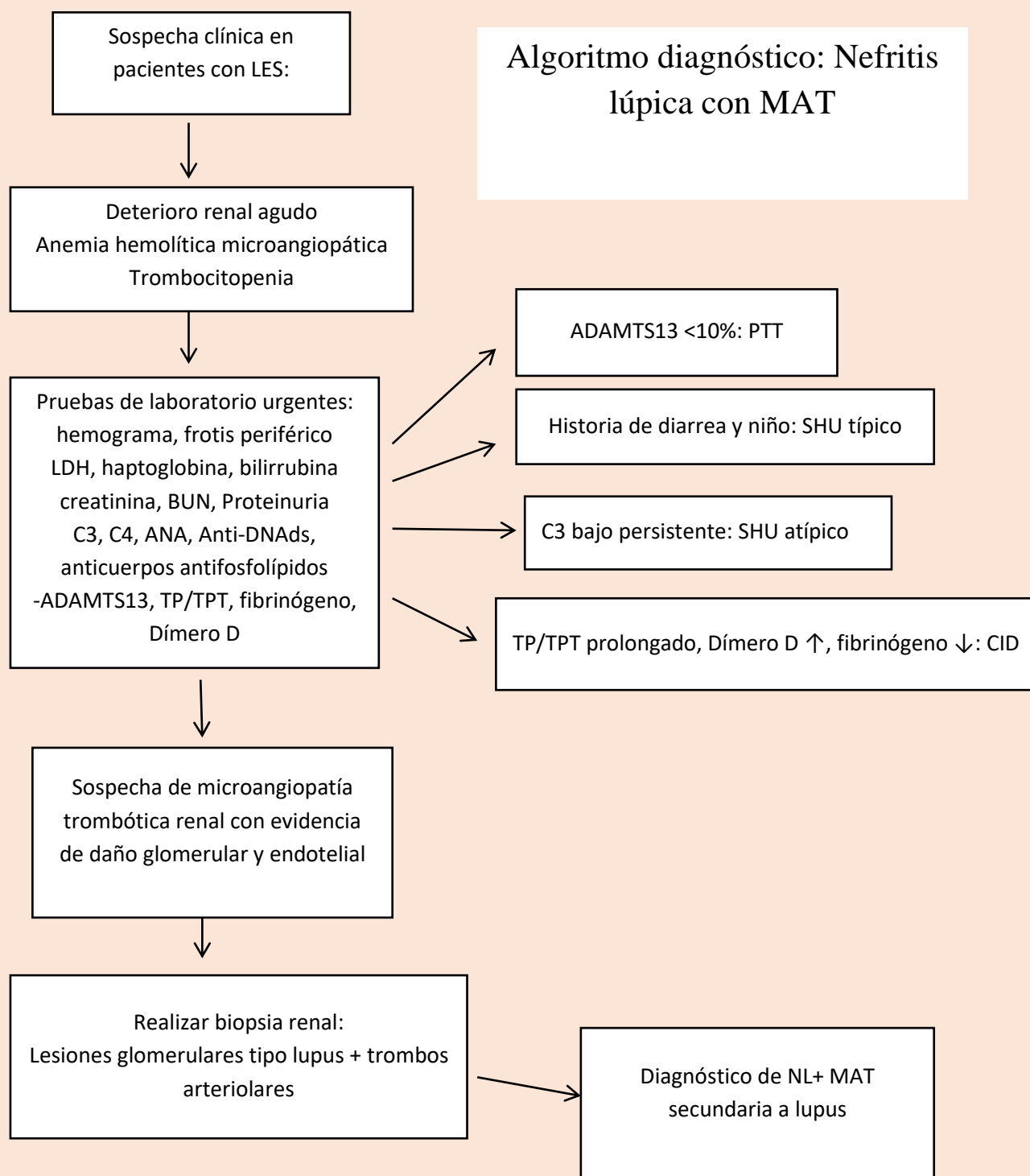
- Laboratorio:
 - Esquistocitos en frotis
 - LDH ↑, haptoglobina ↓
 - Plaquetas ↓
 - Creatinina ↑, proteinuria, cilindros hemáticos
 - C3 y C4 ↓
 - ANA, Hep2/ANA Screen, Anti-DNAs, anti-Sm (+). Pueden ser positivos en menor proporción: Anti-Ro, Anti-La, Anti-RNP, Anti-P ribosomal según el contexto clínico.
 - Anticuerpos antifosfolípidos pueden estar presentes: anticoagulante lúpico, anticardiolipinas IgM e IgG, anti-B2GP1 IgM e IgG.
 - Urinálisis: proteinuria, hematuria microscópica o cilindros eritrocíticos.
 - ADAMTS13: usualmente normal, aunque puede estar levemente disminuido. (García et al., 2024)
- Biopsia renal:
 - Glomerulonefritis proliferativa lúpica (clase III o IV)
 - Lesiones de MAT: trombos en capilares glomerulares, arteriopatía trombótica

5.4.4. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	Nefritis lúpica + MAT	PTT	SHU atípico	CID
Contexto clínico	LES activo, nefritis, ANA+	Neurológico, fiebre	Idiopático o genético	Sepsis, trauma, neoplasia
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓ moderadas o severas	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Alterada severamente	Variable	Severamente afectada	Afectada frecuentemente
Activación del complemento	↓ C3/C4	Normal	↓ C3/C4 en SHUa	Normal o leve ↓
ADAMTS13	Normal o ligeramente ↓	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal

ANA, Anti-DNAds	Positivos	Negativos	Negativos	Negativos
Biopsia renal	Glomerulonefritis + MAT	No aplica	MAT pura	Microtrombos difusos
Fuente: autores				

Algoritmo diagnóstico: Nefritis lúpica con MAT



LES: Lupus eritematoso sistémico; PTT: purpura trombocitopénica trombótica; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: Síndrome hemolítico urémico; CID: Coagulación intravascular diseminada; NL: nefritis lúpica.

Fuente: autores

5.4.5. Tratamiento

a. Tratamiento del LES y Nefritis Lúpica Clase III o IV (Musa et al., 2025)

- Corticosteroides en pulsos: metilprednisolona 250–1000 mg/día IV 1-3 días, seguidos de glucocorticoides orales (≤ 0.5 mg/kg/día) con reducción gradual (Sammaritano, 2024)
- Hidroxicloroquina: en todos los pacientes sin contraindicación
- Inmunosupresores:
 - *Micofenolato mofetilo* (preferido en algunos contextos)
 - *Ciclofosfamida IV* (esquema Euro-Lupus o NIH)
 Terapias con aprobación más reciente: Belimumab, Voclosporina, Obinutuzumab

b. Tratamiento específico para la MAT

- Plasmaféresis: considerar si hay hemólisis severa y trombocitopenia refractaria, especialmente si no se puede excluir PTT
- Inhibidores del complemento (eculizumab): si se sospecha SHU atípico superpuesto
- Anticoagulación: si hay síndrome antifosfolípido asociado
- Casos refractarios pueden requerir el uso de agentes biológicos como Rituximab o Belimumab

c. Soporte renal

- Control estricto de presión arterial, función renal, y diálisis si hay insuficiencia severa

