

¿La microangiopatía trombótica en la hipertensión maligna se asocia con mutaciones genéticas del complemento?

Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L, et al.; on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int.* 2019;96:995-1004.

Análisis crítico: **Marian Goicoechea, Úrsula Verdalles, Ana Pérez de José***

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):43-45

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico retrospectivo observacional. Estudio de casos y controles que incluye a 55 pacientes diagnosticados de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y a 110 pacientes con hipertensión arterial maligna (HTAm) de etiología diferente al SHUa. El estudio analiza:
 - La frecuencia de la HTAm grave en pacientes con SHUa.
 - Las características clínicas, histológicas y la existencia de alteraciones genéticas en pacientes con SHUa según la gravedad de la HTA.
 - La respuesta al tratamiento con eculizumab y plasmaféresis.
 - La frecuencia de microangiopatía trombótica (MAT) en pacientes con HTAm secundaria a otras enfermedades distintas al SHUa.
- Se incluyó a pacientes desde 2000 hasta 2016, con una mediana de seguimiento de 30 meses.

■ Asignación



No es un estudio aleatorizado.

■ Enmascaramiento



Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede.

■ Ámbito



Casos: 55 pacientes de 21 Servicios de Nefrología de España y Portugal.
Cohorte control: 110 pacientes con HTAm secundaria a otras causas distintas del SHUa procedentes de un único hospital (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de SHUa definido por:
- Recuento plaquetario disminuido ($< 150 \times 10^9/l$) o descenso del recuento plaquetario superior al 25% respecto a los valores basales.
 - Existencia de anemia hemolítica microangiopática, con descenso de hemoglobina, aumento de lacta-

to-deshidrogenasa, descenso de haptoglobina, presencia de esquistocitos en sangre periférica y prueba de Coombs negativa.

- Actividad de ADAMTS13 normal ($> 10\%$) y toxina de Shiga negativa.

■ Criterios de exclusión

- Ausencia de estudio genético.
- Ausencia de fondo de ojo en pacientes con HTA de grado 2.

■ Intervención

Todos los pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo:

- 46 pacientes recibieron plasmaféresis.
 - 26 pacientes recibieron eculizumab.
 - 4 pacientes no recibieron plasmaféresis ni eculizumab.
- Los pacientes tratados con eculizumab recibieron una dosis inicial de 900 mg i.v. semanal durante 4 semanas y luego 1.200 mg cada 2 semanas. Se suspendió la plasmaféresis en todos los pacientes que comenzaron el tratamiento con eculizumab.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Respuesta hematológica y renal. La respuesta hematológica se definió por la normalización del recuento plaquetario y la desaparición de marcadores de anemia hemolítica microangiopática. La respuesta renal se definió por el descenso de creatinina sérica, al menos, el 25%, junto con la suspensión de la necesidad de diálisis.

■ Variables secundarias

Necesidad de tratamiento renal sustitutivo, con diálisis crónica (> 3 meses) o trasplante renal.

■ Tamaño muestral



El total de la muestra en el grupo de casos fue 75 pacientes con SHUa; se excluyó a 20 por no disponer de estudio genético o fondo de ojo. Finalmente se analizó

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

a 55 pacientes. El total de la muestra en el grupo control fue 110 pacientes con HTAm secundaria a otras causas distintas del SHUa.

■ Promoción

Manuel Praga, Santiago Rodríguez de Córdoba, Emilia Arjona, Ana Huerta, Enrique Morales, Ana Ávila, Mario

Espinosa, Miguel Blasco y Fernando Caravaca-Fontán han recibido honorarios de Alexion por su participación en charlas y como miembros del consejo consultivo. Ninguna de estas actividades ha influido en los resultados o en su interpretación en este artículo. El resto de los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupo de pacientes con SHUa: se comparan según el grado de hipertensión y según el diagnóstico de HTAm. No se encuentran diferencias importantes en ninguna de las variables, excepto en el grado de disfunción renal, que aumenta con el mayor grado de hipertensión. También se comparan según la presencia o no de mutaciones en los genes del complemento, y no se encuentran diferencias importantes.

Grupo de pacientes controles con HTAm: no se muestran las características demográficas, clínicas ni bioquímicas de este grupo. Solo se muestra la etiología de la HTAm.

Resultados principales en relación con el diagnóstico

El 65% de los pacientes con SHUa presentó, en el momento del diagnóstico, HTA grave de grado 2 o 3, y, de estos pacientes, el 53% cumplía criterios de HTAm al realizar el fondo de ojo.

El 35% de los pacientes con SHUa presentó variantes patogénicas en el estudio genético del complemento (no hubo diferencias en la proporción de pacientes con anomalías genéticas entre los pacientes con criterios de HTAm y sin HTAm; el 37 frente al 33%).

En la cohorte control de pacientes con HTAm no asociada a SHUa, la prevalencia de MAT fue muy baja (5%).