Referencias

- García, S. C., Mazo, S. I. O., Jaramillo, S. I. M., Palacio, S. C., Ramírez, M. U., & Martínez-Sánchez, L. M. (2024). Predictores de la respuesta al tratamiento en pacientes con nefritis lúpica asociada con microangiopatía trombótica. *Medicina Interna de México*, 40(05), 305-314. Disponible en <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2024/mim245c.pdf>
- Musa R, Rout P, Qurie A. Nefritis lúpica. [Actualizado el 16 de enero de 2025]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499817/>
- Sammaritano, L. R., Askanase, A., Bermas, B. L., Dall'Era, M., Duarte-García, A., Hiraki, L. T., ... & Mustafa, R. A. (2025). 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis & Rheumatology*. <https://doi.org/10.1002/art.43212>
- Yang, Z., Liu, S., Zong, Z., Li, Q., Yu, L., & Sun, S. (2025). Treatment of thrombotic microangiopathy associated with systemic lupus erythematosus with low-dose rituximab as an induction agent and belimumab as a maintenance agent. *BMC pediatrics*, 25(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05506-x>

5.5 SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO CATASTRÓFICO

Dra. Ireni Mendieta

5.5.1. Definición

El síndrome antifosfolípido catastrófico (SAFC) es una variante potencialmente mortal del síndrome antifosfolípido, que se caracteriza por el desarrollo de múltiples trombosis en un corto período de tiempo, que generalmente resulta en la insuficiencia funcional de varios órganos vitales. Se presenta en <1% de los pacientes con SAF, pero tiene una mortalidad entre 30 a 50% si no se trata de forma inmediata. (Rodríguez-Pintó, 2016).

5.5.2. Etiología y factores de riesgo

- Etiología:
 - Activación sistémica del endotelio inducida por autoanticuerpos antifosfolípidos → trombosis generalizada (Klimenko et al., 2023):
 - Anticoagulante lúpico
 - Anticardiolipina (IgG o IgM)
 - Anti-β2-glicoproteína IgG o IgM
 - Puede ocurrir como un trastorno autoinmune primario o en asociación con otra enfermedad autoinmune sistémica. Entre los afectados por síndrome antifosfolípido, 36% cursa con Lupus Eritematoso Sistémico.
- Factores de riesgo: Los factores que precipitan o aumentan el riesgo de desarrollar CAPS incluyen:
 - Infecciones como CMV, EBV, neumonía o sepsis bacteriana están implicadas en más del 40% de los casos como factor desencadenante. (Nawata et al., 2022)
 - Cirugías mayores y traumatismos ya que actúan como desencadenantes por generar un estado proinflamatorio y activación endotelial. (Cervera et al., 2018)
 - La suspensión de anticoagulantes en pacientes con SAF conocido puede precipitar una tormenta trombótica.
 - El embarazo y el postparto (Silver, 2018).
 - Uso de algunos medicamentos como anticonceptivos, terapia estrogénica, agentes inmunosupresores.

5.5.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio

- Clínica:

CAPS se caracteriza por una **trombosis microvascular multiorgánica fulminante** que se desarrolla en menos de una semana. Las manifestaciones clínicas dependen de los órganos afectados, y frecuentemente se superponen con otras microangiopatías trombóticas (Tabla 1). Según estudios del *CAPS Registry* y reportes recientes, los sistemas más comúnmente involucrados son: **renal, pulmonar, neurológico, cardiovascular y gastrointestinal** (Cervera et al., 2018); (Klimenko et al., 2023).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas del síndrome Antifosfolípido catastrófico	
Síntomas generales	Fiebre > 38°C, malestar general, fatiga extrema
Sistema renal	Lesión renal aguda con microangiopatía trombótica, proteinuria y hematuria
Sistema nervioso central	Accidentes cerebrovasculares múltiples, convulsiones, encefalopatía, coma
Sistema pulmonar	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) Tromboembolismo pulmonar
Sistema cardiovascular	Miocardopatía dilatada aguda, valvulopatías, endocarditis no infecciosa
Sistema gastrointestinal y hepático	Dolor abdominal agudo, vómitos, infartos espláncnicos o mesentéricos, isquemia hepática.
Sistema cutáneo y musculoesquelético	Livedo racemosa, púrpura, gangrena digital, úlceras cutáneas por trombosis dérmica, artralgias, mialgias, necrosis vascular
Sistema hematológico	Trombocitopenia grave

- Laboratorios:
 - Anemia hemolítica microangiopática: esquistocitos, LDH ↑
 - Plaquetas ↓
 - Coagulación: tiempo de tromboplastina prolongado (efecto del anticoagulante lúpico)
 - Creatinina ↑, proteinuria
 - Anticuerpos antifosfolípido persistentes

- Complemento C3/C4: pueden estar ↓ si hay LES concomitante
- ADAMTS13: normal
- Serología falsa positiva de sífilis por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos

5.5.4. Diagnóstico:

(criterios de consenso internacionales) (Cervera et al., 2018) (Klimenko et al., 2023):

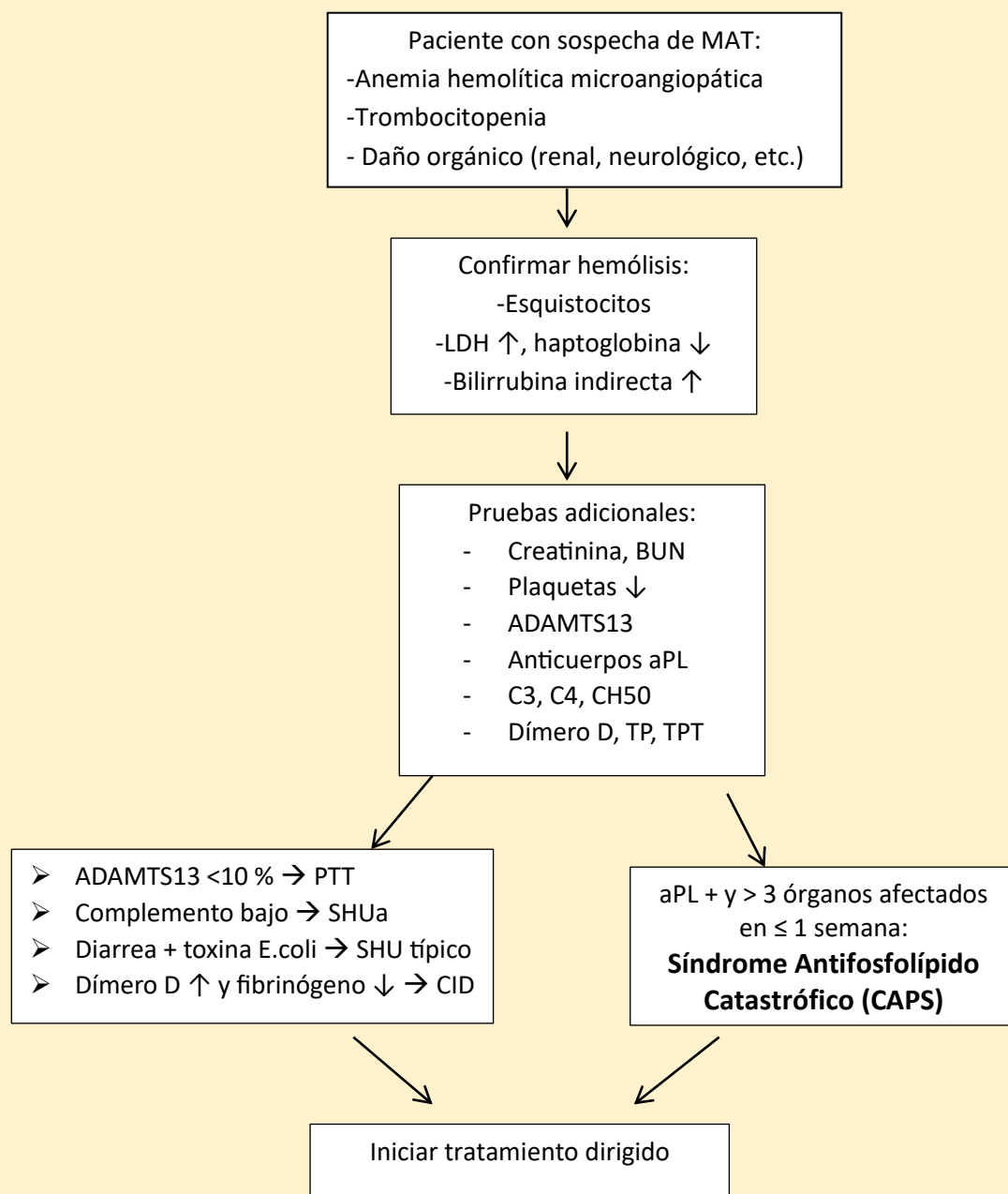
- Afectación de tres o más órganos, sistemas o tejidos, por ejemplo: pulmones, riñones, cerebro, piel, corazón, sistema gastrointestinal.
- Inicio agudo: inicio de las manifestaciones en un periodo menor o igual a 1 semana.
- Confirmación histopatológica de oclusión vascular por trombos en al menos un órgano o tejido.
- Presencia confirmada de anticuerpos antifosfolípidos (aPL): al menos uno positivo en determinaciones con ≥ 12 semanas de diferencia:
 - Anticardiolipina (IgG o IgM)
 - Anti- $\beta 2$ -glicoproteína I (IgG o IgM)
 - Anticoagulante lúpico