Resultados en relación con el tratamiento y el pronóstico

El 84% de los pacientes recibió tratamiento con plasmaféresis y el 47% con eculizumab. La respuesta hematológica y renal fue superior en el grupo de pacientes que recibió eculizumab (81%) frente al 24% con el tratamiento con plasmaféresis. La supervivencia renal fue mayor en el grupo de pacientes tratado con eculizumab, del 85% a los 5 años de seguimiento frente al 41% en el grupo que no recibió dicho tratamiento. La respuesta al tratamiento con eculizumab fue independiente de las cifras de PA y de la existencia de variantes patogénicas en el estudio genético. La necesidad de tratamiento con hemodiálisis en el momento del diagnóstico, el porcentaje de glomerulosclerosis en la biopsia renal y el tratamiento con eculizumab fueron las variables predictivas de las respuestas renal y hematológica a largo plazo en los pacientes diagnosticados de SHUa.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La HTA grave y la HTAm son muy frecuentes en los pacientes con SHUa primario, mientras que la MAT es poco frecuente en pacientes con HTAm secundaria a otras etiologías.

El tratamiento con eculizumab es superior al tratamiento con plasmaféresis tanto en la respuesta renal como en la hematológica. La respuesta al tratamiento con eculizumab es independiente de las cifras de PA o diagnóstico de HTAm, y de la existencia de mutaciones genéticas en el estudio del complemento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las MAT son un grupo de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación de órgano diana. En los últimos años se ha tratado mucho la clasificación de las MAT y se ha alcanzado el consenso de que todas las MAT que no puedan ser diagnosticadas como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome hemolítico urémico típico asociado con gérmenes productores de toxina de Shiga sean denominadas síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)¹. Dentro de este gran grupo se encuentran los casos de SHUa mediados por una desregulación de la vía alternativa del complemento, conocidos

como SHUa primario, y casos de HTAm que producen una MAT secundaria, conocidos como SHUa secundarios. Sin embargo, pacientes con SHUa primario² pueden comenzar como una HTAm y, al contrario, pacientes con diagnóstico de HTAm pueden presentar mutaciones en los genes del complemento que regulan la vía alternativa y, por tanto, encuadrarse dentro del diagnóstico de SHUa primario. El principal mensaje de este estudio es que los pacientes que comienzan con HTAm y SHUa pueden presentar alteraciones en los genes que regulan el complemento y evolucionar favorablemente si son tratados con eculizumab, mientras que es muy raro que los pacientes que comienzan con HTAm secundaria a otra etiología presenten MAT.

Karouri et al. realizaron un estudio similar que incluyó a 137 pacientes diagnosticados de SHUa con y sin emergencia hipertensiva. No encontraron diferencia en el porcentaje de mutaciones genéticas entre pacientes con y sin hipertensión, lo que sugiere un papel de la desregulación del complemento en la etiopatogenia de la MAT asociada con la hipertensión maligna^{3,4}. La diferencia con el trabajo de Cavero es que los pacientes con HTAm no respondieron al tratamiento con eculizumab de forma importante, aunque mostraron una mejor supervivencia renal a largo plazo (5 años): el 46% en los tratados frente al 23% en los no tratados.

Limitaciones del estudio: carácter retrospectivo observacional, cohorte de 55 pacientes diagnosticados de SHUa multicéntrica y reclutados durante un periodo de tiempo muy largo en el que se modifican aspectos terapéuticos importantes, como el inicio de la prescripción con eculizumab. Los protocolos de diagnóstico e inicio de tratamiento en los diferentes centros hospitalarios pueden ser heterogéneos. El grupo de pacientes caso diagnosticados de HTAm fue reclutado en un único centro.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La relevancia de este estudio es su aplicabilidad a la práctica clínica: cuando un paciente acude a urgencias con una emergencia hipertensiva y una microangiopatía trombótica asociada puede presentar una alteración en la regulación del complemento y se puede beneficiar del tratamiento con eculizumab. La HTAm asociada con otras etiologías no suele cursar con microangiopatía trombótica. El tamaño muestral y el carácter retrospectivo del estudio implican que se debe continuar analizando la asociación entre disfunción endotelial, hipertensión arterial y alteración en la regulación del complemento.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Microangiopatía trombótica

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Diagnóstico y tratamiento

Palabras clave: Microangiopatía trombótica. Hipertensión arterial maligna. Tratamiento sustitutivo renal. Respuesta hematológica. Complemento

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

La Dra. Marian Goicoechea ha recibido honorarios por su participación en charlas de Alexion. Las Dras. Úrsula Verdalles y Ana Pérez de José declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia*. 2015;35:421-47.
2. El Karoui K, Boudhabhay I, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome and hypertensive crisis. *Kidney Int*. 2019;96:1239.
3. El Karoui KE, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J, et al. Impact of hypertensive emergency and complement rare variants on presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. *Haematologica*. 2019;104:2501-11.
4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int*. 2017;91:539-51.