5.5.5. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	CAPS	PTT	SHU atípico	CID
Inicio	Súbito (<7 días)	Subagudo	Variable, a veces insidioso	Agudo
Órganos afectados	≥ 3 , simultáneamente	Neurológico predominante	Renal predominante	Multiorgánico, asociado a sepsis
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Anticuerpos antifosfolípidos	Positivos persistentes	Negativos	Negativos	Negativos
ADAMTS13	Normal	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal
Fibrinógeno / Dímero D	Normal o ↑	Normal	Normal	↓ marcado, Dímero D ↑↑

Histología	Trombos microvasculares	Sin inflamación	Sin inflamación	Trombosis + necrosis
-------------------	----------------------------	--------------------	-----------------	----------------------

Algoritmo diagnóstico: Síndrome antifosfolípido catastrófico



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; aPL: anticuerpos anti fosfolípidos; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: Síndrome hemolítico urémico; CID: coagulación intravascular diseminada.

5.5.6. Tratamiento

Debe ser multimodal y precoz, idealmente en una UCI.

a. Terapia triple de primera línea (Cervera et al., 2018):

1. Anticoagulación inmediata: heparina sódica o de bajo peso molecular (HBPM) desde el inicio.
2. Corticosteroides en dosis altas: metilprednisolona 500–1000 mg/día por 3 días, seguido de terapia oral o parenteral a 1 mg/kg.
3. Plasmaféresis: elimina anticuerpos patógenos y citocinas proinflamatorias. Requiere soporte hemodinámico y se realiza por al menos 5 – 7 sesiones.
4. Inmunoglobulina intravenosa (IGIV): podría ser útil en pacientes con inestabilidad hemodinámica, acceso vascular difícil para la plasmaféresis o no disponibilidad de la misma y en casos de trombocitopenia grave/inmunológica con riesgo significativo de hemorragia. Dosis 0.4g/kg/d 4 a 5 días o 2 g/kg dividido en 2–5 días.

b. Tratamientos en casos refractarios o asociados a LES:

- Rituximab: si está asociado a exacerbaciones de LES.
- Eculizumab: si hay sobreposición con SHU atípico o activación complementaria
- Ciclofosfamida IV: si hay LES activo o compromiso grave

c. Soporte de órganos:

- Diálisis, ventilación mecánica, vasopresores, según necesidad.

d. Manejo del factor desencadenante:

- Infecciones: iniciar antibióticos de amplio espectro y eliminar foco séptico
- Suspensión de anticoagulación previa: reiniciar lo antes posible.
- Intervenciones quirúrgicas recientes: mantener anticoagulación continua con monitoreo.
- Tratar exacerbaciones de enfermedades autoinmunes sistémicas o medicación oncológica en caso de neoplasias.

Referencias

Ricard Cervera, Ignasi Rodríguez-Pintó, Gerard Espinosa. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review, *Journal of Autoimmunity*, Volume 92, 2018, Pages 1-11. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841118302488?via%3Dihub>

Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and Management of Catastrophic Antiphospholipid Syndrome and the Potential Impact of the 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024 Mar 12;13(1):21. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10967298/>

Klimenko AA, Gaffarova AS, Demidova NA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):7-15. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-3-7-15>

Nawata A, Shirayama R, Oshida K, et al. Síndrome antifosfolípido catastrófico con hemofagocitosis asociada al virus de Epstein-Barr: Una conferencia clinicopatológica. *Lupus*. 2022;31(11):1385-1393. doi: [10.1177/09612033221118819](https://doi.org/10.1177/09612033221118819)

Silver, R. (2018). Síndrome antifosfolípido catastrófico y embarazo. *Seminarios en perinatología*, 42(1), 26-32. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2017.11.006> .

Liang J, Mahmood R, Benchaala I, et al. (August 03, 2023) Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Complex Diagnosis in the Setting of Lupus. *Cureus* 15(8): e42922. https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/168405/20230804-26558-1c8xlfa.pdf?utm_source=consensus

Rodríguez-Pintó, I., & Cervera, R. (2016). Síndrome antifosfolípido catastrófico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca*, 34(3), 76-87. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1231>

5.6 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS

Dra. Karen Courville, Dra. Angélica Quiel, Dra. Libia Cepeda

La microangiopatía trombótica inducida por fármacos (DITMA por sus siglas en inglés) es una forma secundaria de MAT causada por la exposición a ciertos medicamentos que desencadenan daño endotelial, formación de microtrombos y disfunción multiorgánica. Puede presentarse con manifestaciones similares a PTT, SHU o CID, y se clasifica según su mecanismo en inmunomediada o tóxica/dosis-dependiente. (Mazzierli et al., 2023).

5.6.2. Etiología y mecanismos patogénicos

a. DITMA inmunomediada (independiente de la dosis)

- Mecanismo: anticuerpos dirigidos contra combinaciones fármaco-plaquetas o fármaco-endotelio. El fármaco es el inductor de la formación de anticuerpos que reaccionan con plaquetas, neutrófilos y/o células endoteliales, dando lugar a un daño microvascular por la formación de microtrombos. (Ané et al., 2021)
- Inicio súbito tras la exposición (1–3 días) (Mazzierli et al., 2023).
- Fármacos implicados: (Mazzierli et al., 2023, Al-Nouri et al., 2015).
 - Quinina (más frecuente)
 - clopidogrel
 - Oxaliplatino
 - Vancomicina
 - Rifampicina
 - Ciclosporina

b. DITMA no inmunomediada, tóxica o dosis-dependiente

- Mecanismo: daño directo al endotelio al que los fármacos se unen. (Ané et al., 2021)
- Inicio progresivo durante semanas y/o meses, asociado a uso prolongado del fármaco o por dosis elevadas. (Al-Nouri et al., 2015)
- Fármacos implicados: (Mazzierli et al., 2023).
 - Fármacos antineoplásicos: Mitomicina, gemcitabina
 - Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus
 - Anti-VEGF: bevacizumab
 - Inhibidores de TK: sunitinib, pazopanib
 - Interferón: alfa, beta, gamma
 - Quinolonas

Tabla 5.6.1. Medicamentos que se informa que tienen una asociación probable o definitiva con MAT

	Quimioterapéuticos	Dirigidos contra el cáncer	Inmunosupresores	Antibióticos y antivirales	Otros
Asociación definitiva	Docetaxel Gemcitabina Mitomicina C Oxaliplatino Liposomaldoxorrubicina Pentostatina Vincristina Lomustina Bortezomib Carfilzomib Ixazomib	Alemtuzumab Pasudotox de moxetumomab Mesilato de imatinib Lenvatinib Nintedanib Palbociclib Regorafenib Sunitinib Bevacizumab Ramucirumab	Certolizumab pegol Ciclosporina A Tacrolimús Interferón (alfa, beta, policarboxilato) Leflunomida Muromonab- CD3 Sirolimus Everolimus	Levofloxacina Sulfisoxazol	Onasemnogene abeparvovec Ácido valproico Clorhidrato de oxicodona ER Oximorfona ER Quetiapina Quinina Cocaína Trielina
Asociación probable	Daunorrubicina Lomustina Trastuzumab	Pazopanib	Adalimumab	Ciprofloxacino Metronidazol Penicilina Rifampicina Trimetoprima-sulfametoxazol Famciclovir Valaciclovir	Clopidogrel Bupropión Estrógeno/progesterona Hidroxicloroquina Simvastatina Éxtasis

Modificada de Mazzierli et al., 2023

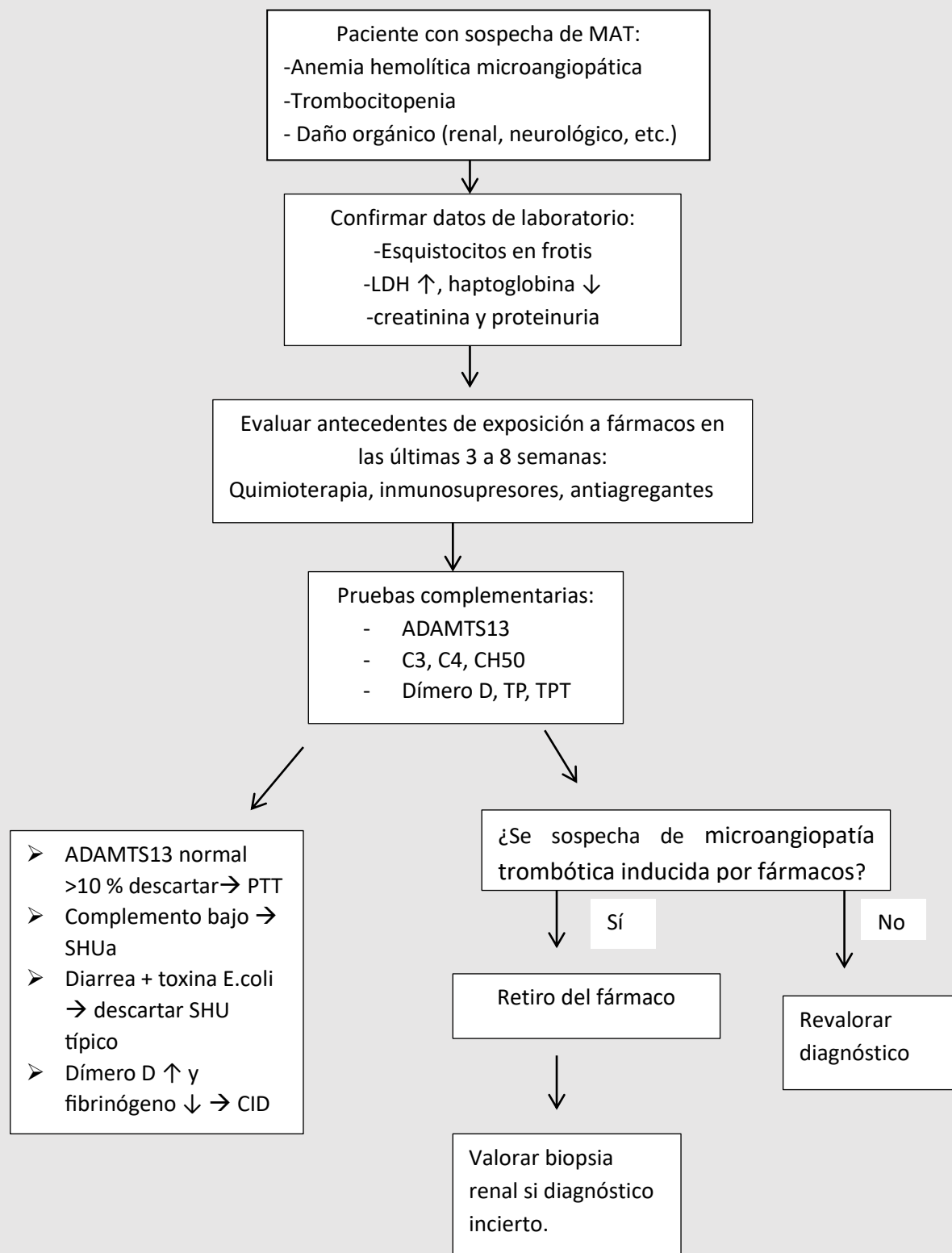
5.6.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio

- Clínica general:
 - Anemia hemolítica microangiopática
 - Trombocitopenia
 - Temblores, fiebre, náuseas y vómitos (más frecuente en DITMA tipo inmunomediada) (Ané et al., 2021)
 - Debilidad, cansancio, hipertensión (más frecuente en DITMA tipo tóxico) (Ané et al., 2021)
 - Lesión renal aguda (más frecuente en DITMA tipo tóxico) (Mazzierli et al., 2023).
 - Menos síntomas neurológicos que en PTT (Mazzierli et al., 2023).
- Laboratorio:
 - Esquistocitos en frotis
 - LDH ↑, haptoglobina ↓
 - Plaquetas ↓
 - Creatinina ↑ (más severa en formas por gemcitabina, mitomicina)
 - ADAMTS13: normal
 - Pruebas inmunológicas: pueden mostrar anticuerpos contra estructuras plaquetarias o fármaco-dependientes (no disponibles rutinariamente) (Mazzierli et al., 2023).

5.6.4. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	DITMA	PTT	SHU típico/atípico	CID
Contexto clínico	Exposición a fármacos	Neurológico, fiebre	Diarrea o SHUa	Sepsis, trauma, neoplasia
Inicio	Súbito (inmunomediado) o gradual (tóxico)	Súbito	Variable	Agudo
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Afectada, especialmente en tipo tóxico	Variable	Severamente afectada	Variable
ADAMTS13	Normal	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal
Cese al suspender droga	Mejora (inmunomediado)	No	No	No
Fibrinógeno / Dímero D	Normal	Normal	Normal	↓ marcado, Dímero D ↑↑
Fuente: autores				

Algoritmo diagnóstico: Microangiopatía trombótica inducida por fármacos



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: Síndrome hemolítico urémico; CID: coagulación intravascular diseminada.

5.6.5. Tratamiento

a. Suspensión inmediata del fármaco implicado

- Paso fundamental en todos los casos
- En inmunomediada, mejora puede ser rápida tras el retiro
- En tóxica, puede requerir semanas para recuperación parcial o total (Ané et al., 2021)

b. Tratamiento adicional según severidad

- El intercambio plasmático terapéutico (TPE) y el rituximab (RTX) se han utilizado en pacientes que no responden a la retirada del fármaco causante. El tratamiento con TPE o RTX debe considerarse en la DITMA inmunomediada, como se describe en asociación con quinina, gemcitabina, cisplatino y clopidogrel. (Ané et al., 2021)
- Corticoides: posibles beneficios en mecanismos inmunomediados (evidencia limitada) (Ané et al., 2021)
- Eculizumab: si hay sospecha de activación del complemento o evolución refractaria (Ané et al., 2021)
- Soporte renal: diálisis frecuente en DITMA por gemcitabina o mitomicina

c. Prevención de reexposición

- Contraindicación permanente del fármaco
- Documentación clara en historia médica (Ané et al., 2021)
- Es importante excluir cualquier otro diagnóstico antes de atribuir la MAT a un fármaco

Referencias

- Al-Nouri, Z.L., Reese, J.A., Terrell, D.R., Vesely, S.K., & George, J.N. (2015). Drug-induced thrombotic microangiopathy: A systematic review of published reports. *Blood*, 125(4), 616–618. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-611335>
- Ané, L. C., & Bernuz, C. R. (2021). Microangiopatía trombótica en paciente trasplantado renal. *EN FARMACIA HOSPITALARIA*, Caso clínico 11. Pág 114. Obtenido de <https://Inxademia.cat/files/204-10252-FITXER/Casosfarmacia20192020.pdf#page=114>
- Mazzierli, T., Allegrretta, F., Maffini, E., & Allinovi, M. (2023). Drug-induced thrombotic microangiopathy: An updated review of causative drugs, pathophysiology, and management. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1088031. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1088031>

5.7 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A TRASPLANTE

Dr. Norman Bustamante

5.7.1. Definición

La microangiopatía trombótica asociada a trasplante (TA-TMA) es una complicación grave que puede ocurrir después de un trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH) o, menos frecuentemente, trasplante de órganos sólidos. Se caracteriza por hemólisis microangiopática, trombocitopenia, disfunción renal y/o gastrointestinal y daño endotelial multisistémico. (Jodele et al., 2022)

5.7.2. Etiología y factores de riesgo

a. Trasplante de células madres hematopoyéticas (TCMH)

- Etiología:
 - Lesión endotelial causada por el acondicionamiento, la inmunosupresión y otras agresiones sistémicas que provocan anemia hemolítica microangiopática, activación plaquetaria intravascular y formación de trombos en la microcirculación. Estos efectos adversos provocan daño orgánico por isquemia, especialmente en el riñón, pero también en los pulmones y el tracto gastrointestinal. (Higham et al., 2021)
 - Activación de la cascada del complemento contribuye significativamente a la lesión orgánica. (Higham et al., 2021)
- Factores de riesgo: (Higham et al., 2021)
 - Variantes genéticas en los genes del complemento (no modificables)
 - Condicionamiento con busulfán, ciclofosfamida o irradiación total
 - Infecciones virales (CMV, VEB)
 - Enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda
 - Inhibidores de calcineurina INC (ciclosporina, tacrolimus)
 - Uso concomitante de sirolimus

b. Trasplante de órganos sólidos

- Menos frecuente, pero puede ocurrir, especialmente con disfunción del injerto y uso de fármacos inmunosupresores (inhibidores de calcineurina) (Rodríguez-Mori et al., 2020)

5.7.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio

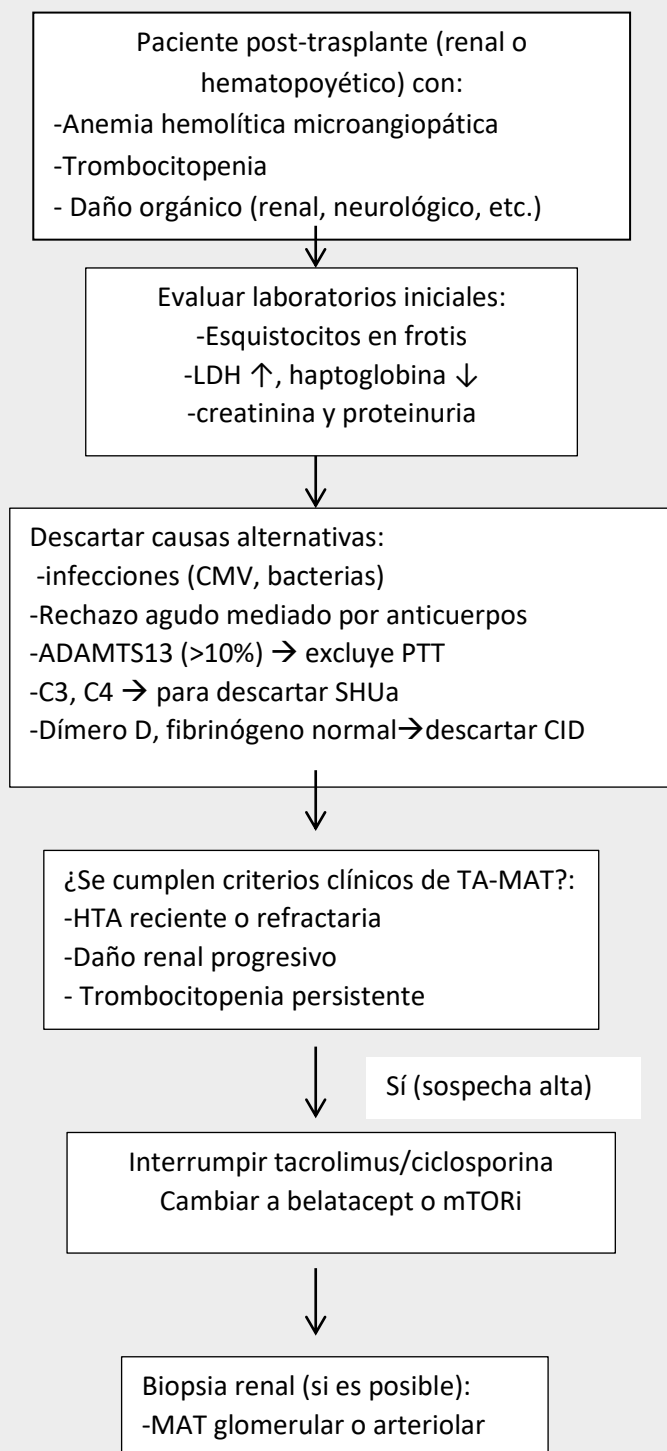
- Clínica: (Mahmoudjafari et al., 2023)
 - Anemia hemolítica (palidez, fatiga, ictericia leve)
 - Trombocitopenia con sangrado o petequias
 - Hipertensión arterial de novo o refractaria
 - Insuficiencia renal aguda o progresiva
 - Diarrea, dolor abdominal, edema
- Laboratorio: (Qi et al., 2023)
 - Esquistocitos en frotis
 - LDH ↑, haptoglobina ↓
 - Hemoglobina y plaquetas ↓
 - Creatinina ↑, proteinuria, hematuria
 - C3 y C4: pueden estar ↓ (activación del complemento)
 - ADAMTS13: normal o levemente ↓
- Biopsia (renal, intestinal, piel):
 - Presencia de microtrombos sin inflamación
 - Depósitos de C5b-9 (complejo de ataque del complemento)

5.7.4. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	TA-TMA	PTT	SHU atípico	CID
Contexto clínico	Post-trasplante (TPH o sólido)	Neurológico, fiebre	Idiopático o genético	Sepsis, trauma, neoplasia
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Afectada	Variable	Severamente afectada	Frecuentemente afectada
Activación complemento	Frecuente (C5b-9)	No	Sí, vía alternativa	No necesariamente
ADAMTS13	Normal o ↓ leve	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal

Relación con fármacos	Calcineurínicos, sirolimus	No	No	No
Fuente: autores				

Figura 5.7.1 Algoritmo diagnóstico: Microangiopatía trombótica asociada a trasplante (TA-MAT)



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; MAT: microangiopatía trombótica; SHU: Síndrome hemolítico urémico; CID: coagulación intravascular diseminada; CMV: citomegalovirus; HTA: hipertensión arterial.

5.7.5. Tratamiento

a) Retirada de fármacos inmunosupresores

El agente causante debe reducirse o suspenderse de inmediato. Esto ocurre con mayor frecuencia en el uso de ICN postrasplante y el paciente generalmente cambia al ICN alternativo o a un inhibidor de MTOR. (Nandavaram et al., 2024)

Otro agente alternativo que puede considerarse es Belatacept. (Nandavaram et al., 2024)

b) Bloqueo del complemento:

- Eculizumab (inhibidor de C5):
 - Alta eficacia en TA-TMA con activación del complemento
 - Dosis ajustadas al peso y función renal
 - Mejora función renal y sobrevida (Nandavaram et al., 2024)
- Ravulizumab (nuevo anti-C5 de acción prolongada): en casos seleccionados (Nandavaram et al., 2024)

c) Plasmaféresis:

- No recomendada de rutina
- Considerar solo si duda diagnóstica con PTT (Qi et al., 2023)

d) Defibrotida:

- Tiene un efecto protector sobre las células endoteliales microvasculares y la capacidad de restaurar el equilibrio trombofibrinolítico en vasos pequeños.
- Está aprobada para el tratamiento de TA-TMA. (Qi et al., 2023)

e) Inhibición de la MASP-2:

El inhibidor de la MASP-2, narsoplimab (OMS721), es un novedoso inhibidor selectivo del complemento que bloquea eficazmente la activación anormal del complemento y tiene un efecto protector sobre las células endoteliales con un impacto mínimo en la función inmunitaria. (Qi et al., 2023)

Un ensayo clínico iniciado por Khaled *et al.* incluyó a 28 pacientes con TA-TMA y mostró que la tasa de respuesta general después de aplicar narsoplimab fue del 61%.

Referencias

- Higham, C. S., Collins, G., Shimano, K. A., Melton, A., Kharbanda, S., Winestone, L. E., ... & Dvorak, C. C. (2021). Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric patients: pre-HSCT risk stratification and prophylaxis. *Blood advances*, 5(8), 2106-2114. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003988>
- Jodele, S., Dandoy, C. E., Sabulski, A., Koo, J., Lane, A., Myers, K. C., Wallace, G., Chima, R. S., Teusink-Cross, A., Hirsch, R., Ryan, T. D., Benoit, S., & Davies, S. M. (2022). Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy Risk Stratification: Is There a Window of Opportunity to Improve Outcomes?. *Transplantation and cellular therapy*, 28(7), 392.e1-392.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.04.019>
- Khaled, S. K., Claes, K., Goh, Y. T., Kwong, Y. L., Leung, N., Mendrek, W., Nakamura, R., Sathar, J., Ng, E., Nangia, N., Whitaker, S., Rambaldi, A., & OMS721-TMA-001 Study Group Members (2022). Narsoplimab, a Mannan-Binding Lectin-Associated Serine Protease-2 Inhibitor, for the Treatment of Adult Hematopoietic Stem-Cell Transplantation-Associated Thrombotic Microangiopathy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 40(22), 2447-2457. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02389>
- Mahmoudjafari, Z., Alencar, M.C., Alexander, M.D. *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy and the role of advanced practice providers and pharmacists. *Bone Marrow Transplant* **58**, 625-634 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41409-023-01951-3>
- Nandavaram S, Twist H, Evans R, Paluri S, Castellanos A, Pelaez A. Thrombotic Microangiopathy in Solid Organ Transplantation. *OBM Transplantation* **2024**; 8(2): 211; doi:[10.21926/obm.transplant.2402211](https://doi.org/10.21926/obm.transplant.2402211)
- Henao-Piedrahita, Natalia. "Microangiopatías trombóticas primarias: una revisión narrativa." *Medicina & Laboratorio* 25.2 (2023): 485-499. Disponible en: [Microangiopatías trombóticas primarias: una revisión narrativa](#)
- Rodríguez-Mori, J. E., Mego-Arellan, D. C., Sumire-Umeres, J., & Asato-Higa, C. (2020). Microangiopatía trombótica en el trasplante renal, el tacrolimus como causante. *Acta Médica Peruana*, 37(4), 500-504. <http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.374.1056>

5.8. MAT ASOCIADAS A INFECCIONES (EXCLUYENDO STEC-SHU)

Dra. Maydelin Pecchio

5.8.1. Definición

Las infecciones asociadas a microangiopatía trombótica (MAT) representan una forma secundaria de daño endotelial inducido por patógenos. Estas infecciones pueden desencadenar una respuesta inmune desregulada, activación del complemento o daño directo al endotelio, y generar el cuadro clínico de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo orgánico, típicamente renal, neurológico o hepático. (Thoreau et l., 2021)

5.8.2. Mecanismos patogénicos

- Daño endotelial directo por toxinas o invasión viral
- Activación del complemento por endotoxinas bacterianas o productos virales
- Inflamación sistémica severa, en especial en estados sépticos
- Formación de microtrombos como parte de la respuesta procoagulante (Leisring et al., 2024)

5.8.3. Agentes infecciosos implicados (excluyendo *E. coli* productora de toxina Shiga)

Patógeno	Mecanismo principal	Tipo de MAT asociado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Exposición de T-antígeno y hemólisis	SHU atípico (neumocócico)
HIV	Daño endotelial, inmunosupresión	PTT-like o SHUa
Citomegalovirus (CMV)	Infección endotelial, inmunoactivación	SHUa o MAT secundaria
Virus de Epstein-Barr (EBV)	Activación inmune	MAT secundaria a infección viral
Hepatitis C y B	Vascularitis, daño inmunológico	SHUa o MAT crónica
Sífilis	Endarteritis, daño microvascular	MAT secundaria
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Hemólisis inmunomediada, MAT leve	SHUa
Varicela-zóster (VZV)	Vasculopatía post-infecciosa	MAT secundaria
Parvovirus B19	Supresión medular + daño endotelial	MAT secundaria en inmunodeprimidos
SARS-CoV-2 (COVID-19)	Endotelitis viral, hipercoagulabilidad	MAT o CID asociado a COVID
Malaria severa (<i>P. falciparum</i>)	Adherencia eritrocitaria a endotelio	SHUa/MAT tipo CID

Fuente: Leisring et al., 2024

5.8.4. Manifestaciones clínicas comunes:

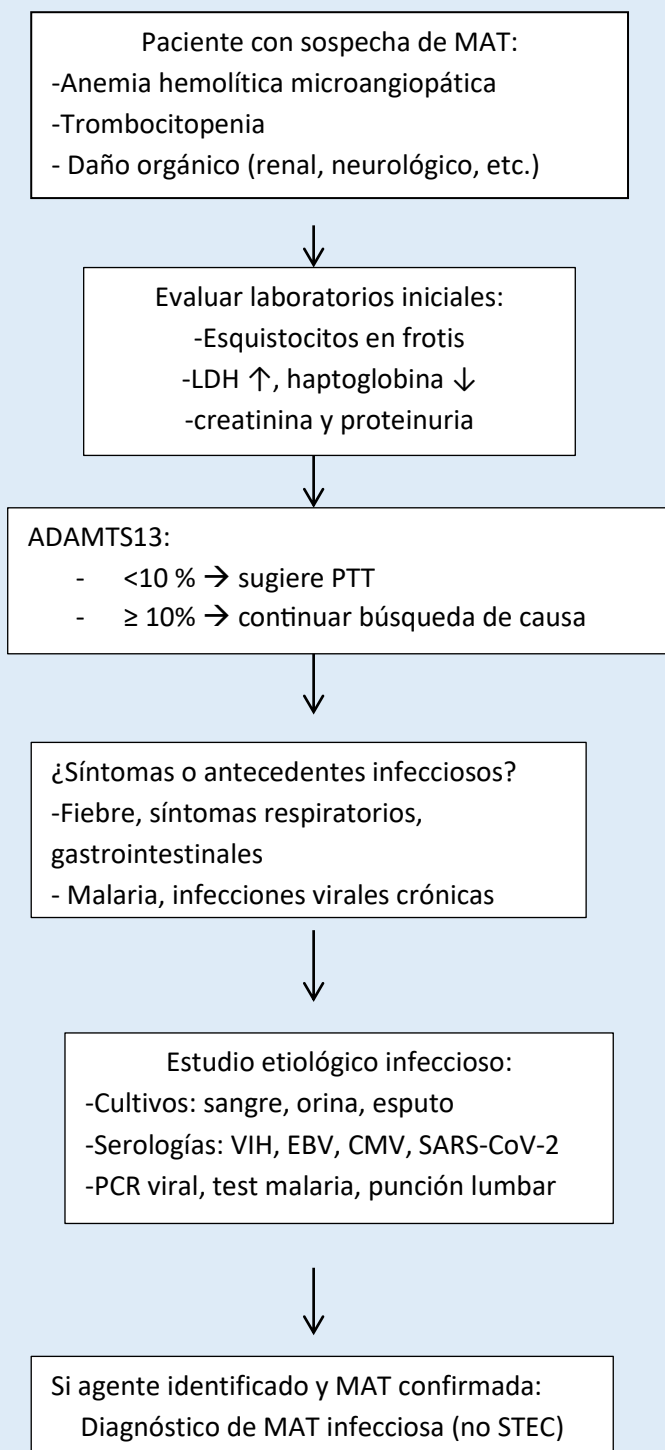
- Síndrome hemolítico-trombocitopénico:
 - Palidez, ictericia leve, sangrado mucocutáneo
 - Disfunción renal, neurológica o respiratoria

- Laboratorio:
 - Anemia microangiopática (esquistocitos, LDH ↑, haptoglobina ↓)
 - Trombocitopenia
 - Creatinina y urea elevadas
 - C3 y C4: pueden estar ↓ si activación del complemento
 - Pruebas específicas para patógenos: PCR, serologías, hemocultivos
- ADAMTS13: usualmente normal (excepto en casos de PTT asociado a VIH)

5.8.5. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	MAT por infecciones	PTT	SHU atípico	CID
Contexto clínico	Infección activa, inmunosupresión	Neurológico, fiebre	Idiopático o genético	Sepsis, trauma, neoplasia
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Variable	Variable	Severamente afectada	Frecuentemente afectada
C3/C4	A veces ↓ (complemento activado)	Normal	↓	Normal o ↓ leve
ADAMTS13	Normal (excepto VIH/PTT)	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal
Fuente: autores				

Algoritmo diagnóstico: Microangiopatía trombótica asociada a infecciones



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; MAT: microangiopatía trombótica;

Fuente: autores

5.8.6. Tratamiento

a. Tratamiento dirigido a la causa infecciosa

- Antibióticos o antivirales específicos
 - *Ej. penicilina en sífilis, valganciclovir en CMV, antimaláricos en malaria*
- Soporte inmunológico en infecciones oportunistas (VIH) (Genest et al., 2023)

b. Tratamiento del MAT

- Soporte general: transfusiones, diálisis, control de TA
- Eculizumab:
 - Considerar en casos refractarios con activación del complemento
- Plasmaféresis:
 - Indicado si no se puede excluir PTT o si hay progresión severa
- Corticoides:
 - Solo si hay componente inmunomediado evidente (ej. VIH con sospecha de PTT) (Genest et al., 2023)

Referencias

Genest, D. S., Patriquin, C. J., Licht, C., John, R., & Reich, H. N. (2023). Renal thrombotic microangiopathy: a review. *American Journal of Kidney Diseases*, 81(5), 591-605. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.10.014>

Leisring, J., Brodsky, S. V., & Parikh, S. V. (2024). Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. *Arthritis & Rheumatology*, 76(2), 153-165. <https://doi.org/10.1002/art.42681>

Thoreau, B., von Tokarski, F., Bauvois, A., Bayer, G., Barbet, C., Cloarec, S., ... & Halimi, J. M. (2021). Infection in patients with suspected thrombotic microangiopathy based on clinical presentation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 16(9), 1355-1364. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.10.014>

5.9 MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA ASOCIADA A CÁNCER

Dr. José Pinto

5.9.1. Definición

La microangiopatía trombótica asociada a cáncer (TMA oncológica) es una forma secundaria de MAT, observada principalmente en neoplasias sólidas metastásicas (adenocarcinomas), leucemias agudas, o como efecto adverso del tratamiento antineoplásico. Puede presentarse al diagnóstico de cáncer, durante el curso de la enfermedad o como manifestación paraneoplásica. (Valério et al., 2021)

5.9.2. Etiología y mecanismos fisiopatológicos

a. Asociación directa con el cáncer (TMA primaria oncológica)

- Invasión o embolización tumoral del endotelio microvascular
- Liberación de citocinas y procoagulantes por células tumorales (factor tisular)
- Compresión mecánica vascular por masas o infiltración medular (Jalal et al., 2025)

b. Asociación a quimioterapia (ver también MAT inducida por fármacos) (Jalal et al., 2025)

- Agentes implicados:
 - Gemcitabina
 - Mitomicina C
 - Bevacizumab y otros anti-VEGF
 - Inhibidores de proteasoma (bortezomib, carfilzomib)
 - Trastuzumab deruxtecán
 - Lenvatinib

c. Neoplasias más frecuentemente implicadas:

Tipo de cáncer	Asociación frecuente a MAT
Adenocarcinoma gástrico	Alta
Adenocarcinoma pancreático	Alta
Cáncer de mama metastásico	Moderada
Cáncer de próstata metastásico	Moderada
Leucemia mieloide aguda (LMA)	Alta, por infiltración
Mieloma múltiple	Asociado por fármacos

Linfomas agresivos

Infiltración medular o diseminación

Fuente: Thomas et al., 2021

5.9.3. Manifestaciones clínicas y de laboratorio:

- Clínica: (Castillo-Ramírez et al., 2018)
 - Debilidad, fatiga y pérdida de peso
 - Sangrado mucocutáneo (trombocitopenia)
 - Disfunción renal progresiva
 - Síntomas relacionados al tumor primario o enfermedad metastásica (dolor óseo localizado, dolor lumbar)
 - Puede coexistir con síndrome de consumo o CID
- Laboratorio: (Castillo-Ramírez et al., 2018)
 - Esquistocitos en frotis
 - LDH ↑, haptoglobina ↓
 - Hemoglobina ↓, plaquetas ↓
 - Creatinina ↑, proteinuria leve-moderada
 - ADAMTS13: normal o levemente ↓
 - C3/C4: normales
 - En médula ósea: infiltración tumoral frecuente

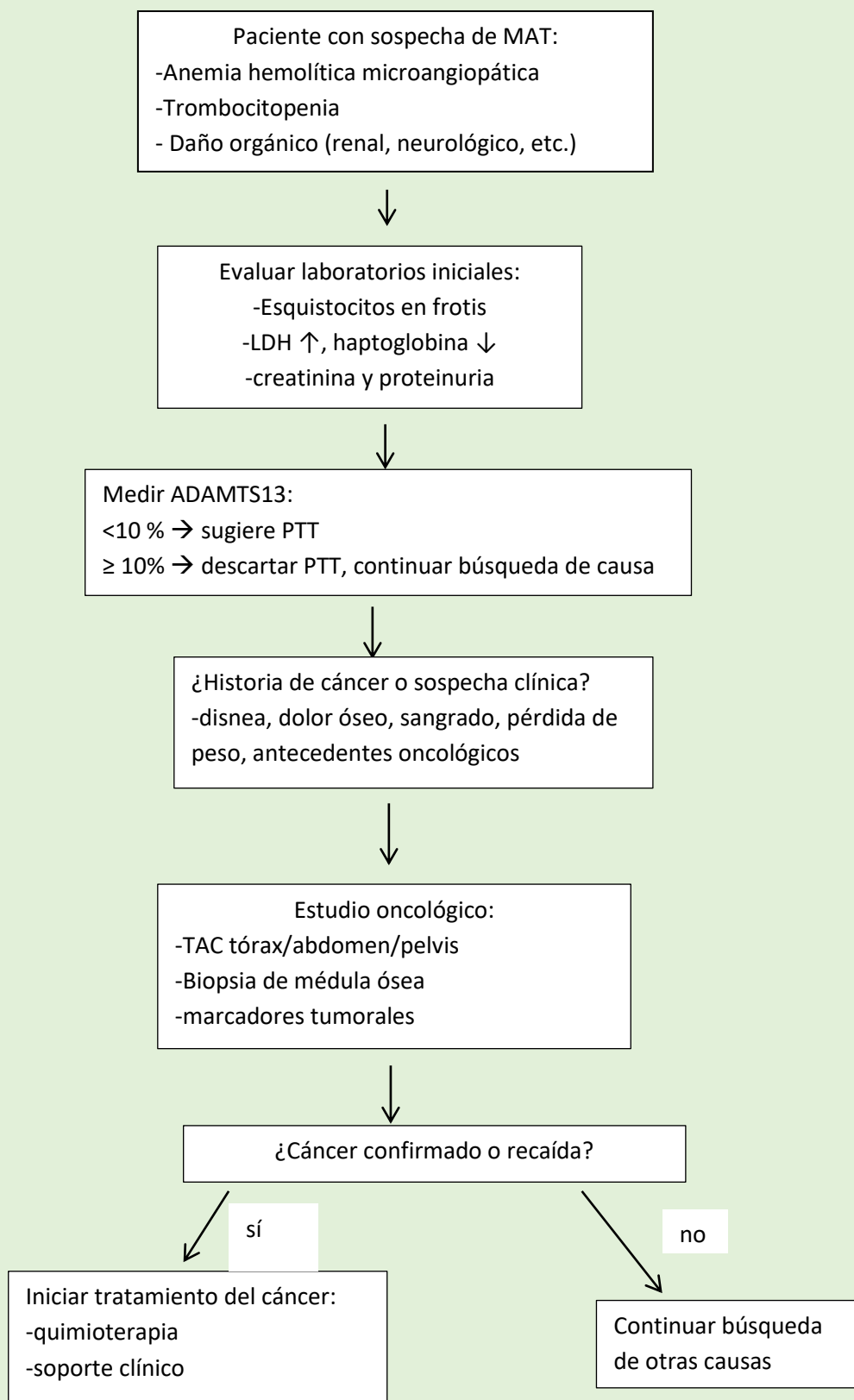
5.9.4. Diagnóstico diferencial con otras MAT

Característica	MAT asociada a cáncer	PTT	SHU atípico	CID
Contexto clínico	Neoplasia avanzada o metastásica	Neurológico, fiebre	Idiopático o genético	Sepsis, trauma, cáncer
Hemólisis	Presente	Presente	Presente	Presente
Plaquetas	↓	↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
Función renal	Variable (suele ser progresiva)	Variable	Severamente afectada	Frecuentemente afectada
ADAMTS13	Normal	Muy ↓ (<10%)	Normal	Normal

Medula ósea	Infiltración tumoral frecuente	No	No	No
Relación con fármacos	Frecuente (quimioterapia)	No	No	Posible

Fuente: autores

Algoritmo diagnóstico: Microangiopatía trombótica asociada a cáncer



PTT: purpura trombocitopénica trombótica; MAT: microangiopatía trombótica; TAC: tomografía axial computarizada

Fuente: autores

5.9.5. Tratamiento

a. Tratamiento del cáncer subyacente

- Control tumoral es el único tratamiento definitivo en MAT primaria asociada a cáncer (Thomas et al., 2021)
- Cambio o interrupción de quimioterapia si se sospecha toxicidad relacionada (Thomas et al., 2021)

b. Soporte general

- Transfusiones de sangre o plaquetas según necesidad
- Control de la presión arterial y soporte renal
- Diálisis si es necesario (Thomas et al., 2021)

c. Plasmaféresis

- No recomendada de rutina
- Sin beneficio demostrado si ADAMTS13 es normal y no hay sospecha de PTT (Thomas et al., 2021)

5.9.6. Pronóstico y seguimiento

- Indicadores de mal pronóstico: LDH > 1500 UI/L, creatinina >3 mg/mL, progresión tumoral activa.
- Definir controles clínicos y de laboratorio durante las primeras 6 semanas. (Meseha M, 2024)
- En un análisis reciente, de los pacientes hospitalizados con MAT asociada a cáncer, el 96% fallecieron durante el seguimiento (mediana de 22 días) (Krahn J, 2024).
- La mortalidad del MAT en contexto oncológico es > 50% a corto plazo y puede alcanzar > 80-90% a largo plazo, dependiendo de la gravedad, del órgano comprometido y del tratamiento recibido.

Referencias

- Jalal, A., Atari, M., Hassanein, M. y Java, A. (2025). Microangiopatía trombótica y riñón. En *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK611985/>
- Ramirez, A. C., Lorente, J. B., & Yglesias, P. J. M. (2018). Microangiopatía trombótica en Paciente con cáncer de origen desconocido. *Revista Colombiana de Cancerología*, 22(2), 84-87. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.06.001>
- Thomas, M. R., & Scully, M. (2021). How I treat microangiopathic hemolytic anemia in patients with cancer. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 137(10), 1310-1317. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003810>
- Valério, P., Barreto, JP, Ferreira, H., Chuva, T., Paiva, A. y Costa, JM (2021). Microangiopatía trombótica en oncología: una revisión. *Oncología traslacional*, 14 (7), 101081. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101081>
- Krahn, J., & Sun, H. L. (2024). Suboptimal Management of Cancer-Associated Thrombotic Microangiopathies in Newly Diagnosed and Known Cancers: A 15-Year Provincial Retrospective Cohort Study. *Blood*, 144, 5532. <https://doi.org/10.1182/blood-2024-194552>
- Meseha, M., Qu, D., Lykon, J., & Coffey, D. (2024). Carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy (TMA) refractory to eculizumab: A case report and literature review. *Annals of Hematology*, 103(10), 4313-4317. <https://doi.org/10.1007/s00277-024-05965-9>

